



รายงานการศึกษาค้นคว้าประสิทธิภาพ
และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์
ในการรักษาอาการปวด
และอาการอักเสบของยากลุ่ม
Selective Cyclooxygenase inhibitors
(COX-II inhibitors)



รายงานการศึกษาทบทวนประสิทธิภาพ
และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์
ในการรักษาอาการปวด
และอาการอักเสบของยากลุ่ม
Selective Cyclooxygenase inhibitors
(COX-II inhibitors)



คณะทำงาน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

- ภญ.อ.ดร.ภัทรินทร์ กิตติบุญญาคุณ (หัวหน้ากลุ่ม)
- ภญ.ผศ.ดร.ชนัดดา พลอยล้อมแสง
- ภญ.ผศ.ดร.ศิริตรี สุทธจิตต์
- ภญ.อ.ดร.พริยา สมสะอาด
- ภญ.อ.อารีรัตน์ สีสระนาถกุล
- ภญ.อ.เพ็ญขวัญ ศรีมงคล

โรงพยาบาลกาฬสินธุ์

- ภก.ตนุภัทร จำนงค์ศรี
- ภญ.จิตรภรณ์ มณีเรือง
- ภญ.สุดารัตน์ เหมกุล

รายงานการศึกษาทบทวนประสิทธิภาพ และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์
ในการรักษาอาการปวดและอาการอักเสบของยากลุ่ม
Selective Cyclooxygenase inhibitors (COX-II inhibitors)

ISBN : 978-974-299-185-2
จัดพิมพ์โดย : สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย
พิมพ์ครั้งที่ 1 : มิถุนายน 2555 จำนวน 1,500 เล่ม
ออกแบบและพิมพ์ที่ : สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์



“ข้อสำคัญเราจะต้องรู้จักใช้ทรัพยากรทั้งนี้^{๒๕}อย่างฉลาด
คือ ไม่นำมาทุ่มเทใช้ให้สิ้นเปลืองไปโดยไร้ประโยชน์^{๒๖}
หรือได้ประโยชน์ไม่คุ้มค่า หากแต่ระมัดระวัง^{๒๗}
ใช้ด้วยความประหยัดรอบคอบ
ประกอบด้วยความคิดพิจารณาตามหลักวิชา^{๒๘}
เหตุผล และความถูกต้องเหมาะสม^{๒๙}
โดยมุ่งถึงประโยชน์แท้จริงที่จะเกิดแก่ประเทศชาติ^{๓๐}
ทั้งในปัจจุบันและอนาคตอันยืนยาว”

พระราชดำรัสพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว
ในการเสด็จออกมหาสมาคม
ในงานพระราชพิธีพระชนมพรรษา พุทธศักราช ๒๕๒๙
วันศุกร์ที่ ๕ ธันวาคม ๒๕๒๙

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณ นพ.สัมฤทธิ์ ศรีธำรงสวัสดิ์ ผู้อำนวยการสำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย และทีมคณะกรรมการวิชาการ รวมทั้ง รศ.ดร. จุฬารัตน์ ลิมวณิชานนท์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผศ.ดร.อรอนงค์ วลีขจรเลิศ และ ผศ.ดร.ธนนรรจ์ รัตนโชติพานิช คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ที่ได้ให้โอกาสทีมคณะทำงานจาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ได้ทำงานวิจัยที่มีคุณค่าและเกิดประโยชน์ต่อระบบสุขภาพขึ้นนี้ รวมทั้งขอขอบคุณเภสัชกรจากโรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลร้อยเอ็ด โรงพยาบาลมหาสารคาม โรงพยาบาลชลบุรี และโรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์ ในการให้ความร่วมมือเกี่ยวกับข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ทำให้ทางคณะทำงานได้เข้าใจถึงสภาพปัญหาการสั่งใช้ยาในกลุ่ม Selective COX-II inhibitors มากขึ้น

คณะทำงาน

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

จากการทบทวนหลักฐานงานวิจัยทางการแพทย์ (Systematic review and Meta-analysis) พบว่า ยาในกลุ่ม selective COX-II inhibitors (Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib) มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดและอาการอักเสบที่มีสาเหตุจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) โรคเกาต์ การบาดเจ็บจากการเล่นกีฬา อุบัติเหตุ และอาการปวดหลังผ่าตัด ไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่ม non-selective COX-II inhibitors (NSCIs) แต่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงกว่า และในบางการศึกษาพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดได้ดีกว่ากลุ่ม SCIs สำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัด lumbar spine

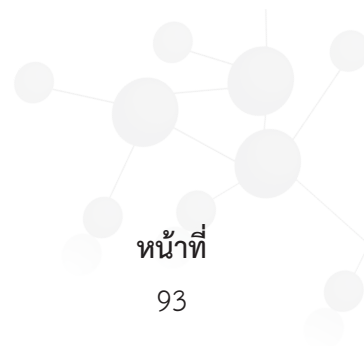
เมื่อพิจารณาในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม SCIs ต่อระบบทางเดินอาหาร พบว่าจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบด้านต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) และการศึกษา Budget impact analysis พบว่า การใช้ non- SCIs ร่วมกับยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) มีประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากกว่าการใช้ยาในกลุ่ม SCIs เดี่ยวๆ หรือร่วมกับ PPIs สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในระยะยาว ซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็น gastric or duodenal ulcers สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า SCIs เพิ่มอัตราการเกิด cardiovascular event ได้แก่ fatal and non-fatal Myocardial infarction (MI), fatal and non-fatal stroke รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูงไม่แตกต่างจาก NSCIs แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะการเกิด MI พบว่า SCIs ทำให้เกิด MI มากกว่ากลุ่ม NSCIs อย่างมีนัยสำคัญ และยาในกลุ่ม SCIs อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตทำให้ให้ระดับ BUN และ serum creatinine สูงขึ้นได้

โดยสรุป ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เมื่อพิจารณาทั้งด้านประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดและอาการอักเสบ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SCIs ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ข้อเสื่อม โรคเกาต์ การบาดเจ็บจากการเล่นกีฬา อุบัติเหตุ และอาการปวดหลังผ่าตัด (drug) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NSCIs เป็นยาตัวแรกเสมอ (First line drug) และในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารได้แก่กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา steroids, aspirin, warfarin, ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็น gastric or duodenal ulcers, upper gut bleeding or perforation และ/หรือ ในผู้ป่วยที่มีโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือ โรคไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ทุกตัว แนะนำให้ใช้ paracetamol แทน กรณีที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs จริงๆ ในผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร แนะนำให้เลือกใช้ ibuprofen ร่วมกับ PPIs และผู้ป่วยที่มีโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยแนะนำให้ใช้ Naproxen ร่วมกับ PPIs

สารบัญ

หน้าที่

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	V
อภิธานอักษรย่อ	X
1. ระบาดวิทยาของโรคข้อเสื่อม ข้ออักเสบ และเกาต์ ในประเทศไทยและต่างประเทศ	1
● ระบาดวิทยาของโรคในประเทศไทย	3
● ระบาดวิทยาของโรคในต่างประเทศ	4
2. แนวทางการรักษาโรค ในประเทศไทยและต่างประเทศ	7
● แนวทางการรักษาในประเทศไทย	9
● แนวทางการรักษาในต่างประเทศ	10
3. สถานการณ์การใช้ยากกลุ่ม COX-II inhibitors ในประเทศไทย	13
4. ประสิทธิภาพของยา Selective COX-II inhibitors เปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs	23
● Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis	25
● Gout	36
5. อาการไม่พึงประสงค์ของยา Selective COX-II inhibitors เปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs	39
● Gastrointestinal (GI) adverse events	41
● Renal adverse events	43
● Cardiovascular/Cardiac adverse events	45
● สรุปอาการไม่พึงประสงค์ของยา Selective COX-II inhibitors	51
6. ความคุ้มค่าตามหลักเภสัชเศรษฐศาสตร์	53
● การทบทวนบทความวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์อย่างเป็นระบบ	56
● ข้อมูลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย	59
7. นโยบายการเบิกจ่ายค่ายากกลุ่ม Selective COX-II inhibitors ในต่างประเทศ	67
● นโยบายการเบิกจ่ายยากกลุ่ม Selective COX-II inhibitors	69
● ผลของนโยบายควบคุมการสั่งจ่าย Selective COX-II inhibitors	74
เอกสารอ้างอิง	79



ภาคผนวก	หน้าที 93
ภาคผนวกที่ 1	
● แบบประเมินการสั่งใช้ยา (Drug Use Evaluation form)	95
ภาคผนวกที่ 2	
● สรุปขั้นตอนการทำงาน	97
ภาคผนวกที่ 3	
● ข้อมูลรายการยา (Drug Monograph)	99
Celecoxib	99
Etoricoxib	106
Meloxicam	120



สารบัญตาราง

	หน้าที่
ตารางที่ 1	
● Clinical Practice Guideline ที่ใช้อ้างอิงการรักษา OA และ RA ในประเทศไทย	9
ตารางที่ 2	
● สรุปผลการศึกษา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ต่อการรักษาผู้ป่วย osteoarthritis (OA)	29
ตารางที่ 3	
● สรุปผลประโยชน์ของ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ในผู้ป่วย OA และ RA	34
ตารางที่ 4	
● การวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย	59
ตารางที่ 5	
● สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย	62
ตารางที่ 6	
● ตัวอย่างนโยบายการเบิกจ่ายค่ายา SCIs ในต่างประเทศ	70

สารบัญภาพ

หน้าที่

75

ภาพที่ 1

- จำนวนใบสั่งยากกลุ่ม NSIADs ในประชากรผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไปของ Ontario ก่อนและหลังการนำยากกลุ่ม COX-II inhibitors เข้าชุดสิทธิประโยชน์ด้านยา

ภาพที่ 2

- อัตราการสั่งจ่ายยา NSCI สำหรับผู้สูงอายุ 66 ปีขึ้นไป ใน Ontario และอัตราการเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ก่อนและหลังการนำ SCI เข้าชุดสิทธิประโยชน์ด้านยา OBD

77

ภาพที่ 3

- อัตราการสั่งจ่ายยา NSAIDs สำหรับผู้สูงอายุ 66 ปีขึ้นไป ใน British Columbia และอัตราการเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ก่อนและหลังการนำ COX-II inhibitors เข้าชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาของจังหวัด

77



อภิธานอักษรย่อ

CPG	Clinical Practice Guideline
GI	Gastro-intestinal
DDD	Defined daily dose
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
LU	Limited use
NICE	National Institute of Clinical and Health Excellence
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug ซึ่งรวมทั้ง NSCIs และ SCIs
NSCIs	Non-selective Cox-II inhibitors (Traditional or Conventional NSAIDs)
OA	Osteoarthritis
PA	Prior authorization
PPIs	Proton pump inhibitors
RA	Rheumatoid arthritis
SCIs	Selective Cox-II inhibitors





ระบาดวิทยาของโรค **ข้อเลื่อน**
ข้ออักเสบ และเกาต์
ในประเทศไทยและต่างประเทศ

1

ระบาดวิทยาของโรคข้อเสื่อม ข้ออักเสบ และเกาต์ ในประเทศไทยและต่างประเทศ

ระบาดวิทยาของโรคในประเทศไทย

โรคกระดูกและข้อที่ไม่ได้เกิดจากการบาดเจ็บในประเทศไทยพบจำนวนมาก เป็นโรคที่เกิดจากการเสื่อมสึกหรือของข้อต่อต่างๆ ของร่างกายภายหลังการใช้งานมานาน โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis, OA) เป็นโรคของข้อที่เกิดจากการเสื่อมของกระดูกอ่อนข้อต่อ (articular cartilage) การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากกระบวนการเสื่อมจะไม่สามารถกลับสู่สภาพเดิมและอาจทวีความรุนแรงขึ้นตามลำดับ เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 50 ของจำนวนผู้ป่วยที่ไปพบแพทย์ด้วยอาการปวดข้อที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป บางรายพบตั้งแต่อายุ 30 ปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3:1 และมักเป็นบริเวณข้อเข่า ถึงร้อยละ 28.34 เนื่องจากเป็นข้อที่รับน้ำหนักและใช้งานมาก¹

ผลการสำรวจเชิงระบาดวิทยาของโรคข้อเสื่อมในปี 2545 พบว่าเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดพบประมาณร้อยละ 10 ของประชากรที่มีอายุเกิน 55 ปี และเป็นต้นเหตุให้เกิดภาวะทุพพลภาพในผู้หญิงสูงอายุเป็นอันดับต้นๆ จากการศึกษาที่ชุมชนชนบทไทยโดยหน่วยรุมาคติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าร่วมกับองค์การอนามัยโลก พบความชุกของโรคข้อเสื่อม 113.3 ต่อ 1000 หรือร้อยละ 11.3-45.6 โดยพบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดข้อ ปวดเมื่อย ร้อยละ 59.2 จะเป็นโรคข้อเสื่อม ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของโรคข้อเสื่อมคือ ความอ้วน ซึ่งจะเพิ่มอัตราความเสี่ยงต่อโรคข้อเสื่อมข้อเข่าถึง 4 เท่า ดังนั้นการลดน้ำหนักจะลดอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมในคนปกติ และชะลออาการข้อเข่าเสื่อมให้ช้าลงในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

¹ สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2548.

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของภูมิคุ้มกันตนเองโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมักมีอาการข้ออักเสบหลายข้อแบบสมมาตร และมีการกร่อนทำลายของกระดูกอ่อนที่ผิวข้อและกระดูกใต้ผิวกระดูกอ่อนในข้อ ซึ่งจะนำไปสู่ข้อผิดรูป เกิดภาวะทุพพลภาพและพิการในที่สุด เป็นโรคที่พบได้ในประชากรทั่วโลก ความชุกแตกต่างกันตามชนชาติ จากร้อยละ 0.1-5.6 และอุบัติการณ์ของโรคต่อปีคือ 3 ต่อ 10,000 พบในหญิงมากกว่าชาย 2-3 เท่า สำหรับการศึกษศึกษาในประเทศไทยซึ่งศึกษาในชุมชนชนบทพบความชุก 1.2 ต่อ 1,000 พบมากช่วงอายุ 40 -60 ปี

สำหรับระดับความรุนแรงของโรคเกาต์และระดับกรดยูริกสูงในเลือด ในประเทศไทยพบความชุกของโรคเกาต์เท่ากับ 1.6 ต่อ 1,000 เพศชายจะเสี่ยงต่อโรคเกาต์เพราะมีกรดยูริกในเลือดสูงกว่า²

ระบาดวิทยาของโรคในต่างประเทศ

จาก Bulletin ขององค์การอนามัยโลก ปี 2003³ ภาระของโรคกล้ามเนื้อกระดูกที่สำคัญ (Burden of major musculoskeletal conditions) ในทศวรรษ 2000-2010 ซึ่งมีโรค OA และ RA รวมด้วยนั้น โดยได้ระบุถึงความชุกและอุบัติการณ์ของโรคทั้ง 2 ทั่วโลก ดังนี้

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis) ปัญหาหลักอยู่ที่การให้คำนิยามเพื่อการวินิจฉัยผู้ป่วยใหม่ การประมาณการของประเทศออสเตรเลีย ระบุว่าโรคข้อเสื่อมมีอุบัติการณ์ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในทุกกลุ่มอายุ (2.95 ต่อประชากร 1,000 และ 1.71 ต่อ 1,000 ตามลำดับ) ในผู้หญิงอุบัติการณ์จะสูงสุดในกลุ่มอายุ 65-74 ปี ซึ่งพบอุบัติการณ์จะสูงถึง 13.5 ต่อประชากร 1,000 คน สำหรับผู้ชายอุบัติการณ์สูงที่สุดในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปี (ประมาณ 9 ต่อ 1,000 ต่อปี) ประมาณการทั่วโลกพบความชุกของโรคข้อเสื่อมในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี คือ ผู้ชายร้อยละ 9.6 และในผู้หญิงร้อยละ 18.0 การศึกษาในประชาชนในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ซึ่งเป็นเขตที่มีความชุกของโรคข้อเสื่อมมากที่สุดพบว่าผู้ที่อายุมากกว่า 45 ปี พบโรคข้อเข่าเสื่อมในผู้ชายร้อยละ 14.1 และในผู้หญิงร้อยละ 22.8 โรคข้อเสื่อมที่สะโพกพบมากในคนยุโรปผิวขาว มากกว่าในคนผิวดำ หรือคนจีน ด้วยภาวะโรคข้อเสื่อมเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพ โดยเฉพาะในผู้หญิง โรคนี้จึงเป็นโรคที่สร้างภาระโรคของโลกเป็นอันดับที่ 8 และเป็นสาเหตุสำคัญอันดับ 6 ต่อการพิการหรือไร้สมรรถนะ

² พรจิตา ชัยอำนวย, มูลนิธิโรคข้อในพระราชูปถัมภ์ในสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. ระบาดวิทยาของโรครูมาติก. [Internet]. [cited 2011 Jun 27]. Available from: <http://www.thaiarthritis.org/people23.php>.

³ Woolf AD and Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization 2003;81(9):646-56.

ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁴ มีผู้ป่วย OA ประมาณ 20 ล้านคน โดยมีผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี มากกว่าครึ่งหนึ่งจะมีการของโรค ในระดับโลก OA เป็นโรคข้อที่พบได้บ่อยที่สุดโรคหนึ่ง ซึ่งแตกต่างกันตามเชื้อชาติ โดยพบมากในชาติอเมริกันมากกว่าประชากรทั่วไป โรคข้อเสื่อมพบมากในคนผิวขาวมากกว่าผิวดำ ในคนเชื้อชาติจีน เช่น มาจากฮ่องกง พบโรคข้อเสื่อมบริเวณสะโพกน้อยกว่าประชากรกลุ่มอื่น ในผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปี จะพบโรคข้อเข่าเสื่อมมากในผู้หญิงผิวดำ ประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้สูงอายุกว่า 65 ปี จะมีโอกาสเป็นโรคข้อเสื่อม โดยอาการมักแสดงออกเมื่ออายุ 50 ปี ขึ้นไป ในกลุ่มคนที่อายุมากกว่า 55 ปี จะพบความชุกของโรคข้อเสื่อมในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย อัตราส่วนของอุบัติการณ์ของหญิงต่อชาย คือ 1.7 : 1 ในคนที่มีอายุ 18-24 ปี พบว่าร้อยละ 7 ของผู้ชาย และร้อยละ 2 ของผู้หญิง จะแสดงอาการของการเป็นโรคข้อเสื่อมที่มีอยู่ ขณะที่ร้อยละ 28 ของชายและหญิง จะพบโรคข้อเสื่อมที่สะโพก ขณะที่กลุ่มอายุตั้งแต่ 65-74 ปี ร้อยละ 39 จะมีการของโรคข้อเสื่อมที่เข่า และร้อยละ 23 แสดงอาการข้อเสื่อมที่สะโพก ในขณะที่ผู้สูงอายุ อายุ 75-79 ปี ประมาณร้อยละ 100 ทั้งชายและหญิงจะมีการของโรคข้อเสื่อมทุกคน

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคที่เพิ่มขึ้นตามอายุ การศึกษาในสหรัฐอเมริกาและยุโรป พบว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศเขตอุตสาหกรรม จะพบความชุกประมาณร้อยละ 0.3 ในขณะที่ประเทศกำลังพัฒนาจะพบร้อยละ 1

ด้วยการะของโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่มีผลในระยะยาวต่อสมรรถนะในการทำงาน และภาวะทุพพลภาพของผู้ป่วย รวมถึงเพิ่มภาระในการเข้าใช้บริการสุขภาพที่มากยิ่งขึ้น ดังนั้นกระบวนการในการลดปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะอ้วน การขาดการออกกำลังกาย วิถีชีวิต ควรดำเนินการป้องกันเพื่อไม่ให้เสี่ยงต่อการเกิดโรค สำหรับผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยให้เป็นโรคทั้ง 2 แล้วนั้น เพื่อภาระของโรคต่อผู้ป่วยและประเทศ จำเป็นต้องหาวิธีการชะลอการดำเนินและความรุนแรงของโรคลง และในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยารักษา การมียาให้เลือกใช้ โดยเป็นยาที่มีประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าในการรักษาโรค รวมถึงการสั่งจ่ายยาสมเหตุสมผลตามแนวปฏิบัติ การให้ข้อมูลที่ถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยา และการให้ความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีของผู้ป่วย โดยทั้งหมดนี้เพื่อร่วมกันลดภาระของโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทั้งเพื่อผู้ป่วยและระบบสุขภาพของโลกต่อไป

⁴ Lozada CJ, Agnew S, Bal BS, Basu PA, Chansky HA, Ciolino I, et al. Epidemiology, Osteoarthritis. [Internet]. 2011 [updated 2011 Jul 22, cited 2011 Jul 27]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330487-overview#a0156>.

2

แนวทางการรักษาโรค ในประเทศไทยและต่างประเทศ



2

แนวทางการรักษาโรค ในประเทศไทยและต่างประเทศ

แนวทางการรักษาโรคในประเทศไทย

ตารางที่ 1 Clinical Practice Guideline ที่ใช้อ้างอิงการรักษา OA และ RA ในประเทศไทย

ชื่อ CPG	รายละเอียด
1. แนวปฏิบัติบริการดูแลรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม พ.ศ. 2553 โดยราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย ⁵	- แนะนำ (น้ำหนักคำแนะนำ +) ใ้ยา NSCIs ร่วมกับยา PPIs โดยมีความน่าเชื่อถือของหลักฐานทางคลินิกอยู่ในระดับ 1A และมีคำแนะนำเพื่อปฏิบัติใช้จริงอยู่ในระดับ A - แนะนำ (น้ำหนักคำแนะนำ +/-) เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานชัดเจนให้ใ้ยา SCIs จึงให้ใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ (1) อายุมากกว่า 60 ปี (2) มีประวัติเลือดออกหรือโรคแผลเปื่อยทางเดินอาหารส่วนต้น หรือ (3) กำลังใ้ยาละลายลิ่มเลือด สเตียรอยด์ หรือยากันชัก (4) มีอาการแน่นท้อง แสบร้อนท้อง

⁵ ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย. แนวปฏิบัติบริการดูแลรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย; 2553.

ชื่อ CPG	รายละเอียด
2. แนวทางเวชปฏิบัติ การรักษาโรคข้อ เข่าเสื่อม พ.ศ. 2550 โดยสมาคมรูมาติสซั่ม แห่งประเทศไทย ⁶	แนะนำให้ใช้ NSCIs หรือ SCIs (EBM=1A) ซึ่งอยู่ในระดับที่แนะนำให้มีการปฏิบัติมากที่สุด (ระดับ ก) SCIs: ให้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่มีปัจจัยสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารจากยาในกลุ่ม NSAIDs
3.	NSCIs ร่วมกับ PPIs จะพิจารณาเพื่อควบคุมการอักเสบของข้อในระยะแรกระหว่างรอผลการรักษาของยา DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs)

แนวทางการรักษาโรคในต่างประเทศ

แนวทางการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ซึ่งกำหนดขึ้นโดยสถาบัน NICE⁷ ประเทศสหราชอาณาจักร ปี 2551 ซึ่งได้มีการทบทวนข้อมูลการจัดทำแนวทางการรักษาอีกครั้งในปี 2554 โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ซึ่งไม่พบข้อมูลที่ต้องมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ โดยมีข้อสรุปคำแนะนำการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs ของการจัดทำแนวทางทั้งสองครั้งดังนี้

1. กรณีที่ใช้ยาพาราเซตามอล หรือยาทาเฉพาะที่กลุ่ม NSAIDs แล้วไม่เกิดประสิทธิภาพในการลดอาการปวด สามารถแทนที่หรือเพิ่มการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs

2. ทั้งยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs ควรใช้ขนาดยาต่ำที่สุดในการช่วยลดอาการปวด และควรใช้ในระยะเวลาน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

⁶ สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเสื่อม (Guideline for the treatment of osteoarthritis of knee). กรุงเทพฯ: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2550.

⁷ Royal College of Physicians. Osteoarthritis: national clinical guidelines for care and management. NICE 2008

3. ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs ยาตัวแรก que ควรเลือกใช้ อาจเป็นยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs ตัวใดตัวหนึ่งและควรให้ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs และเลือกยา PPIs ที่มีราคาต่ำที่สุด

4. ควรพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ โรคร่วมที่ผู้ป่วยมีอยู่ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของตับและไต และประวัติเกี่ยวกับโรคระบบทางเดินอาหาร

5. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้ยา aspirin ร่วมด้วย ควรพิจารณาให้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ใช่ NSAIDs ก่อน ยกเว้นถ้าควบคุมอาการปวดไม่ได้ผล จึงค่อยเลือกใช้ยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs ตัวใดตัวหนึ่งโดยให้ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs เสมอ

สำหรับแนวทางการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งกำหนดขึ้นโดยสถาบัน NICE ประเทศสหราชอาณาจักร กำหนดไว้เหมือนข้อ 3 และ 4 สำหรับโรคข้อเสื่อม

โดยสรุป เมื่อเปรียบเทียบแนวทางการรักษาโรคในต่างประเทศกับประเทศไทย พบว่ามีความสอดคล้องกันในด้านของการพิจารณาเลือกใช้ SCIs สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร แต่มีความแตกต่างกันในส่วนที่ NICE แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PPIs ที่มีราคาต่ำสุดเสมอ เมื่อมีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม NSCIs หรือ SCIs และราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย แนะนำให้ใช้ยา NSCIs ร่วมกับยา PPIs ก่อนเลือกใช้ SCIs ซึ่งสอดคล้องกับผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของผู้นิพนธ์ ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในหัวข้อถัดไป

3

สถานการณ์การใช้ยากลุ่ม
COX-II inhibitors
ในประเทศไทย

3

สถานการณ์การใช้ยากลุ่ม COX-II inhibitors ในประเทศไทย

ยาบรรเทาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบ และลดปวดของผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบเฉียบพลัน และเรื้อรัง โดยยามีฤทธิ์ลดการอักเสบและปวดผ่านกลไกหลัก คือ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างโปรสตาแกลนดิน (prostaglandins) ซึ่งเป็นสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ สำหรับเอนไซม์ COX ปัจจุบันพบว่ามี 2 isoform คือ constitutional isoform (COX-1) ที่มีบทบาทเกี่ยวกับทางสรีรวิทยาในร่างกายในภาวะปกติโดยทำหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุลของร่างกาย เช่น ควบคุมการสร้างเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหาร ควบคุมปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต และทำให้เกล็ดเลือดจับตัว เป็นต้น และ inducible isoform (COX-2) ที่จะมีมากในภาวะอักเสบ หรือมีการติดเชื้อเกิดขึ้น โดยยาในกลุ่ม non-selective NSAIDs (NSCIs) จะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้ง COX-I และ COX-II ซึ่งนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ตามมาจำนวนมาก โดยเฉพาะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร จากผลดังกล่าวนำไปสู่การใช้ยากลุ่ม selective COX-II inhibitors (SCIs) หรือยากลุ่ม COXIBs ที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ COX-II อย่างจำเพาะเจาะจงมากขึ้นในตลาดโลก และมีแนวโน้มการใช้ที่มากขึ้นในปัจจุบันทั้งในส่วนของโรงพยาบาล ร้านยา และสถานพยาบาลต่างๆ

ในการรักษาโรคกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ (Musculoskeletal and joint diseases) ด้วยยานั้น ยากลุ่มสำคัญในการรักษาอาการปวด ต้านอักเสบ รูมาตอยด์ และเกาต์ คือ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งสามารถแบ่งย่อยตามความจำเพาะของการออกฤทธิ์ยับยั้ง

เอนไซม์ cyclooxygenase 2 (COX-II) เป็น 2 กลุ่มย่อยคือ 1) Traditional or Conventional NSAIDs (ยับยั้งทั้ง COX-I และ COX-II) และ 2) Selective or specific COX-II inhibitors

ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551⁸ มียาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่เป็น Conventional NSAIDs ให้เลือกใช้ในสถานพยาบาลทั้งหมดจำนวน 6 ตัว ซึ่งเป็นยาที่มีหลักฐานแสดงประสิทธิภาพและความคุ้มค่าในการใช้สำหรับประเทศไทย โดยยา NSAIDs ทั้ง 6 ตัว อยู่ในบัญชี ก จำนวน 5 ตัว (ยกเว้น piroxicam เป็นยาบัญชี ข) สำหรับบัญชียาโรงพยาบาล จังหวัด โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย การสำรวจพบว่ามียา NSAIDs ทั้ง 2 กลุ่มย่อย โดยมีกลุ่ม Conventional NSAIDs ที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (Essential drug, ED) ทั้ง 6 ตัว และนอกบัญชียาหลักแห่งชาติ (Non-Essential drug, NED) ประมาณ 3-4 ตัว และมีกลุ่ม Selective or specific COX-II inhibitors ซึ่งเป็นยา NED ทั้งหมด จำนวน 4 ตัว ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, meloxicam และ parecoxib (รูปแบบยาฉีด)

ในประเทศไทยมีการนำเข้ายากลุ่ม SCIs ตามการออกจำหน่ายในตลาดโลก เพื่อนำมาใช้บรรเทาปวด ลดอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบต่าง ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้อเสื่อม โดยยา celecoxib และ rofecoxib เริ่มต้นจำหน่ายในปี 2542 ซึ่งยาทั้งสองชนิดมีรายงานวิจัยสนับสนุนว่ามีผลลดอาการปวดและอักเสบได้เทียบเท่ากับยากลุ่ม non-selective NSAIDs แต่มีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่น้อยกว่า⁹ ส่งผลให้มีการสั่งใช้ยาดังกล่าวเพิ่มขึ้นอย่างมากทั้งในและต่างประเทศ สำหรับประเทศไทยจากรายงานแนวโน้มการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ในปี 2547¹⁰ พบว่าในโรงพยาบาลศูนย์ 4 แห่ง มูลค่าการจัดซื้อของยา celecoxib และยา rofecoxib มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยจาก 4.4 แสนบาทในไตรมาสที่ 2 ของปีงบประมาณ 2543 เป็น 1.7 ล้านบาทในไตรมาสสุดท้ายของปีงบประมาณ 2547 หรือเพิ่มขึ้นเกือบ 3 เท่า แตกต่างจากยา meloxicam ซึ่งจัดเป็นยาในบัญชียา ง ในบัญชียาหลักแห่งชาติปี 2542 และ 2547 ที่มีมูลค่าการใช้เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจาก 5.0 แสนบาท เป็น 6.3 แสนบาท โดยเมื่อพิจารณามูลค่าการสั่งซื้อ 50 รายการแรกที่มีมูลค่าสูงพบว่ายา celecoxib และยา rofecoxib มีมูลค่าการจัดซื้อสูงเป็นอันดับ 3

⁸ คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2551. หน้า 58.

⁹ Jones P. and Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(7): 419-37.

¹⁰ วรรัตดา ศรีสุพรรณ, จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ และคณะ. แนวโน้มการใช้ยาตามนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติของโรงพยาบาลในปัจจุบัน. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2547;13:37-46.

และ 12 ในโรงพยาบาลศูนย์ และเป็นอันดับ 1 และ 44 ในโรงพยาบาลทั่วไป นอกจากนั้นยังพบว่าตั้งแต่ ไตรมาสสุดท้ายของปี 2545 เป็นต้นมา ปริมาณการสั่งใช้ยาในกลุ่ม SCIs มีมูลค่ามากกว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ทุกชนิดที่อยู่ในบัญชียาหลักรวมกัน จากข้อมูลการสั่งใช้ดังกล่าวสะท้อนให้เห็นอย่างชัดเจนว่ายาในกลุ่ม selective COX-II inhibitors ได้กลายเป็นกลุ่มยาหลักที่ผู้ป่วย โรงพยาบาล และประเทศไทยต้อง รับประทานค่าใช้จ่ายที่สูงมากทั้งๆ ที่ไม่ใช่ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

หลังจากที่ยาทั้งสองชนิดวางจำหน่าย และมีการใช้ในวงกว้าง มียาในกลุ่ม SCIs อีกหลายชนิด ได้ทยอยออกสู่ตลาด ได้แก่ parecoxib, etoricoxib, valdecoxib และ lumiracoxib ซึ่งมีข้อบ่งใช้ ไม่แตกต่างจากยาที่มีอยู่เดิม แต่เมื่อมีการเฝ้าระวังหลังวางตลาดของยา กลับพบว่ายาในกลุ่มนี้มีความเสี่ยง ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular events) ที่รุนแรง จนส่งผลให้ยาหลายชนิดต้องถูกถอนทะเบียนยา¹¹ ในวันที่ 30 กันยายน 2547 ยา rofecoxib ได้ถูก ถอนทะเบียนไปด้วยความสมัครใจของบริษัท Merck ซึ่งได้ขอยกเลิกทะเบียนยาตัวดังกล่าวทุกความ แรงทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยเช่นเดียวกัน เนื่องจากยาดังกล่าวมีรายงานว่านำไปสู่การเกิด cardio-vascular events ซึ่งหมายถึงการเกิด heart attack และ stroke¹² ข้อมูลนี้ได้รับการสนับสนุน โดย Bresalier และคณะ ซึ่งได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิด cardiovascular events กับการใช้ ยา rofecoxib ในการป้องกัน colorectal adenoma (Adenomatous Polyps Prevention with VIOXX : APPROVe) พบว่ายา rofecoxib มีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (thrombotic event) มากกว่าการใช้ยาหลอกเกือบ 2 เท่า (RR=1.92; 95%CI, 1.19 to 3.11; P=0.008) โดยผลดังกล่าว จะมีการเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากได้รับยานานกว่า 18 เดือน¹³

หลังจากการถอนทะเบียนด้วยความสมัครใจของยา rofecoxib ส่งผลให้ยาในกลุ่ม SCIs ได้ ได้รับความสนใจและมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งหลังจากนั้น 1 ปี ยา valdecoxib (Bextra®) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม

¹¹ กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. อย. เพิ่มคำแนะนำการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ กลุ่มค็อกซ์-ทู อินฮิบิเตอร์ส (COX-II inhibitors) ชาวเพื่อสื่อมวลชน ข่าวแจก16 /ปีงบประมาณ 2548 (มกราคม 2548)

¹² FDA US Food and Drug administration. Vioxx (rofecoxib) Sep 2004. [Internet]. 2009 [updated 2009 Jun 19, cited 2011 May 19]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166532.htm>

¹³ Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.

เดียวกัน มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการปวดเฉียบพลัน โรคข้อเสื่อม และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้ถูกเฝ้าระวังการใช้ยาโดยสำนักงานอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁴ และได้เรียกร้องให้บริษัท ไฟเซอร์ยุติการจำหน่ายและเรียกเก็บยาดังกล่าวคืนในวันที่ 7 เมษายน 2550 เนื่องจากพบว่ายา valdecoxib มีรายงานการเกิดปัญหาเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดเมื่อมีการใช้ยาระยะสั้น เมื่อใช้ในการผ่าตัด coronary artery bypass graft (CABG)¹⁵ อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดเมื่อมีการใช้ยาเป็นเวลานาน แต่อย่างไรก็ตาม ทาง USFDA คาดว่าผลน่าจะเป็นไปในทิศทางเดียวกัน นอกจากนั้นยาดังกล่าวยังมีรายงานการนำไปสู่การแพ้ยาและการตอบสนองทางผิวหนังที่รุนแรงซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา valdecoxib ซึ่งเหตุการณ์ดังกล่าวไม่สามารถคาดการณ์ได้ทั้งในผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยากลุ่มซัลฟา และไม่เคยแพ้มาก่อน และยา valdecoxib เองยังไม่มีรายงานการศึกษาที่มากพอในการชี้ให้เห็นถึงข้อดีที่เหนือกว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ตัวอื่นๆ¹⁶ จากเหตุผลดังกล่าวส่งผลให้บริษัทไฟเซอร์สมัครใจยุติการจำหน่ายยาดังกล่าวตามคำเรียกร้อง ซึ่งในประเทศไทยเองในขณะนั้นยา valdecoxib เป็นยาที่อนุญาตให้จำหน่ายเฉพาะในสถานพยาบาล และอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เท่านั้น เพื่อติดตามการเฝ้าระวังอันตรายการใช้ยาที่มีการจำหน่ายทั่วไปตามร้านขายยา ก็ได้มีการติดตามข้อมูลดังกล่าวและเห็นถึงความเสี่ยงจากการใช้ยาที่อาจจะเกิดขึ้น ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2548 จึงได้ระงับการจำหน่ายยา valdecoxib ซึ่งบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด ซึ่งเป็นผู้นำเข้า ให้ความร่วมมือยุติการจำหน่ายและการทำตลาดของยา เบ็กซ์ตรา พร้อมทั้งรับผิดชอบในการเรียกเก็บยาคืน¹⁷

จากการถอนทะเบียนของยาทั้งสองชนิดส่งผลให้ USFDA เพิ่มการเฝ้าระวังการใช้ยาในกลุ่ม selective COX-II inhibitors และยาในกลุ่ม non selective NSAIDs มากขึ้น เช่น มีการออกมาเรียกร้องให้บริษัทยาต่างๆ ทบทวนความปลอดภัยของการใช้ยา และให้เพิ่มเติมคำแนะนำโดยเฉพาะเกี่ยวกับ

¹⁴ FDA Alert for Healthcare Professionals Valdecoxib (market as Bextra). [Internet]. 2009 [updated 2005 Apr 7, cited 2005 Apr 19]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ValdecoxibHCP.htm>

¹⁵ Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complication of the COX-II inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. NEJM 2005;352:1081-91.

¹⁶ USFDA แจ้งเตือน Public Health Advisory - FDA announces important changes and additional warnings for COX-II selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

¹⁷ แจ้งระงับการจำหน่ายและการใช้ยา Bextra (Valdecoxib) [homepage on the internet]. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. นนทบุรี; 2548 [revised 2005 Apr 12 ; cited 2005 Apr 19]. Available from: <http://elib.fda.moph.go.th/elib/cgi-bin/opac.exe?op=dsp&wa=F1297B2&bid=35154&qst=@1604&lang=1&db=jindex&pat=%cb%cd%b4%e0%cd%7%cd%b4&cat=gen&skin=u&lpp=20&catop=&scid=zzz>

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด¹⁸ เช่นเดียวกับประเทศไทยที่ได้มีประกาศเพิ่มเติมจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้ผู้ใช้ยาเพิ่มความระมัดระวังการใช้ยา และได้แนะนำการใช้ยาเพิ่มเติม¹³

นอกจากปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งคาดว่าจะเป็ นผลที่เกิดได้ของยาทั้งกลุ่ม selective COX-II แล้ว ยังคงพบปัญหาจากยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน โดยในเดือนสิงหาคม ปี 2007 The Therapeutic Goods (TGA) ประเทศออสเตรเลียได้ประกาศเพิก ถอนทะเบียนยา Prexige® (lumiracoxib) ในขนาดยา 100, 200, 400 มิลลิกรัม เนื่องจากพบข้อมูล ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับที่ร้ายแรง คือมีรายงานการเกิดภาวะตับวาย (hepatic failure) ใน ผู้ป่วยทั้งหมด 8 รายทั่วโลก ซึ่งในจำนวนดังกล่าวมีผู้ป่วย 2 ราย เสียชีวิต และอีก 2 รายต้องทำการ เปลี่ยนตับ (liver transplant)¹⁸ โดยผลการเกิดพิษดังกล่าวมีรายงานว่าสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ¹⁹ สำหรับยา lumiracoxib เป็นยา selective COX-II inhibitors ซึ่งมีข้อบ่งใช้รักษาโรคข้อเสื่อม โรคข้อ อักเสบรูมาตอยด์ อาการปวดประจำเดือน และอาการปวดแบบเฉียบพลัน ผลดังกล่าวส่งผลให้ในหลาย ประเทศทั่วโลกเฝ้าระวังการใช้ยา และทำการเพิกถอนทะเบียนดังกล่าว เช่น นิวซีแลนด์ อังกฤษ ประเทศ ในทวีปยุโรป และประเทศไทย สำหรับประเทศไทยได้เริ่มมีการเฝ้าระวังยาดังกล่าวมาอย่างต่อเนื่องโดย ได้มีการเผยแพร่จดหมายข่าว (ฉบับที่ 10/2550) แจ้งเตือนเรื่องความเป็นพิษต่อตับของยา Prexige® (Lumiracoxib) และขอความร่วมมือบุคลากรทางการแพทย์ให้เลิกใช้ยาดังกล่าวในกรณี que เห็นว่า ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะได้รับเท่านั้น พร้อมทั้งได้ยกเลิกข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ที่ต้องใช้ยาในขนาด 200 มิลลิกรัม และยกเลิกทะเบียนตำรับขนาด 200 มิลลิกรัม พร้อมทั้ง แก้ไขเอกสารกำกับยาโดยเพิ่มความคำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ให้ครอบคลุมความเสี่ยงต่อตับ และรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์อย่างต่อเนื่อง จนในวันที่ 9 มกราคม 2551 สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาจึงได้มีมติในการเพิกถอนทะเบียนยาดังกล่าวทุกความแรง²⁰ อย่างไร ก็ตามยังไม่มีรายงานการเกิดปัญหาความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยชาวไทย และล่าสุดสำนักงานคณะ

¹⁸ Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Adverse Drug Reactions Unit (ADRU) of the TGA. Withdrawal of lumiracoxib in Australia. Aust Adv Drug Reactions Bull 2008;27(2).

¹⁹ Laine L, White WB, Rostom A and Hochberg M. COX-II selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 2008;38:165-87.

²⁰ การเพิกถอนทะเบียนตำรับยา Lumiracoxib ฉบับที่ 1/2551 (มีนาคม 2551) ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กรรมการอาหารและยาได้ประกาศยกเลิกข้อบ่งใช้ของยา celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัม ในการรักษา Familial Adenomatous Polyposis (FAP)²¹ เนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเกิดผื่นแพ้ทางผิวหนังที่รุนแรง

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่ายาในกลุ่ม SCIs นำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวนมาก อีกทั้งยังมีการศึกษาในประเทศที่ชี้ให้เห็นว่ายาอาจยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์²² โดยปัจจุบันในประเทศไทยมียาในกลุ่ม SCIs จำหน่ายทั้งสิ้น 3 ชนิด คือ celecoxib, parecoxib และ etoricoxib ซึ่งทั้งสามชนิดต่างได้รับการสั่งจ่ายที่เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องในแต่ละปี จากข้อมูลปริมาณและมูลค่า การสั่งใช้ยา SCIs ย้อนหลังสามปี (2551-2553) ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแพทย์แห่งหนึ่งใน กรุงเทพฯ พบว่า ยาในกลุ่ม SCIs มีมูลค่าการสั่งใช้สูงถึงประมาณยี่สิบกว่าล้านบาท โดยมีมูลค่าการสั่งใช้ เพิ่มขึ้นทุกปี และข้อมูลการสั่งใช้ของโรงพยาบาลประจำจังหวัดบางส่วนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ตะวันออกและภาคใต้ มีข้อมูลที่สอดคล้องกัน คือ ปริมาณและมูลค่าการสั่งใช้สูงถึงประมาณสองถึง สามล้านบาทต่อปี โดยมีมูลค่าการสั่งใช้เพิ่มขึ้นทุกปีเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามยังคงมีการเฝ้าระวังและ ติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งส่วนใหญ่โรงพยาบาลต่างๆ จะมีการดำเนินการประเมินการใช้ยา (drug use evaluation) เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่าในทางเศรษฐศาสตร์ อย่างไรก็ตามข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยจากผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา ได้รายงาน bahwa ในปี 2553 มีจำนวนรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา กลุ่มต้านการอักเสบและต้านรูมาตอยด์มากถึง 8,441 ครั้ง ซึ่งสูงมากเป็นอันดับ 2 รองจากกลุ่มยา ปฏิชีวนะ²³ ซึ่งยังไม่รวมการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยอาจซื้อรับประทานเองแต่ไม่ได้รายงาน ไปยังศูนย์ดังกล่าว

²¹ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ยา Celecoxib (Celebrex®) : ยกเลิกข้อบ่งใช้ Familial Adenomatous Polyposis (FAP). ฉบับที่ 3/2554 วันที่ 29 เมษายน 2554

²² สุพล ลิ้มวัฒนานนท์, จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, ปฐมพรรณ ศรีสุข, สมนต์ สกลไชย. การวิเคราะห์ ต้นทุน-ประสิทธิผลของ ยา Celecoxib ต่อการป้องกัน อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ. วารสารเภสัชศาสตร์ อีสาน 2548;1(2):15-29.

²³ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. จำนวนคู่ยา-เหตุการณ์ (AE-drug pair) จำแนกตามกลุ่มยาหลักและ กลุ่มยาย่อย ประจำปี 2553. [ปรับปรุงเมื่อวันที่ 14 กุมภาพันธ์ 2554; สืบค้นเมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม 2554]. แหล่งที่มา : http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_100265.pdf

จากการศึกษาของนันทนิจ มีสวัสดิ์ และคณะ ในปี 2550²⁴ ทำการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา SCIs ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ในช่วง 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มประวัติการรักษาพยาบาล มีผู้ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 5,195 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ conventional NSAIDs 3,258 ราย กลุ่ม celecoxib 575 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับ NSAIDs 1,362 ราย ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา NSCIs มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายา celecoxib หรือการไม่ได้ใช้ NSAIDs เลยอย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.19, 95%CI = 0.09 – 0.40 และ RR = 0.12, 95%CI = 0.07 – 0.22 ตามลำดับ) นอกจากนี้ในโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศยังได้พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม NSAIDs อย่างต่อเนื่อง เช่น รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช²⁵ ปี 2550 ก็พบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากถึงร้อยละ 14

²⁴ นันทนิจ มีสวัสดิ์, ปรีดา บุญสูง และน้องเล็ก คุณวรดิษฐ์. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา SelectiveCOX-II Inhibitors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(3):218-227.

²⁵ ฝ่ายเภสัชกรรม. รายงานอาการไม่พึงประสงค์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างเดือนตุลาคม 2549 – กันยายน 2550. [Internet]. [สืบค้นเมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม 2554]. แหล่งที่มา: www.mnsth.go.th/dicpharmacy/INFORMATION/ADR/ADRoct49tosep50.ppt.

4



ประสิทธิภาพของยา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs



4

ประสิทธิภาพของยา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs

Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis

การรักษาภาวะ osteoarthritis (OA) หากใช้วิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยาไม่ได้ผลเพียงพอ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเพิ่มเพื่อบรรเทาอาการปวด โดยการใช้ยาบรรเทาอาการปวดรูปแบบรับประทาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง paracetamol, opioid analgesic รวมถึง NSAIDs และ Highly selective COX-II inhibitors ซึ่งการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ paracetamol กับ NSAIDs และ COX-II inhibitors นั้น มีการศึกษาแบบ meta-analysis ศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ paracetamol กับการใช้ ibuprofen, diclofenac, arthrotec (diclofenac with misoprostol), celecoxib และ naproxen ในการบรรเทาปวด อาการฝืดของข้อ (stiffness) และ gastrointestinal side effect ในผู้ป่วย OA ติดตามไป 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า NSCIs และ SCIs สามารถบรรเทาปวด อาการฝืดของข้อ ได้ดีกว่า paracetamol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (overall pain: mead difference -0.31; 95%CI -0.40 to -0.17, $p < 0.05$ และ stiffness: mead difference -0.20; 95%CI -0.34 to -0.05, $p < 0.05$)²⁶ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Nikles และคณะ²⁷ แต่ผลการศึกษาดังกล่าวไม่แยกผลการบรรเทาปวดระหว่าง NSCIs และ SCIs

²⁶ Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2

²⁷ Nikles CJ, Yelland M, Glasziou PP, Mar CD. Do individualized medication effectiveness tests (N-of-1 trials) change clinical decisions about which drugs to use for osteoarthritis and chronic pain? Am J Ther 2005;12(1): 92-7.

ด้านการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ paracetamol กับการใช้ opioid analgesic นั้น พบว่า Cochrane meta-analysis ได้รวบรวมผลการศึกษการใช้ paracetamol เปรียบเทียบกับ opioid และ paracetamol-opioid combination ผลพบว่า NSAIDs บรรเทาปวดและเพิ่ม function ได้ดีกว่า dextropropoxyphene-paracetamol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีเพียงการศึกษาเดียว ที่ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ opioid (tramadol upto 300 mg/day) กับ NSAIDs (diclofenac upto 150 mg/day) เป็นเวลา 28 วัน ในผู้ป่วย knee OA ผลการศึกษาพบว่าด้าน function (improve in WOMAC score) และ global assessment ระหว่างยา 2 ตัว ไม่แตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸

ในด้านการศึกษาประสิทธิผลของการให้ NSCIs เทียบกับ SCIs นั้น ตามแนวทางการรักษา ผู้ป่วย OA ของ NICE guideline ได้รวบรวมผลของการรักษาจากการศึกษาต่างๆ ที่ต้องเป็นไปตามเกณฑ์ในการคัดเลือกการศึกษาดังต่อไปนี้ 1) ศึกษาในผู้ป่วยโรค OA ถึงผลด้าน benefit และ harm ของ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs หรือ placebo ทั้งในด้านอาการ function และ QOL หรือ 2) ศึกษาในผู้ป่วยโรค OA ถึงผลด้าน benefit และ harm ของ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ร่วมกับ GI protective agent หรือ SCIs ร่วมกับ GI protective agent กับ NSCIs ร่วมกับ GI protective agent หรือ 3) ศึกษาในผู้ป่วยโรค OA ที่ได้รับ aspirin ถึงผลด้าน benefit และ harm ของ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs และเทียบกับการได้รับ GI protective agent

จากการรวบรวมผลการศึกษาต่างๆ ตั้งแต่ปี 1994 สามารถสรุปผลการศึกษาผลของการรักษา OA ด้วย NSCIs กับ SCIs แบ่งตามผลลัพธ์ 4 ด้าน ได้แก่ อาการปวด อาการข้อฝืด general function/global efficacy และ physical function ดังตารางที่ 2 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

● ด้านอาการปวด

โดยทั่วไปอาการปวดจะประเมินจาก VAS (Visual analog scale) และ WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) โดย VAS ให้ผู้ป่วยประเมินอาการปวดมีตัวเลข ตั้งแต่ 0 (no pain) ถึง 100 (very severe pain) และ WOMAC จะประเมินผู้ป่วยใน 3 ด้าน ได้แก่ osteoarthritis pain, joint stiffness และ physical function โดยการประเมิน osteoarthritis pain มีช่วง 0 (no pain) ถึง 20 (worst pain), joint stiffness มีช่วง 0 (best functioning) ถึง 8

²⁸ Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.

และ physical function มีช่วง 0 (best functioning) ถึง 68 รวมคะแนนทุกด้านอยู่ในช่วง 0 ถึง 96²⁹ จากการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยา SCIs และ NSCIs ต่อการบรรเทาอาการปวด ถึงแม้จะมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด แต่สามารถสรุปได้ว่า ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ให้ผลในการบรรเทาอาการปวดได้เท่าเทียมกัน เช่น การศึกษาของ McKenna³⁰ และ Gottesdiener³¹ พบว่าการให้ celecoxib, etoricoxib ในผู้ป่วย knee OA บรรเทาปวดได้ไม่ต่างจากการให้ diclofenac รวมทั้งการศึกษาในผู้ป่วย hip OA ในปี 1996 Linden และคณะ³² ศึกษาผลการใช้ meloxicam 15 mg เทียบกับการให้ piroxicam 20 mg และการศึกษาปี 2003 Hawel³³ ศึกษาผลของ celecoxib 100 mg เทียบกับ dexibuprofen 400 mg ซึ่งพบว่า การบรรเทาปวดของ SCIs และ NSCIs ไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกันกับการศึกษาการให้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย OA ประเภทต่างๆ

- **ด้านอาการฝืดของข้อ (stiffness)**

จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผลของการใช้ยา SCIs และ NSCIs ต่อการบรรเทาอาการฝืดของข้อไม่แตกต่างกัน ทั้งในผู้ป่วย knee OA, hip OA (ดังตารางที่ 1) ยกเว้นผลจากการศึกษาของ Zhao และคณะ³⁴ Kivitz และคณะ³¹ และ Sower และคณะ³⁵ ที่พบว่า celecoxib ให้ผลลดอาการฝืดของข้อได้ดีกว่า naproxen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

²⁹ Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29(6):467-79.

³⁰ McKenna F. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):11-8.

³¹ Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-61.

³² Linden B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):35-8.

³³ Hawel R. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2003;41(4): 153-64.

³⁴ Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999;19(11):1269-78.

³⁵ Sower JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-8.

- **ด้าน General function/global efficacy**

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ SCIs และ NSCIs ในด้าน general function และ global efficacy โดยพิจารณาจากค่า Patients' and Physicians' Global Assessment และ WOMAC โดย Patients' and Physicians' Global Assessment มีเกณฑ์ในการประเมินจากการบอกเล่า (verbal rating scale) อยู่ในช่วง 1 ไม่มีอาการ (very good condition or asymptomatic) ถึง 5 อาการรุนแรง (very poor condition or very severe symptoms)³¹ หรือประเมินอยู่ในช่วง 0 ถึง 4 ได้แก่ none, mild, moderate, severe, very severe⁴³ โดยผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า SCIs และ NSCIs ให้ผลด้าน global assessment ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการศึกษาของ Bensen และคณะ³⁶ (1999) ที่พบว่า celecoxib ให้ผลดีกว่า naproxen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และการศึกษาของ Kivitz และคณะ³¹ พบว่า naproxen มีเฉพาะด้าน patients' global assessment ดีกว่า celecoxib

- **ด้าน Physical function**

การประเมินด้าน physical function เป็นการประเมินด้านหนึ่งของ WOMAC โดยพบว่าการรักษาด้วย SCIs และ NSCIs ในผู้ป่วย knee, hip OA ให้ผลด้าน physical function ไม่แตกต่างกัน มีเพียง 2 การศึกษาที่พบว่า celecoxib ให้ผลดีกว่า naproxen^{31,36}

³⁶ Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JL. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999;74(11):1095-105.

ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษา SCLs เปรียบเทียบกับ NSCLs ต่อการรักษาผู้ป่วย osteoarthritis (OA)³⁷

References	Population	Outcome			
		Pain	Stiffness	General function/ Global effect	Physical function
Kivitz et al, 2001 (N=1061) ³¹ Celecoxib (100, 200, 400 mg) vs. Naproxen (2,000 mg)	Knee OA	Favours celecoxib (p<0.001)	Favours celecoxib (p<0.001)	Favours naproxen (patient's global assessment, p<0.05)	Favours celecoxib (p<0.001)
Zhao et al, 1999 (N=1608) ³⁶ Celecoxib (100, 200 mg) vs. Naproxen (1,000 mg)	Knee OA	Favours celecoxib	Favours celecoxib	N/A	Favours celecoxib
Chikanza et al, 1994 (N=76) ³⁸ Etodolac (600 mg) vs. Naproxen (1,000 mg)	Knee and hip OA	Favours naproxen (p=0.004)	NS	N/A	N/A
McKenna et al, 2001 (N=600) ³² Celecoxib (100 mg) vs. Diclofenac (50 mg)	Knee OA	NS	NS	NS	NS
Gottesdiener, 2002 (N=617) ³³ Etoricoxib (20-360 mg) vs. Diclofenac (150 mg)	Knee OA	NS	NS	NS	NS

³⁷ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.

³⁸ Chikanza IC, Clarke B. A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis. Br J Clin Pract 1994;48(2):67-9.



ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ต่อการรักษาผู้ป่วย osteoarthritis (OA)³⁷ (ต่อ)

References	Population	Outcome			
		Pain	Stiffness	General function/ Global effect	Physical function
Linden, 1996 (N=285) ³⁴ Meloxicam (15 mg) vs. Piroxicam (20 mg)	Hip OA	NS	N/A	NS	N/A
Wiesenhutter, 2005 (N=528) ³⁹ Etoricoxib (30 mg) vs. Ibuprofen (2,400 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	NS
Zacher, 2003 (N=516) ⁴⁰ Etoricoxib (60 mg) vs. Diclofenac (150 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	N/A
Yocum, 2000 (N=774) ⁴¹ Meloxicam (7.5, 15 mg) vs. Diclofenac (50 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	NS
Hosie, 1997 (N=455) ⁴² Meloxicam (15 mg) vs. Piroxicam (20 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	NS

³⁹ Wiesenhutter CW, Boice JA. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470–9.

⁴⁰ Zacher J. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Current Medical Research & Opinion* 2003;19(8): 725–36.

⁴¹ Yocum D. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160(19):2947–54.

⁴² Hosie J. Efficacy and tolerability of meloxicam versus piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a six-month double-blind study. *Clin Drug Investig* 1997;13(4):175–84.

ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ต่อการรักษาผู้ป่วย osteoarthritis (OA)³⁷ (ต่อ)

References	Population	Outcome			
		Pain	Stiffness	General function/ Global effect	Physical function
Hosie, 1996 (N=336) ⁴³ Meloxicam (7.5 mg) vs. Diclofenac (100 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	NS
Rogind, 1997 (N=271) ⁴⁴ Etodolac (600 mg) vs. Piroxicam (20 mg)	Knee, Hip OA	NS	NS	NS	N/A
Sower, 2005 (N=404) ³⁷ Celecoxib (200 mg) vs. Naproxen (500 mg)	Knee, Hip OA with DM and HT	NS	Favours celecoxib	NS	NS
Hawkey, 1998 (N=10,051) ⁴⁵ Diclofenac (100 mg) vs. Meloxicam (7.5 mg)	Knee, Hip, Hand, spinal OA	Favours diclofenac (Mean difference: 2.29, 95%CI 1.38 – 3.20)	N/A	NS	N/A

⁴³ Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. Br J Rheumatol 1996;35 (suppl 1):39–43.

⁴⁴ Rogind H. Comparison of etodolac and piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a prospective, randomised, double-blind, controlled multicentre study. Clin Drug Investig 1997;13(2):66–75.

⁴⁵ Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients: international MELISSA Study Group: Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment.Br J Rheumatol 1998;37(9):937–45.



ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ต่อการรักษาผู้ป่วย osteoarthritis (OA)³⁷ (ต่อ)

References	Population	Outcome			
		Pain	Stiffness	General function/ Global effect	Physical function
Schnitzer, 2004 (N=18,325)⁴⁶ Lumiracoxib (400 mg) vs. Naproxen (1,000 mg) vs. Ibuprofen (2,400 mg)	Knee, Hip, Hand, spinal OA	NS	N/A	NS	N/A
Singh, 2006 (N=13,274)⁴⁷ Celecoxib (200, 400 mg) vs. Naproxen (1,000 mg) vs. Diclofenac (100 mg)	Knee, Hip, Hand, spinal OA	NS	N/A	NS	N/A
Hawkey, 2004 (N=1,042)⁴⁸ Lumiracoxib (200, 400 mg) vs. Celecoxib (200 mg) vs. Ibuprofen (2,400 mg)	Knee, Hip, Hand, spinal OA	NS	N/A	NS	N/A
Dequeker, 1998 (N=9,286)⁴⁹ Meloxicam (7.5 mg) vs. Piroxicam (200 mg)	Knee, Hip, Hand, spinal OA	NS	N/A	NS	N/A
Bensen, 1999 (N=1003)³⁸ Celecoxib (100 mg) vs. Naproxen Naproxen (1,000 mg)	Knee	N/A	N/A	Fevours celecoxib (P≤0.05)	N/A

N/A: non-available, NS: non-statistically significant

⁴⁶ Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. Comparison of Lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364(9435):665-74.

⁴⁷ Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. Am J Med 2006;119:255-66.

⁴⁸ Hawkey C, Svoboda P. Gastrointestinal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. J Rheumatol 2004;31(9): 1804-10.

⁴⁹ Dequeker J. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998;37(9):946-51.

ผลสรุปจากการศึกษาส่วนใหญ่ พบว่าผลในการบรรเทาปวด อาการฝืดของข้อ รวมทั้ง general and physical function ในผู้ป่วย OA ที่ได้รับยา SCIs และ NSCIs ไม่แตกต่างกัน

เช่นเดียวกับการศึกษาในปี 2008 โดย Chen และคณะ⁵⁰ ได้ทำการศึกษา systematic review รวบรวมการศึกษาแบบ RCT ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ SCIs เปรียบเทียบกับ placebo หรือ NSCIs หรือ SCIs ด้วยกันเอง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง OA และ RA ซึ่งประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดของยาประเมินจาก VAS, WOMAC, patients' global assessment (สำหรับผู้ป่วย OA) และใช้ VAS, WOMAC และ ACR-20, patients' global assessment (สำหรับผู้ป่วย RA) ผลการรวบรวมจากฐานข้อมูล Cochrane library, Medline, Embase ตั้งแต่ปี 1980 – 2003 พบการศึกษาทั้งหมด 131 การศึกษา และสามารถสรุปผลการศึกษาของการใช้ SCIs แต่ละตัวเปรียบเทียบกับการใช้ NSCIs ต่อผลในด้านการบรรเทาอาการปวด (arthritis pain) การประเมินผลโดยผู้ป่วย (patients' global assessment) ACR-20 และจำนวนผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาของผู้ป่วยเนื่องจากยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ ซึ่งมีผลสรุปดังต่อไปนี้⁵²

Etodolac: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ etodolac (600-1000 mg) เปรียบเทียบกับ NSCIs จำนวนทั้งหมด 28 การศึกษา สรุปได้ว่า etodolac ให้ผลในการบรรเทาอาการปวดทั้งในผู้ป่วย OA และ RA ไม่ต่างจาก NSCIs ตัวอื่นๆ รวมทั้งผลต่อการประเมินโดยผู้ป่วยและการถอนตัวจากการศึกษาไม่แตกต่างกัน (ดังตารางที่ 3)

Meloxicam: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ meloxicam (7.5-15 mg) เปรียบเทียบกับ NSCIs (diclofenac, piroxicam, naproxen, nabumetone) จำนวน 14 การศึกษา สรุปได้ว่าในด้านการบรรเทาปวด meloxicam บรรเทาปวดได้ค่อนข้างน้อยกว่า NSCIs ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ meloxicam ถอนตัวจากการศึกษามากกว่าผู้ที่ได้รับยา NSCIs แต่อย่างไรก็ตาม patients' global assessment ระหว่างยา meloxicam กับ NSCIs ต่างๆ ไม่แตกต่างกัน

Celecoxib: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ celecoxib (200-400 mg) กับ NSCIs (naproxen, diclofenac, ibuprofen) จำนวน 22 การศึกษา สรุปได้ว่า celecoxib ให้ผลในการบรรเทาปวด patients' global assessment, ACR-20 และจำนวนผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาไม่แตกต่างจาก NSCIs

⁵⁰ Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12(11).

Rofecoxib: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ rofecoxib (12.5-50 mg) เปรียบเทียบกับ NSCIs จำนวน 13 การศึกษา สรุปได้ว่า rofecoxib ให้ผลในการบรรเทาปวด patients' global assessment, ACR-20 และจำนวนผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษา ไม่แตกต่างจาก NSCIs

Etoricoxib: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ etoricoxib (60-90 mg) รวมทั้งมีบางการศึกษาใช้ (>120 mg) เปรียบเทียบกับ NSCIs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) จำนวน 7 การศึกษาพบว่า etoricoxib ให้ผลในการบรรเทาปวด patients' global assessment, ACR-20 และจำนวนผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษา ไม่แตกต่างจาก NSCIs

Valdecoxib: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ valdecoxib กับ NSCIs (naproxen, ibuprofen, diclofenac) จำนวน 10 การศึกษา พบว่า valdecoxib สามารถบรรเทาปวดได้ค่อนข้างน้อยกว่า NSCIs และมี patients' global assessment น้อยกว่า NSCIs ทำให้มีผู้ป่วยที่ได้รับ valdecoxib ถอนตัวจากการศึกษามากกว่า NSCIs

Lumiracoxib: จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ lumiracoxib กับ NSCIs (naproxen, diclofenac, ibuprofen) จำนวน 8 การศึกษา พบว่า lumiracoxib ให้ผลในการบรรเทาปวด patients' global assessment, ACR-20 และจำนวนผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาไม่แตกต่างจาก NSCIs

ตารางที่ 3 สรุปผลประสิทธิผลของ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ในผู้ป่วย OA และ RA ⁵²

SCIs	Arthritis pain	Patients' global assessment	ACR-20	Withdrawal due to lack of efficacy
Etodolac (600-1000 mg) vs. NSCIs	NS	NS	N/A	NS
Meloxicam (7.5-15 mg) vs. NSCIs	Favours NSCIs (Marginally inferior of meloxicam)	NS	N/A	Meloxicam > NSCIs
Celecoxib (200-400 mg) vs. NSCIs	NS	NS	NS	NS
Rofecoxib (12.5-50 mg) vs. NSCIs	NS	NS	NS	NS
Etoricoxib (60-90 mg) vs. NSCIs	NS	NS	NS	NS
Valdecoxib vs. NSCIs	Favours NSCIs (Marginally inferior of valdecoxib)	Favours NSCIs	NS	Valdecoxib > NSCIs
Lumiracoxib (100-1200 mg) vs. NSCIs	NS	NS	NS	NS

ในส่วนของการใช้ SCIs ในการบรรเทาอาการปวดระยะสั้น จากการศึกษาในปี 2004 โดย Chen และคณะ⁵¹ ได้ทำการศึกษาแบบ systematic review การศึกษาประสิทธิผลและความทนต่อยา SCIs ในการบรรเทาอาการปวดหลังผ่าตัด (post-operative) โดยการรวบรวมการศึกษาตั้งแต่ปี 1966-2003 จากการศึกษา RCT ที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 18 การศึกษา ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากการประเณินด้วย VAS ≥ 30 mm หลัง dental surgery, orthopedic surgery และ gynecologic surgery ผลการศึกษาพบว่าจากการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่าง NSCIs กับ SCIs 8 การศึกษา เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง 50% ที่ 6 ชั่วโมงหลังได้รับยานั้น พบว่าใน dental surgery การให้ celecoxib (200 mg) บรรเทาปวดได้น้อยกว่า ibuprofen (400 mg) (RR 0.66, 95%CI: 0.48 – 0.90) ในขณะที่ rofecoxib (50 mg) สามารถบรรเทาปวดได้ไม่แตกต่างจาก ibuprofen (400 mg) ส่วนใน orthopedic surgery พบว่า rofecoxib (50 mg) บรรเทาปวดได้ไม่แตกต่างจาก naproxen (550 mg) (RR 1.04, 95%CI: 0.73-1.48) รวมทั้งการศึกษาของ Cicconetti และคณะ⁵² ที่รวบรวมการศึกษาการใช้ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ใน oral-maxillofacial surgery สรุปว่า rofecoxib, etoricoxib สามารถบรรเทาปวดได้ไม่แตกต่างจาก naproxen และ ibuprofen ดังนั้น การศึกษาดังกล่าวจึงสรุปว่า SCIs บรรเทาปวดได้ไม่แตกต่างจาก NSCIs ใน post-operative pain แต่ประเด็นที่ต้องพิจารณาถึงคือ ผลข้างเคียงในการเกิด GI adverse event และผลต่อ platelet function ที่ SCIs มีน้อยกว่า และด้านราคา^{54,53} ต่อมาในปี 2010 ได้มีการศึกษาแบบ Systematic review and meta-analysis ในการใช้ SCIs ในการบรรเทาอาการปวดระยะสั้น โดย Jones และ Lamdin⁵⁴ ได้รวบรวมการศึกษา RCT ที่เปรียบเทียบระหว่าง SCIs และ NSCIs รูปแบบรับประทาน ในการบรรเทาปวดในผู้ป่วย acute soft tissue injury โดยประเมินผลในด้านการบรรเทาอาการปวด อาการบวม และความสามารถในการทำงาน (function) ในการรักษาระยะเวลาไม่เกิน 30 วัน โดยมี

⁵¹ Chen LC, Elliott RA, Ashcroff DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-II inhibitors in post-operative pain control. J Clin Pharm Ther 2004 Jun;29(3):215-29.

⁵² Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. COX-II selective inhibitors: A literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97: 139-46.

⁵³ Schug SA. The role of COX-II inhibitors in the treatment of postoperative pain. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47 Suppl 1:S82-6.

⁵⁴ Jones P and Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(7):419-37.

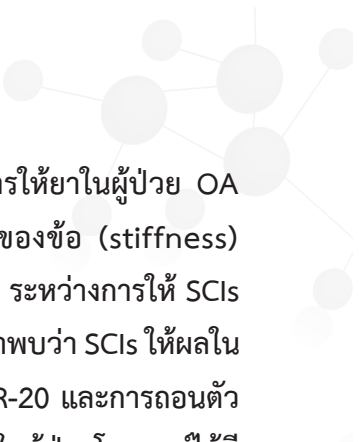
การศึกษาที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 9 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่า ด้านการบรรเทาปวดในวันที่ 7 ของการรักษา SCIs ให้ผลบรรเทาปวด (mean difference = 0.18 mm, 95%CI: -1.76 – 2.13, $p = 0.85$) ลดอาการบวม ($p > 0.05$) และจำนวนผู้ป่วยที่สามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติได้ (return to function) (OR = 1.0, 95%CI: 0.77-1.3) ไม่แตกต่างจาก NSCIs เช่นเดียวกัน⁵⁶

Gout

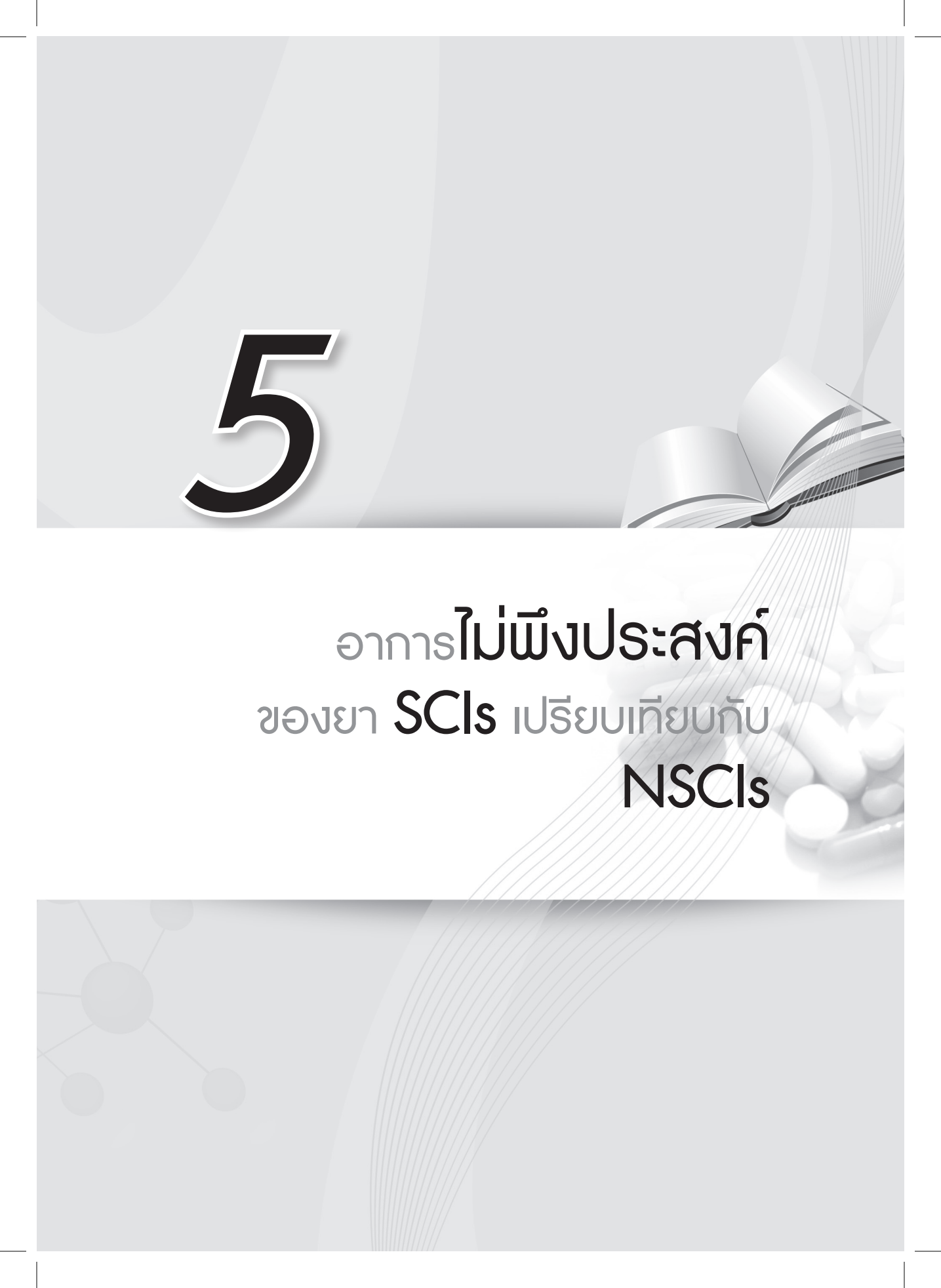
เกาต์เกิดจากการสะสมของผลึก monosodium urate monohydrate ที่ข้อ ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นจากการเมแทบอลิซึมที่ผิดปกติของ purine ทำให้เกิดอาการอักเสบ มีอาการปวด ตึง บวมและแดง ดังนั้นยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs จึงมีบทบาทบรรเทาอาการปวด อักเสบจากการยับยั้ง cyclooxygenase 2 (COX-2) จากการศึกษาผลของ SCIs ในผู้ป่วย acute gout ในปี 2004 โดย Rubin และคณะ⁵⁵ ศึกษาประสิทธิภาพของ etoricoxib 120 mg/day เทียบกับ indomethacin 50 mg วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเกาต์อย่างเฉียบพลัน (ภายใน 48 ชั่วโมง จากการเกิด onset of clinically diagnosis) จำนวน 189 คน และประเมินประสิทธิภาพจากการประเมินอาการปวดผู้ป่วย (5 point Likert scale: 0 = no pain to 4 = extreme pain) รวมถึง patients' and investigations' global assessment of response to therapy (0 = excellent to 4 = poor) อาการตึง บวมและแดง โดยติดตามไป 2-5 วัน ผลการศึกษาพบว่า ผลการประเมินอาการปวดโดยผู้ป่วยระหว่างยา etoricoxib กับ indomethacin มีค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงไปจากเริ่มต้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference = -0.08, 95%CI: -0.29 to 0.13, $p = 0.46$) ด้าน patients' and investigations' global assessment ระหว่าง etoricoxib กับ indomethacin ก็ไม่แตกต่างกัน (mean difference = -0.11, 95%CI: -0.39 to 0.17, $p = 0.43$) รวมถึงการลดอาการตึง และบวมที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น etoricoxib สามารถลดอาการแดงได้มากกว่า indomethacin อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.038$)⁵⁷ ผลจากการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าซึ่งมีวิธีการศึกษาเช่นเดียวกับ Rubin และคณะ โดยเปรียบเทียบ etoricoxib กับ indomethacin ในผู้ป่วย acute gout ใน 142 ราย โดย Schumacher และคณะ⁵⁶ ในปี 2002

⁵⁵ Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598-606.

⁵⁶ Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-92.



โดยสรุปประสิทธิภาพของการให้ยา SCIs ในระยะยาว พบว่าการให้ยาในผู้ป่วย OA ประเภทต่างๆ (เข่า สะโพก มือ) ทั้งในด้านการบรรเทาปวด อาการฝืดของข้อ (stiffness) ด้าน physical function, general function และด้าน global efficacy ระหว่างการให้ SCIs และ NSCIs ไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับการให้ยาในผู้ป่วย RA ที่ผลการศึกษาพบว่า SCIs ให้ผลในการบรรเทาปวด (arthritis pain), patient's global assessment, ACR-20 และการถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากไม่ได้ผลจากการรักษา ไม่แตกต่างจาก NSCIs และในผู้ป่วยโรคเกาต์ได้มีการศึกษาถึงผลการให้ SCIs ในการบรรเทาปวด ตึง บวม แดง พบว่าไม่แตกต่างจาก NSCIs และในด้านการศึกษาผลของการใช้ SCIs ในการบรรเทาปวดระยะสั้น ได้แก่ การบรรเทาปวดหลังการผ่าตัด (post-operative pain) และ acute soft tissue พบว่า SCIs สามารถบรรเทาอาการปวด บวม ได้ไม่แตกต่างจาก NSCIs



5

อาการไม่พึงประสงค์
ของยา **SCIs** เปรียบเทียบกับ
NSCIs

5

อาการไม่พึงประสงค์ของยา SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs

Gastrointestinal (GI) adverse events

โดยกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ COX-II inhibitors (SCIs) ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงต่อการยับยั้งเอนไซม์ COX-II มากกว่า COX-I ทำให้ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายากลุ่ม NSCIs ซึ่งมีการศึกษาทางคลินิก (Randomized controlled trial) ที่สนับสนุนผลทางเภสัชวิทยาดังกล่าวนี้นี้ ได้แก่ การศึกษาของ McKenna และคณะ⁵⁷, Hawel³⁵ และ Hawkey and Svoboda⁵⁰ ซึ่งพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของยากลุ่ม SCIs เกิดน้อยกว่ากลุ่ม NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาแบบ Meta-analysis โดยเปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (cost-effectiveness) ของ Brown และคณะ⁵⁸ พบว่าการให้ยากลุ่ม NSCIs ร่วมกับยากลุ่ม Proton-pump inhibitors (PPIs) จะทำให้เกิดประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุดเมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม SCIs เพียงอย่างเดียว สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม NSAIDs

⁵⁷ McKenna F, Arguelles L, Burke T, Lefkowitz J, Geis GS. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002 Jan-Feb;20(1):35-43.

⁵⁸ Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, Payne K, Webb R, Roberts C, et al. Comparison of five strategies for prevention of NSAIDs induced GI toxicity: a systematic review and economic modeling. HTA 2006;10(38): 1-138

ในระยะยาว การศึกษาของ Chan และคณะ⁵⁹ ซึ่งเปรียบเทียบ celecoxib 200 หรือ 400 mg วันละครั้งกับ diclofenac 150 mg/day ที่ให้ร่วมกับ omeprazole 20 mg วันละครั้ง และการศึกษาของ Lai และคณะ⁶⁰ ซึ่งศึกษา celecoxib 200 or 400 mg วันละครั้ง เปรียบเทียบกับ naproxen 750 mg/day ที่ให้ร่วมกับ lansoprazole 30 mg วันละครั้ง โดยทั้งสองการศึกษาทำในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่เคยมีประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งให้ผลการศึกษาค่อนข้างคล้ายกันคือ พบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินอาหารในระดับรุนแรงของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ celecoxib และ NSCIs ร่วมกับยากลุ่ม PPIs ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.2% vs. 6.0%; relative risk 0.7, 95% CI 0.3 to 1.5) เช่นเดียวกับอัตราการออกจากการศึกษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารใกล้เคียงกัน (4.5% vs 3.8%; relative risk 1.2, 0.5 to 2.8) แต่ที่น่าสังเกตคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอุบัติการณ์การเกิด dyspepsia มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSCIs ร่วมกับยากลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15% vs 7%; relative risk 2.1, 1.3 to 3.6)

การศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Spiegel และคณะ⁶¹ ซึ่งเปรียบเทียบอัตราการเกิด dyspepsia ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ได้รับยากลุ่ม SCIs เพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSCIs ร่วมกับ PPIs พบว่ามีจำนวนงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มดังกล่าวโดยตรงค่อนข้างน้อย แต่อย่างไรก็ตามจากการคัดเลือกการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งโดยตรงและโดยอ้อม ตามหลักการวิเคราะห์ของการศึกษาแบบ Meta-analysis พบว่า ค่า Number Needed to Treat (NNT) สำหรับการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิด dyspepsia ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SCIs อย่างเดียว มีค่าเท่ากับ 27 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ NSCIs ร่วมกับ PPIs เท่ากับ 11 ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ NSCIs ร่วมกับ PPIs จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิด dyspepsia น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ SCIs เพียงอย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษานี้มีความสำคัญต่อการศึกษาทางด้านประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

⁵⁹ Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, Leung WK, Wong VW, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer. *N Engl J Med* 2002; 347:2104-10.

⁶⁰ Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.

⁶¹ Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAIDs + PPIs: a meta-analysis. *Am J of Medicines* 2006;119 (5). E27-36.

ของการเปรียบเทียบการใช้ยาในกลุ่ม SCIs เพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSCIs ร่วมกับ PPIs ซึ่งได้กล่าวรายละเอียดไว้ในบทที่ 6 ความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์

ข้อมูลแนวทางการรักษาโรคของ National Institute of Clinical Excellence (NICE) สำหรับโรคข้อเสื่อม (NICE 2008) และข้ออักเสบรูมาตอยด์ (NICE 2009) ซึ่งได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) เกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยสองกลุ่มโรคดังกล่าว ได้ให้ข้อสรุปในด้านของอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้ยาในกลุ่ม NSCIs และ SCIs พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SCIs (Celecoxib และ Etoricoxib) มีอุบัติการณ์ในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะการเกิด GI ulcers, bleedings และ perforation น้อยกว่ากลุ่ม NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตาม อาการ Dyspepsia ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในงานวิจัยทางคลินิกของยา NSAIDs ทั้งสองกลุ่ม พบว่าอาการข้างเคียงดังกล่าวนี้ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและข้ออักเสบรูมาตอยด์ ออกจากงานวิจัยทางคลินิก ด้วยสถิติที่ใกล้เคียงกัน ทั้งยาในกลุ่ม NSCIs และกลุ่ม SCIs

Renal adverse events

ตามแนวทางการรักษาของ NICE guideline (2008) ในผู้ป่วย osteoarthritis พบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ทั้ง SCIs และ NSCIs มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายที่สำคัญ ซึ่งได้เป็นหนึ่งในระบบที่ได้รับผลกระทบ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ SCIs และ NSCIs ควรติดตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น อายุ การทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น osteoarthritis ที่เข้า มีรายงานผลการศึกษาด้านอาการข้างเคียงต่อไตจำนวน 3 การศึกษา โดย McKenna³² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib มีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ diclofenac แต่ไม่แตกต่างจาก placebo ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ William และคณะ ที่ทำการศึกษาก่อนหน้าเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib กับ placebo พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ทำให้เกิดความผิดปกติของค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างจาก placebo อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Bensen และคณะ³⁸ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib มีร้อยละของการเกิด peripheral edema และ hypertension มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ naproxen เล็กน้อย

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น osteoarthritis ที่เข่าและสะโพก มีจำนวน 3 การศึกษา ที่รายงานผลการเกิดผลข้างเคียงต่อไต โดยในปี 1994 Perpignano และคณะ ได้ศึกษาผลของการใช้ tenoxicam เปรียบเทียบกับการใช้ etodolac ผลการศึกษาพบว่าเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tenoxicam มีค่า urea level เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตระหว่างการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rogind และคณะ (1997) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 271 ราย และติดตามไป 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib กับ piroxicam มีค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในปี 2003 Zacher และคณะ⁴² ศึกษาผลของการใช้ etoricoxib (60 mg OD) กับ diclofenac (50 mg tid) ต่อการเกิด peripheral edema และ hypertension ผลการศึกษา กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib เกิด peripheral edema และ hypertension น้อยกว่า diclofenac ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Bensen และคณะ³⁸ ที่พบว่า celecoxib ทำให้เกิด peripheral edema และ hypertension มากกว่า naproxen

ในการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น osteoarthritis หลายตำแหน่ง จากการศึกษา 2 การศึกษาในปี 1998 ได้แก่ Degueker และคณะ (1998) ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ meloxicam (7.5 mg) เทียบกับ piroxicam (20 mg) ติดตามไป 28 วัน ผลการศึกษาพบว่า **meloxicam ทำให้เกิดร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และ urea level น้อยกว่า piroxicam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.4% vs 3.4%, $p < 0.01$ และ 8.8% vs 17.7%, $p < 0.01$ ตามลำดับ)** ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hawkey และคณะ⁴⁷ ที่ทำการศึกษา meloxicam (7.5 mg) เปรียบเทียบกับ diclofenac (100 mg) โดยผลการศึกษาพบว่า meloxicam ทำให้เกิดร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และ urea level น้อยกว่า diclofenac อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (2.6% vs 3.4%, $p < 0.05$ และ 9.8% vs 12.1%, $p < 0.001$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในปี 2004 Schnitzer และคณะ⁴⁸ พบว่าการผู้ป่วยที่ได้รับ lumiracoxib (400 mg OD) และการได้รับ naproxen (500 mg bid) หรือ ibuprofen (800 mg tid) เกิดร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงต่อไตไม่แตกต่างกันทางสถิติ

Cardiovascular / Cardiac adverse events

ในช่วงเวลา 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีการตระหนักถึงปัญหาการใช้ SCIs กับการเกิด cardiovascular effect โดยตั้งแต่ปี 2004 rofecoxib ได้ถูกถอนทะเบียนเนื่องจากมีการศึกษา randomized controlled trial ที่พบว่าการใช้ rofecoxib 25 mg/day เพิ่มอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular event มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงมีการยืนยันผลดังกล่าวจากการศึกษาทางเภสัชระบาดวิทยา⁶² โดยกลไกในการเกิด cardiovascular event นั้นมีความสัมพันธ์กับกลไกของ SCIs และ NSCIs ยับยั้งการสร้าง prostaglandin ในการยับยั้งที่เอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยการยับยั้งเอนไซม์ COX-I จะมีผลลด platelet aggregation โดยการไปยับยั้งการสร้าง thromboxane A2 ส่วนการยับยั้ง COX-II มีผลลดการสร้าง prostacyclin จากผนังหลอดเลือด ซึ่ง prostacyclin มีบทบาทในการขยายหลอดเลือดและป้องกันการเกิด platelets aggregation⁶³ ทำให้ส่งผลให้เกิด thrombotic cardiovascular event รวมทั้งเกิดหลอดเลือดอุดตัน และการยับยั้ง COX-II ที่ไต ทำให้เกิดภาวะน้ำและเกลือคั่ง และ glomerular filtration rate ลดลงได้^{64, 65}

Lai และคณะ⁶⁶ ได้ศึกษาเปรียบเทียบ celecoxib กับ naproxen ที่ให้ร่วมกับ lansoprazole ในการป้องกันการเกิด GI ulcer ทำการติดตามไป 24 สัปดาห์ และได้ศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular event ด้วย โดยพบว่าการเกิด peripheral edema, hypertension ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p>0.05$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Singh และคณะ⁶⁷ ที่ทำการศึกษา

⁶² McGettigan P and Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-44.

⁶³ Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, et al. Rationale, design, and governance of prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. Am Heart J 2009;157:606-12.

⁶⁴ Chan CC, Reid CM, AW TJ, Liew D, Hass SJ, Krum H, et al. Do COX-II inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. J Hypertens 2009;27:2332-41.

⁶⁵ จันทน์ อธิพานิชพงศ์. ยาแก้ปวดลดไข้และยาต้านการอักเสบ. ใน: คณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. เภสัชวิทยา 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2545. หน้า 309-22.

⁶⁶ Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med 2005;118:1271-8.

เปรียบเทียบผลการใช้ celecoxib กับ naproxen และ diclofenac ในการรักษา OA ทำการติดตามไป 12 สัปดาห์ ผลการติดตามด้านการเกิด cardiovascular event พบว่าไม่มีความแตกต่างของการเกิด cardiovascular event ระหว่าง celecoxib กับ naproxen และ diclofenac ($p=0.11$) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Whelton และคณะ⁶⁸ ที่ศึกษาผลการใช้ celecoxib เทียบกับ diclofenac และ ibuprofen ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ CLASS study ที่ศึกษาถึงผลการเกิด cardiorenal effect ได้แก่ decreased renal function, BP, fluid retention (edema) หรือการเกิด CHF ทำการติดตามในผู้ป่วย 7,968 ราย ติดตามเป็นเวลา 9 เดือน ผลการติดตามพบว่า celecoxib ทำให้เกิด fluid retention, hypertension ไม่ต่างจาก diclofenac แต่ต่ำกว่าการใช้ ibuprofen ในขนาดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$ เทียบกับ celecoxib) โดยในกลุ่มที่ได้รับ celecoxib, diclofenac และ ibuprofen เกิด fluid retention เท่ากับ 4.1%, 4.1% และ 6.2% ตามลำดับ และการเกิดภาวะ hypertension เท่ากับ 2.7%, 2.6% และ 4.2% ($p<0.05$ เทียบกับ celecoxib) ตามลำดับ ส่วนการเกิด CHF พบน้อยมากและไม่แตกต่างกันทางสถิติ

การศึกษาเกี่ยวกับผลของ SCIs และ NSCIs ต่อ CV risk marker พบว่า Cannon และคณะ⁶⁹ ศึกษาในผู้ป่วย osteoarthritis จำนวน 433 ราย เพื่อเปรียบเทียบผลต่อ CV risk marker (C-reactive protein [CRP], LDL-cholesterol, homocysteine และ fibrinogen) ของยา etoricoxib เทียบกับ placebo, ibuprofen, celecoxib โดยได้รับยา etoricoxib 90 mg วันละครั้ง, celecoxib 200 mg วันละ 2 ครั้ง, ibuprofen 800 mg วันละ 3 ครั้ง หรือ placebo ทำการติดตามเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ placebo พบว่า etoricoxib มีผลต่อ biomarker ไม่แตกต่างกัน ดังนี้ CRP (decreased 7.8% vs. placebo; 97.5% CI: -30.5, 22.4), LDL-C (-4.0% vs. placebo; 97.5% CI: -10.6, 3.2), homocysteine (-3.9% vs. placebo; 97.5% CI: -11.6, 4.6), และ fibrinogen (-3.7% vs. placebo; 97.5% CI: -9.4, 2.3) รวมทั้งไม่แตกต่างจากทั้ง ibuprofen, celecoxib และ placebo

⁶⁷ Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med* 2006;119:255-66.

⁶⁸ Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney International* 2006;70:1495-1502

⁶⁹ Cannon CP, Chen C, Curtis SP, Viscusi J, Ahmed T, DiBattiste PM. A Comparison of cardiovascular biomarkers in patients treated for three months with etoricoxib, celecoxib, ibuprofen, and placebo. *Arch Drug Info* 2008;1:4-13.

จากการศึกษารูปแบบ Systematic review ในปี 2006 Mcgettigan และคณะ ทำการศึกษา systematic review ของ case-control หรือ cohort ที่รายงาน cardiovascular events (โดยเฉพาะ myocardial infarction) ที่เกิดจากการใช้ cyclooxygenase 2 inhibitors, NSAIDs หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยา จากการศึกษาทั้งหมด 17 case-control และ 6 cohort study พบว่ามี 13 การศึกษา การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จาก cyclooxygenase 2 inhibitors 13 การศึกษา จาก NSAIDs 23 การศึกษา และจากยาทั้ง 2 ตัว 13 การศึกษา จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลรวมด้วย random effect model พบว่า cyclooxygenase 2 inhibitors ได้แก่ rofecoxib มีความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับขนาดของยาอย่างชัดเจน โดยเฉพาะในช่วงเดือนแรกที่ได้รับยาจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น มีค่า relative risk ของขนาด 25 mg/day เท่ากับ 1.33 (95% CI, 1.00-1.79) และ 2.19 (95% CI, 1.64-2.91) สำหรับขนาดมากกว่า 25 mg/day ส่วน celecoxib ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อ vascular occlusion โดย relative risk เท่ากับ 1.06 (95% CI, 0.91-1.23) ในกลุ่มยา nonselective drugs กลุ่มเก่าพบว่า diclofenac มีความเสี่ยงสูงสุดและพบความเสี่ยงในการใช้ขนาดปกติ โดย summary relative risk เท่ากับ 1.40 (95% CI, 1.16-1.70) ส่วนยาในกลุ่มอื่น มีค่า relative risks ใกล้เคียงกับ 1 คือไม่แตกต่างกัน ได้แก่ naproxen 0.97 (95% CI, 0.87-1.07); piroxicam 1.06 (95% CI, 0.70-1.59) และ ibuprofen 1.07 (95% CI, 0.97-1.18)

สอดคล้องกับ Moore และคณะ⁷⁰ ทำการศึกษา Systematic review และ meta-analysis ของ randomized trial ที่เปรียบเทียบผลการใช้ celecoxib เทียบกับ NSCIs หรือ placebo ในผู้ป่วย RA โดยทำการติดตามเป็นระยะเวลา 3-7 เดือน จากการศึกษาทั้งหมด 31 การศึกษา ประกอบด้วย 39,605 ราย ผลการศึกษาในด้านอาการไม่พึงประสงค์พบว่าอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular event (ทั้ง MI, cardiac failure, hypertension) ของ SCIs มีน้อยและไม่แตกต่างจาก NSCIs และ placebo อย่างไรก็ดีตามอาจเนื่องจากเวลาในการติดตามอาจสั้นเกินไปที่จะพบการเกิด MI

ในปี 2007 Moore และคณะ⁷¹ ทำการศึกษา meta-analysis และ randomized trial ขนาดใหญ่ เพื่อคำนวณอัตราการเกิด gastrointestinal risk (ประกอบด้วย complicated upper

⁷⁰ Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R644-R665.

⁷¹ Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:73.



gastrointestinal perforations, ulcers, or bleeds, but not symptomatic or endoscopic ulcers) และ serious cardiovascular outcome (ตามเกณฑ์ของ antiplatelet trial collaborators, APTC ได้แก่ fatal หรือ nonfatal myocardial infarction, stroke หรือ vascular death) เปรียบเทียบยาในกลุ่ม SCIs ทั้ง 5 ตัว ได้แก่ rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib และ valdecoxip เทียบกับ NSCIs พบว่าจากการศึกษาทั้งหมด NSCIs เกิด complicated upper gastrointestinal events 277 ครั้งใน 20,400 patient years ในขณะที่ SCIs เกิดเพียง 158 ครั้งใน 28,000 patient years ส่วนผลการเกิด cardiovascular risk พบว่าอัตราการเกิดเท่ากันระหว่างการใช้ SCIs และ NSCIs คือ NSCIs เกิด serious cardiovascular 395 ครั้ง ใน 44,200 patient years และ SCIs เกิด 501 ครั้ง ใน 51,800 patient years ซึ่งการศึกษาดังกล่าวให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษา meta-analysis ของ White WB และคณะ (2007) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, low back pain และ Alzheimer's disease

ต่อมา Jones และ Lamdin⁷² ทำการศึกษา Systematic review และ meta-analysis ของ RCT ที่ทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ oral SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ในการบรรเทาปวดในผู้ป่วย acute soft tissue injuries จากการศึกษทั้งหมด 9 RCT ประกอบด้วยผู้ป่วย 3,060 ราย ผลการศึกษาจากการติดตามระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีเพียง 2 การศึกษารายงานการเกิด cardiovascular event โดยพบว่า cardiovascular event เปรียบเทียบระหว่าง SCIs และ NSCIs ไม่แตกต่างกัน โดยมี RR เท่ากับ 1.45 (95% CI 0.24-8.59) โดยพบการเกิด minor cardiovascular event เพียง 3 ราย ได้แก่ 2 รายเกิด hypertension และ 1 รายเกิด palpitation อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษาที่รวบรวมได้คือ การกำหนด protocol ในการประเมิน cardiovascular event ไม่ดีพอ ยังขาดความจำเพาะเจาะจงและระยะเวลาในการติดตามไม่นานพอเช่นเดียวกัน

เมื่อศึกษาถึงเฉพาะความเสี่ยงในการเกิด MI ของ SCIs ในปี 2007 Chen และ Ashcroft⁷³ ทำการศึกษา Systematic review และ meta-analysis ของ RCT ที่ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด MI (ทั้ง fatal และ non-fatal MI) กับการใช้ SCIs จากการศึกษทั้งหมด

⁷² Jones P and Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(7):419-37.

⁷³ Chen LC and Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-II inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:762-72.

55 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วย 99,087 ราย ติดตามผลการใช้โดยเฉลี่ย 139 สัปดาห์ พบว่า celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib และ lumiracoxib สัมพันธ์กับการเกิด MI เมื่อเทียบกับ placebo (OR = 1.46, 95%CI 1.02-1.09) และเมื่อเทียบกับ NSCIs (OR= 1.45, 95%CI 1.09-1.93) อย่างไรก็ตามการพบความแตกต่างอาจมีผลจากการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง rofecoxib กับ naproxen ที่พบว่า rofecoxib ทำให้เกิด MI มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 5.39, 95%CI 2.08-14.02) นอกจากนั้นความเสี่ยงในการเกิด MI ของ SCIs ที่มากกว่า NSCIs ยังขึ้นกับชนิดของ NSCIs ที่ใช้เปรียบเทียบในการศึกษาด้วย

เช่นเดียวกับ Scott และคณะ⁷⁴ ทำการศึกษาจาก observational study (case control, cohort study) และ randomised controlled trial เพื่อประเมินเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อการเกิด myocardial infarction (MI) จากการใช้ยากลุ่ม SCIs และ NSCIs จากการศึกษาแบบ case-control จำนวน 14 การศึกษา (74,673 MI patients, 368,968 controls) โดยรายงานผลด้วย random-effect model พบว่า NSCIs ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MI อย่างมีนัยสำคัญ (OR 1.17; 95% CI 0.99 to 1.37) แต่ผลจาก fixed effects model พบว่า NSCIs เพิ่มความเสี่ยงต่อ MI ได้เล็กน้อย (OR 1.32; 95% CI 1.29 to 1.35) จากการศึกษาแบบ cohort จำนวน 6 การศึกษา (387 983 patient years, 1 120 812 control years) ไม่พบว่า NSCIs มีความสัมพันธ์กับการเกิด MI (RR 1.03; 95% CI 1.00 to 1.07) แต่พบว่า rofecoxib มีความสัมพันธ์กับการเกิด MI สูงสุด (RR 1.25; 95% CI 1.17 to 1.34) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial จำนวน 14 การศึกษา พบว่า NSCIs ได้แก่ celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib ทำให้เกิด MI ได้มากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญ (OR 1.6; 95% CI 1.1 to 2.4) แต่เมื่อพิจารณาแต่ละตัวพบว่า rofecoxib เป็นตัวเดียวที่ทำให้เกิด MI ได้มากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญ (OR 2.81; 95% CI 1.46 to 5.44)

ในการศึกษา Meta-analysis ของ randomized trial ในปี 2006 Kearney และคณะ⁷⁵ ศึกษาการเกิด serious vascular event ได้แก่ fatal และ non-fatal MI, fatal และ non-

⁷⁴ Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2007;66:1296–304.

⁷⁵ Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006; 332(7553):1302-8.

fatal stroke และการเสียชีวิตจาก MI หรือ stroke เปรียบเทียบระหว่าง SCIs กับ placebo หรือ SCIs กับ NSCIs ในผู้ป่วยที่ใช้อย่างน้อย 4 สัปดาห์ จากการศึกษาทั้งหมด 138 randomized trials ประกอบด้วยผู้ป่วย 145,373 ราย พบว่า SCIs เกิด vascular event มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.42, 95%CI 1.13-1.78, p=0.003) แต่ SCIs ทำให้เกิด vascular event ไม่แตกต่างจาก NSCIs (RR=1.16, 95%CI 0.97-1.38, p=0.1) สอดคล้องกับ Jones และ Lamdin (2010) และ Moore (2005) อย่างไรก็ตามเมื่อแยกวิเคราะห์การเกิด MI พบว่า SCIs ทำให้เกิด MI มากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.55, 95%CI 1.19-1.97, p=0.0009) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chan และ Ashcroft ในขณะที่เกิด stroke ไม่แตกต่างกัน (RR=0.83, 95%CI 0.62-1.12, p=0.2) และอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกัน (RR=0.97, 95%CI 0.69-1.35, p=0.8) สรุปว่า SCIs มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด vascular event นอกจากนี้ยังสรุปว่า ibuprofen และ diclofenac ในขนาดสูงก็มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด vascular event ได้เช่นเดียวกัน ในขณะที่ naproxen มีอัตราการเกิดต่ำกว่ายาอื่นๆ

ด้านผลของยาต่อระดับความดันโลหิต ในปี 2005 Sowers และคณะ⁷⁶ ได้ศึกษาในผู้ป่วย เบาหวาน หรือมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับมีอาการของ OA ที่ได้รับ celecoxib 200 mg วันละครั้ง (n=136) rofecoxib 25 mg วันละครั้ง (n=138) หรือ naproxen 500 mg วันละ 2 ครั้ง (n=130) นาน 12 สัปดาห์ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงจากค่าเฉลี่ยของ average 24-hour systolic BP ในสัปดาห์ที่ 6 พบว่าอาการของ osteoarthritis ได้แก่ อาการปวด การเคลื่อนไหวข้อ และอาการ ข้อฝืด (stiffness) ของยาแต่ละตัวไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ระดับความดันที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อสัปดาห์ที่ 6 ของยา rofecoxib เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (130.3 ± 1.2 - 134.5 ± 1.4 mmHg; $P < .001$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในยา celecoxib และ naproxen และนอกจากนั้นยังพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เดิม มีความดันโลหิตปกติ (SBP < 135 mmHg) กลับมีความดันโลหิตสูง (SBP > 135 mmHg) ณ สัปดาห์ที่ 6 จากการได้รับ rofecoxib (30%) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib (16%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.05$) แต่ไม่แตกต่างจากการให้ยา naproxen (19.3%, $P = 0.16$)

⁷⁶ Sower JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:161-8.

สอดคล้องกับการศึกษาของ Chan และคณะ⁷⁷ ทำการศึกษา meta-analysis จาก 51 randomized trial ที่ค้นหาปัจจัยที่มีผลต่อ risk ratios (RR) ของการเพิ่มระดับความดันโลหิตในผู้ป่วย 130,541 ราย ที่มีข้อมูลความดันโลหิตอยู่แล้ว เปรียบเทียบระหว่างการใช้ SCIs กับ NSCIs หรือ placebo ผลการศึกษาพบว่า SCIs ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.49; 90%CI: 1.18–1.88, P=0.04) แต่ไม่แตกต่างจาก NSCIs อย่างมีนัยสำคัญ (RR 1.12 [0.93–1.35, P=0.23]) เมื่อพิจารณาแต่ละชนิด พบว่า rofecoxib ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงมากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.87; 90%CI: 1.63–2.14, P=0.08) และ etoricoxib ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงมากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.52; 90%CI: 1.39–1.66, P=0.01) ในขณะที่ celecoxib, valdecoxib และ lumiracoxib มีผลต่อความดันโลหิตเพียงเล็กน้อย

โดยสรุป SCIs เพิ่มอัตราการเกิด cardiovascular event รวมทั้งภาวะความดันโลหิตสูงไม่แตกต่างจาก NSCIs แต่เมื่อพิจารณาการเกิด MI พบว่า SCIs ทำให้เกิด MI มากกว่ากลุ่ม NSCIs อย่างมีนัยสำคัญโดยที่ rofecoxib ที่ได้ถูกถอนทะเบียนแล้วนั้นเป็นตัวที่มีผลทำให้ข้อมูลการเกิด MI ของ SCIs มากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปอาการไม่พึงประสงค์ของยา COX-II inhibitors

จากการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยในการใช้ยาในกลุ่ม SCIs และ NSCI กับ NSCI ต่อระบบทางเดินอาหาร ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบไต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NSCIs ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs นั้นมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า หรือไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ SCIs ประกอบกับการศึกษาเปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (cost-effectiveness) พบว่าการให้ยาในกลุ่ม NSCIs ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs จะทำให้เกิดประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุดเมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม SCIs เพียงอย่างเดียว สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในระยะยาว

⁷⁷ Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Hass SJ, Krum H. Do COX-II inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. J Hypertens 2009;27(12):2332-41.



ด้านผลข้างเคียงต่อการเกิด cardiovascular event พบว่า SCIs เพิ่มอัตราการเกิด cardiovascular event ซึ่งได้แก่ fatal and non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูงไม่แตกต่างจาก NSCIs แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะการเกิด MI พบว่า SCI ทำให้เกิด MI มากกว่ากลุ่ม NSCIs อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะกรณี rofecoxib ที่ได้ถูกถอนทะเบียน แล้วนั้นเป็นตัวที่มีผลทำให้ข้อมูลการเกิด MI ของ SCIs มากกว่า NSCIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านผลข้างเคียงต่อไต จากบางการศึกษาพบว่า SCIs ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อไต เช่น การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine, BUN ไม่แตกต่างจาก NSCIs อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่พบว่า SCI มีผลต่อไตได้น้อยกว่า NSCIs



6



ความคุ้มค่าตามหลัก
เภสัชเศรษฐศาสตร์

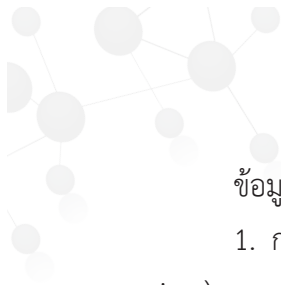


6

ความคุ้มค่าตามหลัก เภสัชเศรษฐศาสตร์

จากข้อมูลของสำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.)⁷⁸ ถึงมูลค่าการใช้นานอกับยาลหลักแห่งชาติ (NED) ปีงบประมาณ 2553 ของโรงพยาบาล 28 แห่ง สำหรับผู้ป่วยนอก ในระบบการจ่ายตรงของสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ พบมูลค่าการใช้ยาทั้งหมด 14,543 ล้านบาท กลุ่มยานอกับยาลหลักแห่งชาติที่มีการเบิกจ่ายมูลค่าสูง 5 อันดับได้แก่ ยาลดไขมันในเลือด (1,262 ล้านบาท ยานอกับยาลหลักฯ 86.1%) ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาข้ออักเสบ-ข้อเสื่อม (NSAIDs) (1,011 ล้านบาท ยานอกับยาลหลักฯ 98.0%) ยาโรคกระดูกพรุน (718 ล้านบาท ยานอกับยาลหลักฯ 99.7%) ยาด้านมะเร็ง (615 ล้านบาท ยานอกับยาลหลักฯ 68.0%) ยาลดการหลังกรด (602 ล้านบาท ยานอกับยาลหลักฯ 93.2%) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าในการรักษาโรคกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ มีมูลค่าการใช้ยา SCIs ยานอกับยาลหลักมูลค่าสูงมาก สำหรับผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ แม้ยาลหลักแห่งชาติได้แสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิชาการที่ดี และแนวปฏิบัติ (Clinical Practice Guideline, CPG) ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (OA) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) ตามตารางที่ 2 ได้ระบุแนะนำให้เริ่มใช้ NSCIs ร่วมกับ Proton Pump Inhibitors (PPIs) ก่อน แต่มูลค่าการใช้นานอกับยาลหลักฯ ในกลุ่ม SCIs ยังคงมีมูลค่าสูงถึงกว่าร้อยละ 80 ของมูลค่าการใช้ยาในกลุ่มยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาข้ออักเสบ-ข้อเสื่อมทั้งหมด ด้วยเหตุนี้จึงมีการทบทวนถึงความคุ้มค่าของการใช้ยา SCIs เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม NSCIs ดังรายละเอียดต่อไปนี้

⁷⁸ สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.). (ร่าง) ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการสั่งใช้ยาของโรงพยาบาล นำร่อง 34 แห่งในภาพรวมเปรียบเทียบช่วงก่อนดำเนินการ ปีงบประมาณ 2552 และปีงบประมาณ 2553. กรุงเทพฯ: สวปก.



ข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา NSAIDs ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ

1. การทบทวนบทความวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์อย่างเป็นระบบ (Systematic review)
2. ข้อมูลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย (Budget impact analysis)

การทบทวนบทความวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์อย่างเป็นระบบ

การทบทวนบทความวิจัย จากฐานข้อมูล Pubmed, Cochrane และ Embase ด้วย MeSH Terms คือ economic evaluation, cost effectiveness, NSAIDs, celecoxib, etoricoxib, parecoxib และ meloxicam ระหว่างปี 2004-2011 พบบทความด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ จำนวน 9 บทความที่ผ่านการประเมินคุณภาพงานวิจัยด้วย Jadad scale⁷⁹ และองค์ประกอบของแบบตรวจสอบการรายงานผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁸⁰ สามารถสรุปความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ได้ดังนี้

1. SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs
2. SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ใช้ร่วมกับ PPIs
3. SCIs ใช้ร่วมกับ PPIs เปรียบเทียบกับ NSCIs ใช้ร่วมกับ PPIs

Selective COX-II inhibitors เปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs

จาก Health Technology Assessment 2008 ตาม NICE Guidance ซึ่งได้ทบทวนงานวิจัยประเมินด้านเศรษฐศาสตร์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และงานวิจัยในประเทศต่างๆ ทั้งในสหรัฐอเมริกา^{63, Schaefer 2011} Schaefer 2011 นิวซีแลนด์⁸¹ เกาหลีใต้⁸²

⁷⁹ Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan DJ, McQuay HJ . Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

⁸⁰ อุษา ฉายเกร็ดแก้ว และคณะ (บรรณาธิการ). คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. กรุงเทพฯ: เดอะกราฟิโก ซิสเต็มส์; 2552. หน้า 220-2.

⁸¹ Rafter N, Jackson R. A review of the effectiveness of COX-II inhibitors compared with NSAIDs. 2003.

⁸² Yun HR, Bae, SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-II specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2005; 25: 9-14.

สหราชอาณาจักร^{83,84} แคนาดา⁸⁵ ฮังการี⁸⁶ โดยเปรียบเทียบ Selective COX-II inhibitors (celecoxib หรือ etoricoxib) กับ Conventional NSAIDs (naproxen, diclofenac และ ibuprofen)

พบว่าในการใช้รักษาผู้ป่วยทั่วไป ให้ค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น หรือ Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ระหว่าง 35,183 – 275,800 ดอลลาร์สหรัฐอเมริกา ต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (QALY gained) หรือคิดเป็นเงินไทยในปีดังกล่าวคือ 1,512,869 – 11,886,980 บาทต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (QALY gained)

สำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือมีประวัติอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารมาก่อน พบว่าให้ค่า ICER ระหว่าง 17,120 – 55,800 ดอลลาร์สหรัฐอเมริกาต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น หรือคิดเป็นเงินไทยในปีดังกล่าวคือ 606,904 – 2,404,980 บาทต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (QALY gained)

เมื่อพิจารณาค่า threshold ICER ที่แสดงว่ายาหรือเทคโนโลยีด้านสุขภาพดังกล่าวมีความคุ้มค่าในการลงทุนสำหรับประเทศไทย ตามที่องค์การอนามัยโลกแนะนำสำหรับประเทศกำลังพัฒนา คือ 3 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัวประชากร (GDP per capita 2010 = \$8700) ICER แสดงเพดานความคุ้มค่าในการลงทุนของประเทศไทยสูงสุดไม่เกิน 259,460 บาทต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs เพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ Selective COX-II inhibitors คุ้มค่าสำหรับประเทศไทยทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

⁸³ Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(10): 643-60.

⁸⁴ Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008;20(11).

⁸⁵ Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. *BMC Gastroenterol* 2007;7:25.

⁸⁶ Inotai A, Meszoros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(2):190-5.

Selective COX-II inhibitors เปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs ใช้ร่วมกับ PPIs

จากการศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักร⁴⁹ ประเทศฮังการี⁵¹ และประเทศเซอร์เบีย⁸⁷ พบว่าในการรักษาผู้ป่วย OA หรือ RA ด้วยยา NSCIs (diclofenac or ibuprofen) ใช้ร่วมกับ PPIs ใน 2 การศึกษา ให้ผลวิเคราะห์สอดคล้องกันคือ การใช้ NSCIs ร่วมกับ PPIs มีต้นทุนต่ำกว่า และให้ผลทางคลินิกที่ดีกว่า (dominate) SCIs การเลือกใช้ NSCIs ร่วมกับ PPIs จึงเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า แต่การศึกษาในประชาชนชาวเซอร์เบีย⁵² จำนวน 90 คนที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดปัญหาของระบบทางเดินอาหาร พบว่าการใช้ SCIs (celecoxib) เทียบกับการใช้ NSCIs (Diclofenac) ร่วมกับ PPIs (omeprazole) สามารถช่วยประหยัดเนื่องจากป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารได้ 59 ดอลลาร์สหรัฐอเมริกาต่อผู้ป่วย 1 ราย หรือ 2,049 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย โดยจะสามารถประหยัดได้กรณีใช้ยา Selective COX-II inhibitors (celecoxib) ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 3 ปัจจัย ระยะเวลาไม่เกิน 9 เดือน แต่ถ้าเกินการใช้ NSAIDs + PPIs จะสามารถประหยัดได้ดีกว่า

จากข้อมูลสรุปได้เมื่อเปรียบเทียบกับ Selective COX-II inhibitors การใช้ Conventional NSAIDs ร่วมกับ PPIs จึงเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า โดยเฉพาะการใช้ในระยะยาว

Selective COX-II inhibitors ใช้ร่วมกับ PPIs เปรียบเทียบกับ Conventional NSAIDs ใช้ร่วมกับ PPIs

จากการศึกษาของ Latimer^{88,89} ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมในประเทศสหราชอาณาจักร ที่มีความเสี่ยงในการเกิดปัญหาระบบทางเดินทางอาหารต่ำ พบว่าให้ค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น หรือ ICER ระหว่าง 7,472 – 8,601 ยูโร ต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น หรือคิดเป็นเงินไทยในปีดังกล่าวคือ 376,342 – 463,766 บาทต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น จาก ICER แสดงเพดานความคุ้มค่าในการลงทุนของประเทศไทยไม่เกิน 259,460 บาทต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (3 เท่าของ GDP per capita) ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบกับ NSCIs + PPIs พบว่าการใช้ SCIs + PPIs ไม่คุ้มค่าสำหรับประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยทั่วไป

⁸⁷ Peric A, Toskic-Radojicic M, Dobric S, Damjanov N, Miljkovic B, Autunovic M, Vezmar S. Are COX-II inhibitors preferable to combined NSAID and PPIs in countries with moderate health service expenditures? J Eval Clin Pract 2010;16(6):1090-5.

⁸⁸ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Value of information in the osteoarthritis setting: Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors, traditional NSAIDs and proton pump inhibitors. Pharmacoeconomics 2010;29(3):225-37.

⁸⁹ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. BMJ 2009; 339:b2538.

ข้อมูลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย (Budget Impact Analysis)

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย

ข้อมูล	สวัสดิการ ข้าราชการ (CSMBS)	บัตรทอง (UC)	ประกันสังคม (SSS)	รวมทั้งหมด
จำนวนผู้ประกันตนทั้งหมด ปี 2554	5 ล้านคน	47.24 ล้านคน	9.73 ล้านคน	63 ล้านคน
อัตราความชุกของ OA and RA	ร้อยละ 11.3-45.6 ⁹⁰			
จำนวนผู้ป่วย OA and RA	0.56 ล้านคน	5.34 ล้านคน	1.10 ล้านคน	7.12 ล้านคน
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษา (ต่อ 1 ครั้ง)	3 เดือน (1-6 เดือน) ⁹¹			
ค่ายารักษา NSCIs ⁹²	152.60	1,441.29	296.96	1,942.13
Diclofenac 25 mg tab tid 270 บาท/ course	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท
ค่ายารักษา SCIs ⁵⁷	1,423.80	13,452.06	2,770.72	17,939.88
Celecoxib 200 mg cap OD = 2,520 บาท/ course	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท
ค่ายากลุ่ม PPIs (+omeprazole 20 mg cap generic product 1.50 บาท/tab)	+ 135 บาท/course			
NSCIs + PPIs	228.20	2,162.19	445.46	2,903.33
(Diclofenac 25 mg tid + Omeprazole 20 mg OD)	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท
SCIs + PPIs	1,499.40	14,172.96	2,919.22	18,901.08
(Celecoxib 200 mg OD + Omeprazole 20 mg OD)	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท	ล้านบาท

⁹⁰ การศึกษาที่ชุมชนชนบทไทยโดยหน่วยรุมาคติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าร่วมกับองค์การอนามัยโลก ข้อมูลจากมูลนิธิโรคข้อในพระราชูปถัมภ์ในสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี แหล่งสืบค้น: www.thaiarthritis.org.

⁹¹ สุพล ลิ้มวัฒนานนท์, จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์, ปฐมพรสรรค์ ศรีสุข, สมนต์ สกลไชย. การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา Celecoxib ต่อการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2548;1(2):15-29.

⁹² กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช. รายการยาโรงพยาบาลศิริราช ฉบับปรับปรุง; 2553 พฤศจิกายน. หน้า 1-71.

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย (ต่อ)

ข้อมูล	สวัสดิการ ข้าราชการ (CSMBS)	บัตรทอง (UC)	ประกันสังคม (SSS)	รวมทั้งหมด
+ กรณีต้องรักษา variceal bleeding จาก NSAIDs (80-mg bolus of omeprazole followed by 8-mg/h infusion for 72 h ⁹³ = 2,550 บาท) โอกาสเกิด GI complications ทั้งหมด 7% (0.6-7%) ⁵⁶	100.85 ล้านบาท	952.85 ล้านบาท	196.26 ล้านบาท	1,270.74 ล้านบาท
ถ้าเปลี่ยนจากการใช้ SCIs + PPIs มาใช้ NSCIs + PPIs + treatment bleeding ประหยัดค่า ใช้จ่ายประเทศเท่าใด การประหยัดต่อการรักษา OA หรือ RA 1 ครั้ง	1,170.35 ล้านบาท	11,057.92 ล้านบาท	2,277.50 ล้านบาท	14,727.01 ล้านบาท

สรุปผลการวิเคราะห์

จากการวิเคราะห์ผลกระทบด้านค่าใช้จ่าย กรณีผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (OA) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) สำหรับสิทธิสวัสดิการข้าราชการ พบว่าเมื่อให้การรักษา OA และ RA ด้วยยาเป็นระยะเวลา 6 เดือนต่อการเกิดโรค 1 ครั้งต่อปี ถ้าใช้ยาในกลุ่ม NSCIs ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ทดแทนการใช้ SCIs ซึ่งตามแนวปฏิบัติการรักษา (NICE guidance, 2008) จะต้องให้ร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs เช่นกันนั้น จะทำให้สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย OA และ RA ของประเทศไทยได้ประมาณ 1,170.35 ล้านบาทต่อปี โดยต้องใช้ยาในกลุ่ม PPIs ที่เป็นยาสามัญ (Generic product) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาทุกสิทธิการรักษา ให้มีการรักษาในรูปแบบเดียวกันทั้งหมด โดยพิจารณาเปลี่ยนจากการให้การใช้ SCIs แต่ให้ใช้ NSCIs ทั้งหมดจะสามารถลดค่าใช้จ่ายด้านยาของประเทศได้ 18,901.08 ล้านบาทต่อปี

⁹³ Cheng HC and Sheu BS. Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits. World J Gastrointest Endosc 2011;3(3): 49-56.

ข้อเสนอแนะ

1. ผู้ป่วย OA และ RA ทุกสิทธิการรักษา ที่จำเป็นต้องใช้ยาต้านอักเสบเพื่อการรักษา ควรได้รับยากลุ่ม NSCIs ร่วมกับยากลุ่ม PPIs เป็นทางเลือกหลัก เพราะในปัจจุบันเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า และสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาของประเทศได้ และสอดคล้องกับแนวปฏิบัติของการรักษา โรคข้อเสื่อม และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

2. กรณีจำเป็นต้องใช้ SCIs ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิผลการรักษาเท่ากับ NSCIs โดยจะเกิดความคุ้มค่าเท่ากับการใช้ NSCIs + PPIs + GI bleeding treatment เมื่อราคายา SCIs ลดลงเหลือราคา 5 บาทต่อแคปซูล (ลดลงจากราคายาต้นแบบร้อยละ 82.1) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Yun & Bae (2005) ที่ได้สรุปไว้ว่า SCIs จะมีความคุ้มค่าในผู้ป่วย RA ประเทศเกาหลีใต้ ถ้าราคาต้นทุนยาลดลงจาก 14.68 \$US per day (1,767 \$US per 4 months) เป็น 4.54 \$US per day หรือลดลงจากราคาเดิมร้อยละ 69

3. จากการศึกษาของ Yun HR และ Bae SC ของประเทศเกาหลีใต้ ตามตารางที่ 5 เป็นแนวทางสำหรับประเทศไทยในการศึกษาเพิ่มเติม สำหรับผู้ป่วย RA ทางด้าน cost-effectiveness analysis ของยา Meloxicam ซึ่งมี generic อยู่แล้ว และโดยเฉพาะการศึกษาในกรณีที่ต้นทุนยาลดลง เนื่องจากถ้ามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ น่าจะสามารถใช้เป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้ป่วย RA ที่จำเป็นต้องมีการใช้ยา Aspirin ร่วมด้วย

ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อพิจารณา

➤ ยากลุ่ม Selective COX-II inhibitors ตัวแรกคือ celecoxib (Celebrex®, Pfizer) จะหมดสิทธิบัตรในประเทศไทย ในวันที่ 29 พฤศจิกายน 2561 (อีก 7 ปี)

➤ อัตราการลดลงของราคายาหลังยาหมดสิทธิบัตร (Off-patent) จากราคาเดิม (ยาต้นแบบ) 28 บาทต่อแคปซูล ราคาใหม่ (ยาสามัญใหม่) 5 บาทต่อแคปซูล เท่ากับต้องลดราคาขายลง ร้อยละ 82.1 จากราคาเดิม

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย

ผู้แต่ง	ประชากร	ผลประเมินด้านเศรษฐศาสตร์
Moore et al (2004) ⁹⁴	OA and RA in UK	ICER of Etoricoxib compared with NSAID = 19,766 pound/QALY (ICER = 1,397,654 THB/QALY gained) (In UK, Accepted threshold ICER < 30,000 pound/QALY gained) สรุป: การใช้ SCIs เปรียบเทียบกับ NSCIs มีความคุ้มค่าในประเทศสหราชอาณาจักร แต่การใช้ SCIs ไม่คุ้มค่าในประเทศไทย
Schaefer et al ⁹⁵ (2005)	Arthritis of VA in USA	(In 2004, 1 GBP = 70.71 THB) 1. Patients with previous ulcer, celecoxib showed cost per clinically significant upper gastrointestinal events (CSUGIEs) avoided = 7,476 \$US/year when compared to NSAIDs (290,891 THB/1 CSUGIE avoided) 2. Patients aged ≥ 65 years, celecoxib showed cost per CSUGIE avoided = 14,294 \$US/year compared with NSAIDs (556,179 THB/1 CSUGIE avoided) Celecoxib can be an alternative to traditional NSAIDs in both groups of patients Both population showed ICER < 50,000 \$US /QALY สรุป: เมื่อเปรียบเทียบกับ NSCIs การใช้ SCIs สามารถลดต้นทุนเนื่องจากสามารถป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนต้นได้ เฉพาะในผู้ที่ประวัติแผลในกระเพาะ และอายุ 65 ปีขึ้นไป ในประเทศสหรัฐอเมริกา (In 2005, 1 \$US = 38.91 THB)

⁹⁴ Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(10): 643-60.

⁹⁵ Schaefer M, DeLattre M, Gao X, Stephens J, Botteman M, Morreale A. Assessing the cost-effectiveness of COX-II specific inhibitors for arthritis in the Veterans Health Administration. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jan;21(1): 47-60.

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	ประชากร	ผลประเมินด้านเศรษฐศาสตร์
Yun & Bae ⁹⁶ (2005)	RA in Korea	ICER of COX-II inhibitors compared with NSAIDs = 56,751 \$US/QALY or 2,208,181 THB/QALY (Accepted threshold ICER = 50,000 \$US/QALY) สรุป: การใช้ SCIs เดียวเทียบกับการใช้ NSCIs ไม่คุ้มค่าในประเทศเกาหลีใต้ แต่ถ้า SCIs ลดราคาต้นทุนเป็น 4.54 \$US per day (ลดลง 69% จากราคาต้นทุนเดิม) จึงจะคุ้มค่า และสำหรับประเทศไทย การใช้ SCIs ไม่มีความคุ้มค่า (In 2005, 1 \$US = 38.91 THB)
Loyd et al ⁹⁷ (2007)	60 years OA long-term use in Canada	1. Patients with average risk, ICER COX-II inhibitors compared with NSAIDs = 31,097 \$US/QALY (1,102,389 THB/QALY) 2. Patients with previous GI ulcer and older, ICER of COX-II inhibitors compared with NSAIDs = 19,309 \$US/QALY (684,291 THB/QALY) 3. Patients with CV thromboembolic events risk, ICER of COX-II inhibitors compared with NSAIDs = 17,120 \$US/QALY (606,904 THB/QALY) สรุป: ในประเทศแคนาดา การใช้ SCIs ในผู้ป่วยอายุ 60 ปี ที่เป็น OA และมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารระดับปานกลาง คุ้มค่า แต่การใช้ SCIs สำหรับประเทศไทยไม่มีความคุ้มค่า (In 2007, 1\$US = 35.45 THB)

⁹⁶ Yun HR and Bae SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-II specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2005; 25:9-14.

⁹⁷ Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. BMC Gastroenterol 2007;7: 25.

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	ประชากร	ผลประเมินด้านเศรษฐศาสตร์
Chen et al ⁹⁸ (2008)	OA and RA in UK	1. ICER of COX-II (celecoxib) compared with diclofenac = 68,400-151,000 Pound/QALY (4,026,024-8,887,860 THB/QALY) 2. ICER of COX-II (etoricoxib) compared with diclofenac = 31,300 Pound/QALY (1,842,318 THB/QALY) 3. ICER of COX-II (meloxicam) compared with diclofenac = 10,300-17,800 Pound/QALY (606,258-1,047,708 THB/QALY) 4. ICER ของ COX-II inhibitors were dominated by Ibuprofen or diclofenac ร่วมกับ PPIs ในทุกกรณีทั้งผู้ป่วยเสี่ยงทั่วไป และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง สรุป: การใช้ Ibuprofen or diclofenac ร่วมกับ PPIs มีความคุ้มค่ามากที่สุด การใช้ SCIs ในประเทศสหราชอาณาจักรส่วนใหญ่ไม่คุ้มค่า และการใช้ SCIs สำหรับประเทศไทยไม่มีความคุ้มค่า (In UK, Accepted threshold ICER < 30,000 pound/QALY) (In 2008, 1 GBP = 58.86 THB)
Latimer et al ⁹⁹ (2009)	OA in England and Wales	แสดงผลว่าการใช้ PPIs ไม่ว่าจะร่วมกับ NSAIDs หรือ COX-II inhibitors มีความคุ้มค่า (cost-effective) แต่ต้องใช้ PPIs ราคาต้นทุนที่ต่ำที่สุด ICER of COX-II (celecoxib) + PPIs compared with NSAIDs + PPIs = 7,472 Pound/QALY (376,342 THB/QALY) ในกลุ่มผู้ป่วย low risk Note: PPIs = the cheapest PPIs, omeprazole สรุป: การใช้ SCIs ร่วมกับ PPIs มีความคุ้มค่าในประเทศอังกฤษและเวลส์ แต่การใช้ SCIs + PPIs ไม่มีความคุ้มค่าในประเทศไทย แม้จะใช้ PPIs ที่มีราคาต่ำสุดในท้องตลาด (In UK, cost-effective if ICER < 20,000 Pound/QALY gained) (In 2009, 1 GBP = 50.34 THB)

⁹⁸ Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2008;20(11).

⁹⁹ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitors for people with osteoarthritis. BMJ 2009; 339:b2538.

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	ประชากร	ผลประเมินด้านเศรษฐศาสตร์
Inotai & Meszaros ¹⁰⁰ (2009)	RA in Hungary	1. ICER of NSAIDs + PPIs compared with NSAIDs alone = 14,287 Euro/QALY (840,932 THB/QALY) 2. ICER of COX-II inhibitors compared with NSAIDs alone = 59,486 Euro/QALY (3,501,346 THB/QALY) 3. ICER of Celecoxib compared with NSAIDs + PPIs ไม่สามารถประเมินได้เนื่องจาก Celecoxib ต้นทุนสูงกว่า และประสิทธิภาพต่ำกว่าการใช้ NSAIDs + PPIs สรุป : การใช้ SCIs เดี่ยว เทียบกับการใช้ NSAID + PPIs ไม่มีความคุ้มค่าสำหรับประเทศฮังการี และประเทศยุโรปตะวันตก สำหรับประเทศไทยการใช้ SCIs เดี่ยวไม่มีความคุ้มค่า (In Western Europe, threshold of ICER < 50,000 Euro/QALY gained) (In 2007, 1 Euro = 46.78 THB)
Latimer et al ¹⁰¹ (2010)	OA in UK	ICER of COX-II inhibitors+ PPIs (Etoricoxib 30 mg + PPIs) compared with NSAIDs + PPIs (Diclofenac 100 mg + PPIs) = 8,601 Pound/QALY (463,766 THB/QALY) Note: PPIs = the cheapest PPIs, omeprazole สรุป: การใช้ SCIs + PPIs มีความคุ้มค่าในประเทศสหราชอาณาจักร ถ้า PPIs ที่ใช้เป็นยาที่มีราคาต่ำสุด แต่การใช้ SCIs + PPIs สำหรับประเทศไทยยังไม่มีมีความคุ้มค่า (In UK, cost-effective if ICER < 20,000 Pound/QALY gained) (In 2010, 1 GBP = 53.92 THB)

¹⁰⁰Inotai A, Meszaros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. Int J Technol Assess Health Care. 2009;25(2):190-5.

¹⁰¹Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Value of information in the osteoarthritis setting: Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors, traditional NSAIDs and proton pump inhibitors. Pharmacoeconomics 2010;29(3):225-37.

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์จาก 9 บทความวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	ประชากร	ผลประเมินด้านเศรษฐศาสตร์
Peric et al ¹⁰² (2010)	Patients with high risk of GI adverse effects in Serbia	In patients with high risk of GI adverse effects, COX-II inhibitors (celecoxib and etoricoxib) compared with diclofenac + omeprazole over 6 months, cost-saving was 59 and 22 \$US per patient. (2,049 and 764 THB) Celecoxib would be cost-effective for 23 months, and etoricoxib only 8-month treatment สรุป: การใช้ SCIs (celecoxib and etoricoxib) ในผู้ป่วยประเทศ Serbia ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร การใช้ SCIs ระยะสั้นเท่านั้น (23 และ 8 เดือนตามลำดับ) จึงจะมีความคุ้มค่า และถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 3 ปัจจัย การใช้ SCIs ในเซอร์เบียจะมีความคุ้มค่า ถ้าใช้ยาไม่เกิน 9 เดือน (In 2009, 1 \$US = 34.73 THB)

¹⁰²Peric A, Toskic-Radojicic M, Dobric S, Damjanov N, Miljkovic B, Autunovic M, Vezmar S. Are COX-II inhibitors preferable to combined NSAID and PPIs in countries with moderate health service expenditures? J Eval Clin Pract 2010;16(6):1090-5.

7



นโยบายการ เบิกจ่ายค่ายา กลุ่ม SCIs ในต่างประเทศ



7

นโยบายการเบิกจ่ายค่ายา กลุ่ม SCIs ในต่างประเทศ

แม้ยาในกลุ่ม SCIs จะได้รับการขึ้นทะเบียนยาและอาจมีการบรรจุอยู่ในรายการยาที่สามารถเบิกจ่ายได้ของหลายประเทศที่พัฒนาแล้ว แต่การสั่งใช้และการเบิกจ่ายต้องเป็นไปตามเกณฑ์เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่มีการสั่งใช้และมูลค่ารวมที่สูง โดยในภาพรวมรัฐจะไม่อนุญาตให้สั่งใช้ SCIs หรือไม่จ่ายค่านายาให้ หากผู้ป่วยไม่เข้าเกณฑ์ที่กำหนด ทั้งนี้ มีการอภิปรายว่าเกณฑ์การสั่งใช้ SCIs ของหลายแห่ง ไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุน และมีข้อเสนอแนะให้ติดตามผลของแต่ละมาตรการต่อผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยด้วย

นโยบายการเบิกจ่ายยากกลุ่ม SCIs

มาตรการควบคุมการใช้และการเบิกจ่ายค่ายากลุ่ม SCIs มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศหรือแต่ละรัฐ เช่น เดนมาร์กได้นำยากกลุ่มนี้ออกจาก positive list ของประเทศ ในสกอตแลนด์ เวลส์ และไอร์แลนด์ กำหนดเป็นแนวทางปฏิบัติโดยไม่แนะนำให้ใช้ SCIs ส่วนในออสเตรเลีย และสหรัฐอเมริกา มีความแตกต่างระหว่างรัฐ เช่น มีทั้งรัฐที่กำหนด Prior authorization (PA) รัฐที่กำหนดให้ยาเป็นกลุ่มที่จำกัดการใช้ และรัฐที่ไม่มีการควบคุมใดๆเลย

ตารางที่ 6 ตัวอย่างนโยบายการเบิกจ่ายค่ายา SCIs ในต่างประเทศ

ประเทศ	Reimbursement policy
เดนมาร์ก	ค.ศ.2004 Danish Medicines Agency ถอน SCIs (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib) ออกจาก positive drug list ของประเทศ และไม่อนุญาตให้เบิกจ่ายค่ายาในกลุ่มดังกล่าว
สกอตแลนด์	ค.ศ.2010 NHS Scotland ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SCIs (celecoxib, etoricoxib, parecoxib) โดยจัดให้เป็น NOT RECOMMENDED DRUG
แคนาดา	นโยบายการเบิกจ่ายค่ายากลุ่ม SCIs (celecoxib และ rofecoxib) มีความแตกต่างกันในแต่ละแคว้น - แคว้นที่ไม่จำกัดการใช้ เช่น Qu'ebec - แคว้นที่ใช้ Limited use policy เช่น Ontario (ค.ศ.2000) - แคว้นที่ใช้ Prior authorization policy เช่น British Columbia (ค.ศ.2005)
สหรัฐอเมริกา	ใช้ Prior authorization policy ใน 35 รัฐ โดยกำหนดเกณฑ์การส่งจ่ายร่วมด้วย
เบลเยียม	ในผู้ป่วยสูงอายุ (65 ปีขึ้นไป) ที่มีโรคข้ออักเสบ และไม่สามารถควบคุมอาการปวดได้ด้วยยาพาราเซตามอลแล้ว รัฐอนุญาตให้เบิกจ่ายค่ายา SCIs ได้ 6 กล่องต่อปี โดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับยา NSCIs ในขณะเดียวกัน ¹⁰³

รายละเอียดของนโยบายการเบิกจ่ายยาในกลุ่ม SCIs ในแต่ละประเทศ มีดังนี้

เดนมาร์ก

Danish Medicines Agency ของเดนมาร์กไม่อนุญาตให้เบิกจ่ายค่ายา selective COX-II inhibitors (Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib) โดยได้นำยาออกจาก positive list ของประเทศ ตั้งแต่วันที่ 28 กันยายน ค.ศ. 2004 ด้วยหลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงความเสี่ยงในการใช้ยาที่สูงกว่าประโยชน์อันจะได้รับจากยา¹⁰⁴

¹⁰³European Society of Clinical Pharmacy. EUROCOX project in Belgium [Internet]. [cited 2011 Jan 25]. Available from http://www.escpweb.org/uploadedFiles/cms/store//Research_Projects//ATTACHMENTS/Protocol%20Coxibs%20Belgium.pdf

¹⁰⁴Danish Medicines Agency. COX-II inhibitors removed from the positive list. [Internet]. 2004 [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSartikel.asp?artikelID=4162>.

Criteria for general reimbursement are not met

On 28 September 2004, the Danish Medicines Agency decided that the selective COX-II inhibitors in the ATC group M-01-AH should no longer be granted general (automatic) reimbursement with effect from 25 October 2004. The ATC group M-01-AH includes the medicinal products Celebra[®], Arcoxia[®] and Vioxx[®] (until 1 October 2004). The decision is based on an evaluation from the Danish Medicines Agency concluding that the criteria for granting general (automatic) reimbursement for these medicinal products are not fulfilled.

สกอตแลนด์

Scottish NHS¹⁰⁵ ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม COX2 inhibitors

NOT RECOMMENDED: celecoxib (Celebrex[®]) is not recommended for use within NHS Scotland for ankylosing spondylitis.

NOT RECOMMENDED: etoricoxib (Arcoxia[®]) is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of ankylosing spondylitis.

NOT RECOMMENDED: parecoxib is not recommended for use within NHS Scotland.

There is no evidence that the parenteral COX-II selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), parecoxib, is associated with a reduction in clinically significant post-operative haemorrhagic or gastro-intestinal complications compared with the non-selective NSAIDs. Parecoxib is substantially more expensive than non selective NSAIDs and should therefore not replace these drugs.

¹⁰⁵Scottish NHS. Drug NOT RECOMMENDED by the Scottish Medicines Consortium (SMC) –up to and including December 2010. [Internet]. 2010 [cited 2011 Jan 25]. Available from: http://www.ljf.scot.nhs.uk/smc_lists/smc_not_recommended_drugs.pdf.

ส่วน Lothian COX-II guidelines¹⁰⁶ ของ NSH Lothian กำหนดเงื่อนไขการสั่งใช้ SCIs ดังนี้

- ห้ามใช้ SCIs ในผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคหัวใจ (Ischemic heart disease, cerebrovascular disease and CHF (NYHA II-IV))
- ให้ใช้ขนาดยาต่ำสุด ในระยะเวลาที่น้อยที่สุด
- สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง (ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และสูบบุหรี่) หรือ peripheral vascular disease ควรพิจารณาให้รอบคอบถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่จะเกิดจากยา
- หากต้องมีการใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ upper GI side effect ให้ใช้ NSCIs ร่วมกับ PPIs

Key messages:

- *All selective COX-II inhibitors are now contra-indicated in patients with established ischaemic heart disease, cerebrovascular disease and congestive heart failure (NYHA II-IV).*
- *The lowest effective dose of COX-II inhibitors should be used for the shortest duration necessary.*
- *For patients with significant risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking) or peripheral vascular disease, the balance of risks should be carefully considered before prescribing a COX-II inhibitors.*
- *Where an NSAID is required and the patient is at high risk of upper GI side effects, use a conventional NSAID with a proton pump inhibitors.*

¹⁰⁶NHS Lothian. COX-II Inhibitors ('the coxibs')-the story so far.... Lothian Prescribing Bulletin [Internet]. 2005 [cited 2011 Jan 25];13:2. Available from: <http://www.ljf.scot.nhs.uk/PrescribingBulletins/2005/lpb/LPB%20Issue%20No%2013.pdf>.

แคนาดา

แต่ละแคว้นในแคนาดา มีความแตกต่างของนโยบายการเบิกจ่ายค่ายากลุ่ม SCIs (celecoxib และ rofecoxib) โดยมีทั้งแคว้นที่ไม่จำกัดการใช้ยา และแคว้นที่เบิกจ่ายคืนค่ายาให้ผู้ป่วยภายใต้ นโยบายการจำกัดการใช้ เช่น Limited Use Policy (เช่น Ontario) และ Prior Authorization (เช่น British Columbia)¹⁰⁷

ไม่จำกัดการสั่งใช้และเบิกจ่าย: เช่น แคว้น Qu'ebec ซึ่งมี coxibs ใน general benefit ของ provincial formulary และแพทย์สามารถสั่งจ่ายยาได้โดยไม่มีข้อจำกัดในการเบิกจ่าย

“Limited use (LU)” policy: เช่น ในแคว้น Ontario ซึ่งชุดสิทธิประโยชน์ด้านยา Ontario Drug Benefits (ODB) Program ใช้นโยบาย Limited use ตั้งแต่ เมษายน ค.ศ. 2000¹⁰⁸ โดยที่แพทย์ต้องชี้แจงเหตุผลความจำเป็นในการสั่งจ่าย SCIs แทน NSCIs พร้อมระบุรหัสที่ถูกต้องตามเงื่อนไขการสั่งจ่าย ลงในใบสั่งยาที่เป็นแบบฟอร์มพิเศษ ซึ่งเกณฑ์การสั่งจ่ายมีดังนี้ (ผู้วิจัย: อาจไม่ใช่เกณฑ์ที่เหมาะสมตามหลักฐานทางวิชาการ)

(a) การรักษาด้วยพาราเซตามอลไม่ได้ผล และมีประวัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรแสดงถึง clinically significant ulcer or gastrointestinal bleed; หรือ

(b) การรักษาด้วยยา NSAIDs 3 ตัวในบัญชียาของ ODB ไม่ได้ผล

ทั้งนี้ ใบสั่งยาต้องได้รับการเขียนใหม่ (rewritten) ทุกปี และไม่มีการ delay ของการสั่งจ่ายยาให้ผู้ป่วย โดยแพทย์ที่สั่งจ่ายและเภสัชกรจะถูกตรวจสอบโดย Ontario government อย่างไรก็ดีตามเท่าที่ผ่านมา ยังไม่เคยมีการตรวจสอบจริงการสั่งจ่ายอย่างจริงจัง

“Prior authorization (PA)” Policy เช่น ในแคว้น British Columbia ซึ่ง British Columbia PharmaCare program¹⁰⁹ กำหนดให้แพทย์ต้องบันทึกลง fax form¹¹⁰ เพื่อชี้แจงว่าผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (OA) ที่มีสิทธิเบิกจ่าย เข้าเกณฑ์ต่อไปนี้ (ผู้วิจัย: อาจไม่ใช่เกณฑ์ที่เหมาะสมตามหลักฐานทางวิชาการ)

¹⁰⁷Paris V and Docteur E. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Canada. [Internet]. 2006 [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.oecd.org/dataoecd/21/40/37868186.pdf>

¹⁰⁸Ontario Ministry of Health. Handbook of limited use drug products. 38th ed. Ottawa: Ministry of Health; 2004.

¹⁰⁹Ministry of Health, British Columbia. PharmaCare. [Internet]. [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/index.html#>.

¹¹⁰British Columbia Ministry of Health. Special authority process overview. [Internet]. 2005 [updated 2005 Oct 28; cited 2001 Jan 25]. Available from: <http://www.healthservices.gov.bc.ca/pharme/sa/criteria/sachart.pdf>.

(a) การรักษาด้วยพาราเซตามอลไม่ได้ผล (treatment failure or intolerance)

(b) การรักษาด้วยยาตัวใดตัวหนึ่งต่อไปนี้ไม่ได้ผล : enteric-coated ASA, ibuprofen, naproxen

(c) การรักษาด้วยยา NSAIDs ไม่ได้ผล

ทั้งนี้ ผู้ป่วย RA หรือผู้ที่มีภาวะอักเสบอื่นๆ จะต้องเข้าเกณฑ์ข้อ b หรือ c ระยะเวลาในการขอ special authority ใช้เวลาประมาณ 7-10 วันทำการ และในกรณีเร่งด่วน สามารถดำเนินการภายใน 1 วัน

สหรัฐอเมริกา

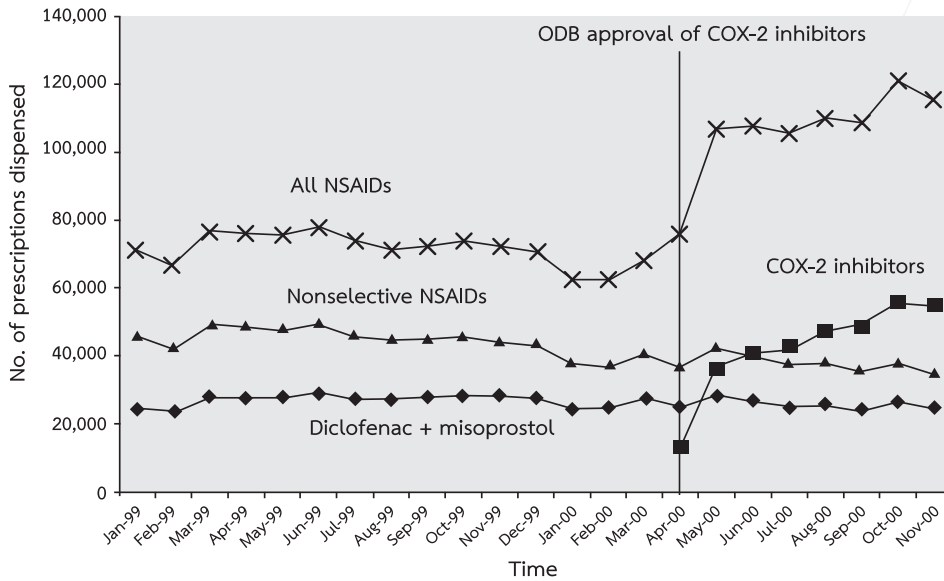
ในกลางปี ค.ศ. 2004 มี 35 รัฐในสหรัฐอเมริกาที่ใช้ prior authorization policy กับ Medicaid program เพื่อควบคุมการสั่งจ่ายและการเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายด้านยา กลุ่ม SCIs ซึ่งการสำรวจพบว่าแม้ทุกรัฐจะกำหนดให้ต้องใช้ NSCIs เป็นทางเลือกแรกในการรักษา ก่อนแต่เกณฑ์การสั่งจ่าย SCIs ก็มีความหลากหลายแตกต่างกันออกไป และในหลายกรณี พบว่าเกณฑ์การสั่งจ่ายของแต่ละรัฐใช้นั้น ไม่สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการ จึงมีข้อเสนอแนะให้มีการกำหนดเกณฑ์การสั่งจ่ายที่มีความเหมาะสมยิ่งขึ้นและเป็นมาตรฐานเดียวกันในทุกรัฐ¹¹¹

ผลของนโยบายควบคุมการสั่งจ่าย SCIs

ในต่างประเทศ การรับรองให้มียา กลุ่ม SCIs ในชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาของรัฐ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการสั่งจ่ายยา NSAIDs ทั้งกลุ่ม SCIs และ NSCIs และทำให้ค่าใช้จ่ายด้านยาของภาครัฐสูงขึ้น โดยการศึกษาในแคนาดาพบว่า การมียา กลุ่ม SCIs ในชุดสิทธิประโยชน์ด้านยา ทำให้มีการใช้ยาในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป เพิ่มขึ้นร้อยละ 68 จาก 44 ใบสั่ง เป็น 74 ใบสั่งต่อผู้มีสิทธิเบิกจ่ายพันคน และทำให้ค่าใช้จ่ายด้านยาสูงขึ้นร้อยละ 153 ในระยะเวลาเพียง 8 เดือน¹¹² (ภาพที่ 1)

¹¹¹Fisher MA, Cheng H, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Prior authorization policies for selective cyclooxygenase-2 inhibitors in Medicaid: a policy review. Med Care 2006;44(7):658-63.

¹¹²Mamdani M, Rochon P, Laupacis A, Anderson G. Initial patterns of use of COX-II inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. CMAJ 2002;167(10):1125-6.



ภาพที่ 1 จำนวนใบสั่งยาในกลุ่ม NSAIDs ในประชากรผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไปของ Ontario ก่อนและหลังการนำยาในกลุ่ม COX-II inhibitors เข้าสู่ตลาดสิทธิประโยชน์ด้านยา; ODB=Ontario Drug Benefit

ทั้งนี้ เมื่อมียาอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาแล้วและมีการติดตามประเมินผลของการประกาศใช้นโยบายควบคุมการเบิกจ่ายค่ายา พบผลลัพธ์ในด้านการสั่งจ่ายยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย ดังนี้

ผลต่อการสั่งจ่ายยา

ในภาพรวม การติดตามประเมินผลการประกาศใช้นโยบายควบคุมการเบิกจ่ายค่ายา SCIs ช่วยลดการสั่งจ่ายยา SCIs ได้ ทั้งในการศึกษาที่สหรัฐอเมริกา^{113,114} แคนาดา¹¹⁵ และออสเตรเลีย¹¹⁶ โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างนโยบาย PA และ LU พบว่านโยบาย PA มีแนวโน้ม

¹¹³Fisher MA, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Medicaid prior-authorization programs and the use of cyclooxygenase-2 inhibitors. N Engl J Med 2004;351(21):2187-94.

¹¹⁴Hartung DM, Touchette DR, Ketchum KL, Haxby DG, Goldberg BW. Effects of a prior-authorization policy for celecoxib on medical service and prescription drug use in a managed care Medicaid population. Clin Ther 2004;26(9):1518-32.

¹¹⁵Marshall DA, Willison DJ, Grootendorst P, LeLorier J, Maclure M, Kulin NA, et al. The effects of coxib formulary restrictions on analgesic use and cost: Regional evidence from Canada. Health Policy 2007;84: 1-13.

¹¹⁶Roughhead EE, Zhang F, Ross-Degnan D, Soumerai S. Differential effect of early or late implementation of prior authorization policies on the use of COX II inhibitors. Med Care 2006;44(4):378-82.

ช่วยควบคุมการสั่งจ่าย SCIs และ total NSAIDs ได้ดีกว่า¹¹⁵ ตัวอย่างเช่น การติดตามการสั่งจ่ายยา กลุ่ม NSAIDs ในผู้สูงอายุของ Ontario ซึ่งใช้นโยบาย LU พบการสั่งจ่ายยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 51 (จากร้อยละ 10.9 เป็น 16.5; $p < 0.01$) ในขณะที่ใน British Columbia ซึ่งใช้นโยบาย PA มีการจ่ายยาเพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 25 (จากร้อยละ 8.7 เป็น 10.9; $p < 0.001$)¹¹⁷

อย่างไรก็ตาม ในขณะที่นโยบายควบคุมการสั่งจ่ายยา SCIs ในภาครัฐสามารถลดลงของการใช้และการเบิกจ่ายค่ายากลุ่มนี้ลงได้ แต่พบว่านโยบายดังกล่าว**มีผลทำให้มีการสั่งจ่ายยาผ่านระบบประกันสุขภาพเอกชนหรือการจ่ายค่ายาเองเพิ่มขึ้นกว่าครึ่ง**¹¹⁵

ในประเด็นของช่วงระยะเวลาในการประกาศใช้นโยบายควบคุมการสั่งจ่ายยา พบว่า **การที่รัฐประกาศใช้นโยบายทันทีที่ยากลุ่ม SCIs วางตลาด จะเป็นวิธีการที่ควบคุมการสั่งจ่ายยาได้ดีที่สุด** (การใช้ยาเฉลี่ย 10.9 DDD/1000/day) ในขณะที่การประกาศใช้นโยบายหลังยาวางตลาดไปแล้วอย่างน้อย 2 ปี จะช่วยลดการสั่งจ่ายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายในเวลาประมาณหนึ่งปี (ลดจาก 23.0 DDD/1000/day เป็น 13.9 DDD/1000/day, $P < .001$) ในทางตรงกันข้าม การไม่ควบคุมการสั่งจ่ายยาเลย จะทำให้เกิดการใช้ยาในปริมาณที่สูงที่สุด (29.0 DDD/1000/day)¹¹⁶

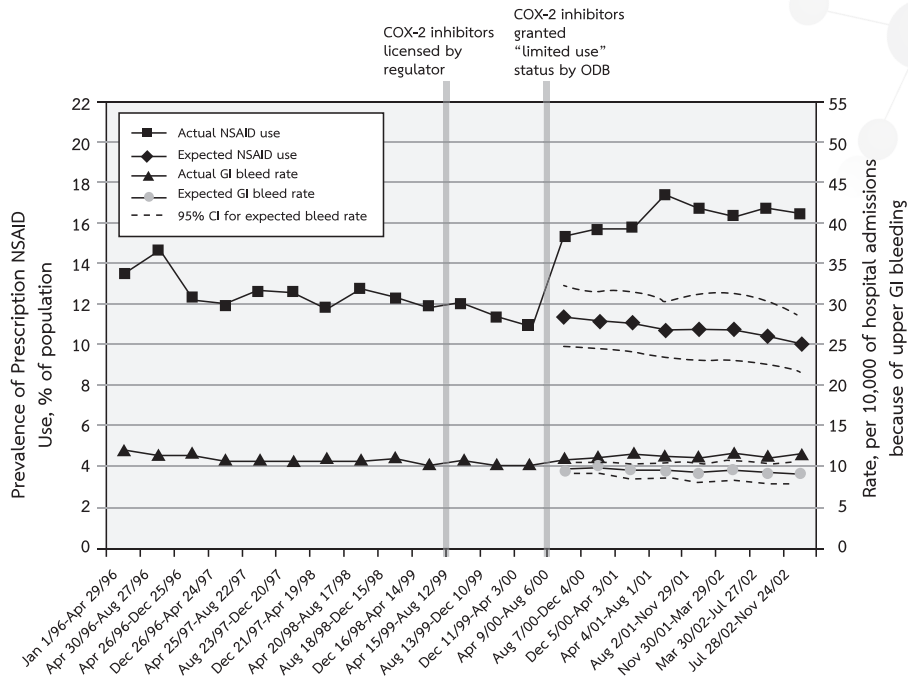
ทั้งนี้ การศึกษาในแคนาดา (แคว้น Ontario ซึ่งใช้ LU policy) พบว่ากลุ่มแพทย์ที่มีแนวโน้มไม่สนใจนโยบายการเบิกคืนค่ายา (reimbursement policy) ได้แก่ แพทย์กลุ่มที่นิยมจ่าย NSCIs อย่างเดียว (>60%) และกลุ่มแพทย์ที่ปฏิบัติตามข้อมูลวิชาการที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based medicine) ซึ่งสั่งจ่าย NSCIs+PPIs หรือ CSIs ส่วนแพทย์ที่นอกเหนือจากสองกลุ่มข้างต้นจะมีแนวโน้มปรับพฤติกรรมการสั่งจ่ายยาตามนโยบายมากกว่า โดยหันไปจ่ายยาตาม restricted list ที่กำหนด¹¹⁸

ผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย

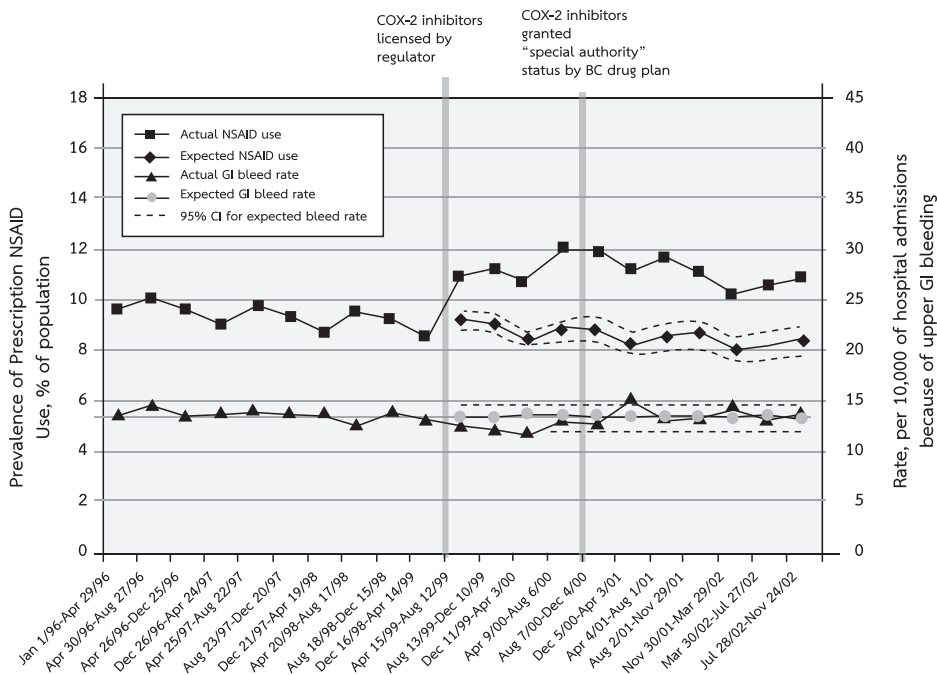
นอกจากนโยบาย PA มีแนวโน้มจะจำกัดการสั่งจ่ายยาได้ดีกว่า LU แล้ว ยังลดความเสี่ยงจากอาการข้างเคียงของยาได้ดีกว่าด้วย ดังตัวอย่างในการศึกษาในแคนาดา ซึ่งพบว่าการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ของ Ontario (ซึ่งใช้นโยบาย LU) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 16 หรือคิดเป็น 2 คนต่อผู้สูงอายุ 10,000 คน ซึ่งสูงกว่าค่าที่คาดการณ์ไว้ (ภาพที่ 2) ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะดังกล่าวใน British Columbia ที่ใช้นโยบาย PA (ภาพที่ 3)¹¹⁷

¹¹⁷Mamdani M, Warren L, Kopp A, Paterson JM, Laupacis A, Bassett K, et al. Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. CMAJ 2006;175(12):1535-8.

¹¹⁸Raina PS, Gafni A, Bell S, Grant S, Sebaldt RJ, Fan A, et al. Is there a tension between clinical practice and reimbursement policy? The case of osteoarthritis prescribing practices in Ontario. Health Policy 2007;3(2): e128-e144.



ภาพที่ 2 อัตราการสั่งจ่ายยา NSCIs สำหรับผู้สูงอายุ 66 ปีขึ้นไป ใน Ontario และอัตราการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจากเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ก่อนและหลังการนำ SCIs เข้าสู่ตลาดภายใต้ประโยชน์ด้านยา ODB



ภาพที่ 3 อัตราการสั่งจ่ายยา NSAIDs สำหรับผู้สูงอายุ 66 ปีขึ้นไป ใน British Columbia และอัตราการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจากเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ก่อนและหลังการนำ COX-II inhibitors เข้าสู่ตลาดภายใต้ประโยชน์ด้านยาของจังหวัด



เอกสาร อ้างอิง

- กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. อย. เพิ่มคำแนะนำการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ กลุ่มค็อกซ์-ทู อินฮิบิเตอร์ส (COX-II inhibitors) ชาวเพื่อสื่อมวลชน ข่าวแจก16 /ปีงบประมาณ 2548 (มกราคม 2548)
- การเพิกถอนทะเบียนตำรับยา Lumiracoxib ฉบับที่ 1/2551 (มีนาคม 2551) ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2551. หน้า 58.
- จันทน์ อธิพานิชพงศ์. ยาแก้ปวดลดไข้และยาต้านการอักเสบ. ใน: คณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. เภสัชวิทยา 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2545. หน้า 309-22.
- นันทน์ มีสวัสดิ์, ปรีชา บุญจง และ น้องเล็ก คุณวราดิศย์. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา Selective COX-II Inhibitors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ. ไทยเภสัชศาสตร์ และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(3):218-227.
- ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช. รายการยาโรงพยาบาลศิริราช ฉบับปรับปรุง; 2553 พฤศจิกายน. หน้า 1-71.
- ฝ่ายเภสัชกรรม. รายงานอาการไม่พึงประสงค์ โรงพยาบาลมหาสารคามศรีธรรมราช ระหว่างเดือนตุลาคม 2549 – กันยายน 2550. [สืบค้นเมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม 2554]. แหล่งที่มา : <http://www.mnst.go.th/dicpharmacy/INFORMATION/ADR/ADRoct49tosep50.ppt>.
- พรจิตา ชัยอำนวย, มุลนิธิโรคข้อในพระราชูปถัมภ์ในสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. ระบาดวิทยาของโรครูมาติก. [Internet]. [cited 2011 Jun 27]. Available from: <http://www.thaiarthritis.org/people23.php>.
- ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย. แนวปฏิบัติบริการดูแลรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย; 2553.
- วรรณดา ศรีสุพรรณ, จุฬารณณ์ ลิ้มพัฒนานนท์, สุพล ลิ้มพัฒนานนท์ และคณะ. แนวโน้มการใช้ยาตามนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติของโรงพยาบาลในปัจจุบัน. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2547;13:37-46.

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. จำนวนคู่ยา-เหตุการณ์ (AE-drug pair) จำแนกตาม
กลุ่มยาหลักและกลุ่มยาย่อย ประจำปี 2553. [ปรับปรุงเมื่อวันที่ 14 กุมภาพันธ์ 2554;
สืบค้นเมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม 2554]. แหล่งที่มา : [http://thaihpvc.fda.moph.go.th/
thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_100265.pdf](http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_100265.pdf)

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ยา Celecoxib (Celebrex®) : ยกเลิกข้อบ่งใช้
Familial Adenomatous Polyposis (FAP). ฉบับที่ 3/2554 วันที่ 29 เมษายน 2554
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid
Arthritis) พ.ศ. 2545. กรุงเทพฯ: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2545.

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเสื่อม (Guideline for the
treatment of osteoarthritis of knee). กรุงเทพฯ: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย;
2550.

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แจ้งระงับการจำหน่ายและการใช้ยา Bextra (Valdecoxib)
[Internet]. 2548 [revised 2005 Arp 12 ; cited 2005 Arp 19]. Available from:
[http://elib.fda.moph.go.th/elib/cgi-bin/opacexe.exe?op=dsp&wa=F1297B2&
bid=35154&qst=@1604&lang=1&db=jindex&pat=%cb%c5%cd%b4%e0%c5%
d7%cd%b4&cat=gen&skin=u&lpp=20&catop=&scid=zzz](http://elib.fda.moph.go.th/elib/cgi-bin/opacexe.exe?op=dsp&wa=F1297B2&bid=35154&qst=@1604&lang=1&db=jindex&pat=%cb%c5%cd%b4%e0%c5%d7%cd%b4&cat=gen&skin=u&lpp=20&catop=&scid=zzz)

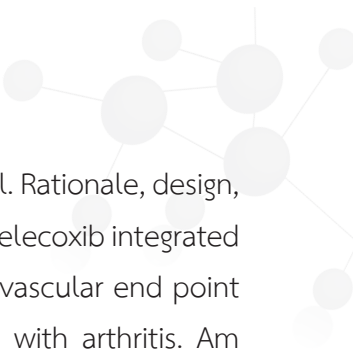
สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.). (ร่าง) ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการสั่งใช้ยา
ของโรงพยาบาลน่าน 34 แห่งในภาพรวมเปรียบเทียบช่วงก่อนดำเนินการ ปิงบประมาณ
2552 และปีงบประมาณ 2553. กรุงเทพฯ: สวปก.

สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย
และรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย;
2548.

สุพล ลิ้มวัฒนานนท์, จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, ปฐมพรรณ ศรีสุข, สุนันต์ สกลไชย. การวิเคราะห์
ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา Celecoxib ต่อการป้องกัน อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบ
ทางเดินอาหารของ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ.วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2548;1(2):15-29.

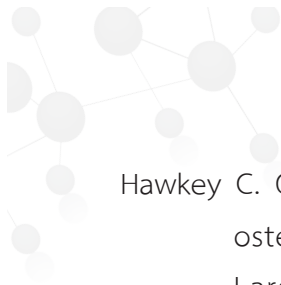
อุษา ฉายเกิร์ตแก้ว และคณะ (บรรณาธิการ). คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับ
ประเทศไทย. กรุงเทพฯ: เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์; 2552.

Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Adverse Drug Reactions
Unit (ADRU) of the TGA. Withdrawal of lumiracoxib in Australia. Aust Adv Drug
Reactions Bull 2008;27(2).

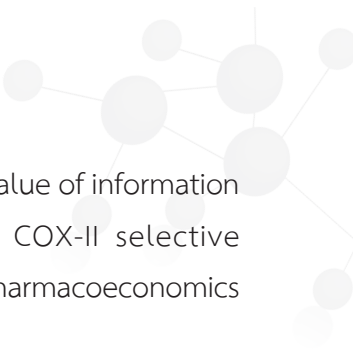
- 
- Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, et al. Rationale, design, and governance of prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009;157:606-12.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JL. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74(11):1095-105.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- British Columbia Ministry of Health. Special authority process overview. [Internet]. 2005 [updated 2005 Oct 28; cited 2001 Jan 25]. Available from: <http://www.healthservices.gov.bc.ca/pharme/sa/criteria/sachart.pdf>.
- Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, Payne K, Webb R, Roberts C, et al. Comparison of five strategies for prevention of NSAIDs induced GI toxicity: a systematic review and economic modeling. *HTA* 2006;10(38):1-138.
- Cannon CP, Chen C, Curtis SP, Viscusi J, Ahmed T, DiBattiste PM. A Comparison of cardiovascular biomarkers in patients treated for three months with etoricoxib, celecoxib, ibuprofen, and placebo. *Arch Drug Info* 2008;1:4-13.
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI:10.1002/14651858.CD005522.pub2
- Chan CC, Reid CM, AW TJ, Liew D, Hass SJ, Krum H, et al. Do COX-II inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-41.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, Leung WK, Wong VW, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002, 347:2104-2110.

- 
- Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-II inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:762-72.
- Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-II inhibitors in post-operative pain control. *J Clin Pharm Ther* 2004 Jun;29(3):215-29.
- Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11).
- Cheng HC, Sheu BS. Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(3): 49-56.
- Chikanza IC, Clarke B. A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Br J Clin Pract* 1994;48(2):67-9.
- Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. COX-II selective inhibitors: A literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:139-46.
- Dahlberg LE, Holme I, Høye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:133-43.
- Danish Medicines Agency. COX-II inhibitors removed from the positive list. [Internet]. 2004 [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.dkma.dk/1024/visUKL-SArtikel.asp?artikelID=4162>.
- Dequeker J. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(9):946-51.

- 
- European Society of Clinical Pharmacy. EUROCOX project in Belgium [Internet]. [cited 2011 Jan 25]. Available from http://www.escpweb.org/uploadedFiles/cms/store//Research_Projects//ATTACHMENTS/Protocol%20Coxibs%20Belgium.pdf
- FDA Alert for Healthcare Professionals Valdecoxib (market as Bextra) [homepage on the internet]FDA; 2005 [revised 2005 Apr 7 ; cited 2005 Apr 19] available from:
- FDA US Food and Drug administration. Vioxx (rofecoxib) Sep 2004. June 19, 2009 [cited 2011 May 19]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166532.htm>
- Fisher MA, Cheng H, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Prior authorization policies for selective cyclooxygenase-2 inhibitors in Medicaid: a policy review. *Med Care* 2006;44(7):658-63.
- Fisher MA, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Medicaid prior-authorization programs and the use of cyclooxygenase-2 inhibitors. *N Engl J Med* 2004;351(21):2187-94.
- Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-61.
- Harris RE. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung . *Inflammopharmacology* 2009;17: 55-67.
- Hartung DM, Touchette DR, Ketchum KL, Haxby DG, Goldberg BW. Effects of a prior-authorization policy for celecoxib on medical service and prescription drug use in a managed care Medicaid population. *Clin Ther* 2004;26(9):1518-32.
- Hawel R. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2003;41(4): 153–64.
- Hawkey C, Svoboda P. Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31(9):1804–10.

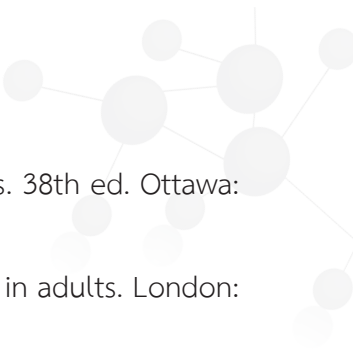


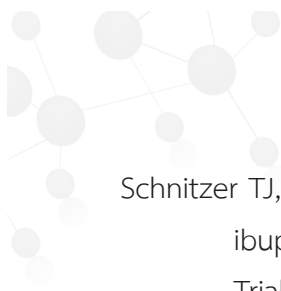
- Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients: international MELISSA Study Group: Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998;37(9):937–45.
- Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):39–43.
- Hosie J. Efficacy and tolerability of meloxicam versus piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a six-month double-blind study. *Clin Drug Investig* 1997;13(4):175–84.
- Inotai A, Meszoros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(2):190-5.
- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan DJ, McQuay HJ . Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Jones P, Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2010;30(7): 419-37.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553):1302-8.
- Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29(6):467–79.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.
- Laine L, White WB, Rostom A and Hochberg M. COX-II selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:165-87.

- 
- Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Value of information in the osteoarthritis setting: Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors, traditional NSAIDs and proton pump inhibitors. *Pharmacoeconomics* 2010;29(3):225-37.
- Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX-II selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitors for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339:b2538.
- Linden B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):35-8.
- Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. *BMC Gastroenterol* 2007;7: 25.
- Lozada CJ, Agnew S, Bal BS, Basu PA, Chansky HA, Ciolino I, et al. Epidemiology, Osteoarthritis. [Internet]. 2011 [updated 2011 Jul 22, cited 2011 Jul 27]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330487-overview#a0156>.
- Mamdani M, Rochon P, Laupacis A, Anderson G. Initial patterns of use of COX-II inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. *CMAJ* 2002;167(10):1125-6.
- Mamdani M, Warren L, Kopp A, Paterson JM, Laupacis A, Bassett K, et al. Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. *CMAJ* 2006;175(12):1535-8.
- Marshall DA, Willison DJ, Grootendorst P, LeLorier J, Maclure M, Kulin NA, et al. The effects of coxib formulary restrictions on analgesic use and cost: Regional evidence from Canada. *Health Policy* 2007;84: 1-13.
- McGettigan P and Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.

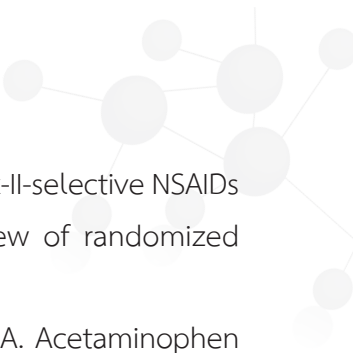


- McKenna F, Arguelles L, Burke T, Lefkowitz J, Geis GS. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 Jan-Feb;20(1):35-43.
- McKenna F. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):11-8.
- Ministry of Health, British Columbia. PharmaCare. [Internet]. [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/index.html#>.
- Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(10): 643-60.
- Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R644-65.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:73.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
- NHS Lothian. COX-II Inhibitors ('the coxibs')-the story so far.... Lothian Prescribing Bulletin [Internet]. 2005 [cited 2011 Jan 25];13:2. Available from: <http://www.ljf.scot.nhs.uk/PrescribingBulletins/2005/lpb/LPB%20Issue%20No%2013.pdf>.
- Nikles CJ, Yelland M, Glasziou PP, Mar CD. Do individualized medication effectiveness tests (N-of-1 trials) change clinical decisions about which drugs to use for osteoarthritis and chronic pain? *Am J Ther* 2005;12(1): 92-7.
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complication of the COX-II inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *NEJM* 2005;352:1081-91.

- 
- Ontario Ministry of Health. Handbook of limited use drug products. 38th ed. Ottawa: Ministry of Health; 2004.
- Osteoarthritis national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
- Paris V and Docteur E. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Canada. [Internet]. 2006 [cited 2011 Jan 25]. Available from: <http://www.oecd.org/dataoecd/21/40/37868186.pdf>.
- Peric A, Toskic-Radojicic M, Dobric S, Damjanov N, Miljkovic B, Autunovic M, Vezmar S. Are COX-II inhibitors preferable to combined NSAID and PPIs in countries with moderate health service expenditures? *J Eval Clin Pract* 2010;16(6):1090-5.
- Perpignano G. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14(5-6):203-16.
- Raina PS, Gafni A, Bell S, Grant S, Sebaldt RJ, Fan A, et al. Is there a tension between clinical practice and reimbursement policy? The case of osteoarthritis prescribing practices in Ontario. *Health Policy* 2007;3(2): e128-e144.
- Rogind H. Comparison of etodolac and piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a prospective, randomised, double-blind, controlled multicentre study. *Clin Drug Investig* 1997;13(2):66-75.
- Roughead EE, Zhang F, Ross-Degnan D, Soumerai S. Differential effect of early or late implementation of prior authorization policies on the use of COX II inhibitors. *Med Care* 2006;44(4):378-82.
- Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598-606.
- Schaefer M, DeLattre M, Gao X, Stephens J, Botteman M, Morreale A. Assessing the cost-effectiveness of COX-II selective inhibitors for arthristis in the Veterans Health Administration. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jan;21(1): 47-60.



- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):665–74.
- Schug SA. The role of COX-II inhibitors in the treatment of postoperative pain. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 1:S82-6.
- Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-92.
- Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10(11):1102-7.
- Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1296–304.
- Scottish NHS. Drug NOT RECOMMENDED by the Scottish Medicines Consortium (SMC) –up to and including December 2010. [Internet]. 2010 [cited 2011 Jan 25]. Available from: http://www.ljf.scot.nhs.uk/smc_lists/smc_not_recommended_drugs.pdf.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med* 2006;119:255-66.
- Sower JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-8.
- Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAIDs + PPIs: a meta-analysis. *Am J of Medicines* 2006;119 (5). E27-36.

- 
- Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(5):601-13.
- Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2
- USFDA แจ้งเตือน Public Health Advisory - FDA announces important changes and additional warnings for COX-II selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006 Oct;70(8):1495-502.
- Wiesenhutter CW, Boice JA. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470-9.
- Williams GW, Ettlinger RE, Ruderman EM, Hubbard RC, Lonien ME, Yu SS, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial. *J Clin Rheumatol* 2000;6(2): 65-74.
- Woolf AD and Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81(9):646-56.
- Yocum D. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160(19):2947-54.
- Yun HR, Bae, SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-II selective inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 9-14.
- Zacher J. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Current Medical Research & Opinion* 2003;19(8): 725-36.



- Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-32.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(9):981-1000.
- Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999;19(11):1269-78.

The background is a light gray with several abstract elements. In the top right, there is a grayscale illustration of an open book. In the middle right, there is a grayscale illustration of a pile of white pills and capsules. In the bottom left, there is a faint, light gray molecular structure diagram. A series of thin, curved lines sweep across the page from the bottom left towards the top right, passing behind the text.

ກາ ຟນວກ

ภาคผนวกที่ 1 แบบประเมินการสั่งใช้ยา (Drug Use Evaluation form)

(ร่าง) แบบประเมินการสั่งใช้ยา กลุ่ม Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: selective COX-II inhibitors

ชื่อผู้ป่วย _____ อายุ _____ ปี H.N. _____

เมื่อพิจารณาทั้งด้านประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดและอาการอักเสบ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม selective COX-II inhibitors (SCIs: Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ข้อเสื่อม โรคเกาต์ การบาดเจ็บจากการเล่นกีฬา อุบัติเหตุ และอาการปวดหลังผ่าตัด เป็นยารักษาหรือบรรเทาตัวแรก (first line drug) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม Non-selective COX-II inhibitors (NSCIs) ที่มีอยู่ในบัญชียาหลัก ร่วมกับยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitors (PPIs) เป็นลำดับแรกก่อนการพิจารณาการสั่งยาในกลุ่ม NSCIs (ควรเริ่มใช้ขนาดยาต่ำที่สุดในการรักษาก่อน) ร่วมกับยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitors (PPIs)

สภาวะโรคร่วมอื่น	Alternative first line drug	Alternative second line drug (กรณีจำเป็นต้องใช้ NSAIDs)*
☐ ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไตบกพร่องร่วมด้วย แต่มีภาวะเสี่ยงสูงต่อการเกิด gastrointestinal (GI) adverse events ดังต่อไปนี้ (กรุณาระบุ) ☐ ผู้ป่วยสูงอายุ 65 ปีขึ้นไป ☐ รักษาด้วยยาอื่นที่ทำให้มีโอกาสเกิด GI adverse events ได้มากขึ้น เช่น corticosteroid, warfarin, aspirin, clopidogrel ☐ มีประวัติ gastric / duodenal ulcers, upper gut bleeding, หรือ perforation	Paracetamol	Ibuprofen + PPIs
☐ ผู้ป่วยที่มีโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	Paracetamol	Naproxen + PPIs
☐ โรคไตบกพร่อง	Paracetamol	Sulindac/ibuprofen + PPIs
☐ โรคตับ	Paracetamol	ibuprofen + PPIs

* ควรให้ low dose เสมอ และติดตามอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ในกรณีที่ใช้ยาในกลุ่ม NSCIs ทุกตัวแล้วไม่ได้ผล หรือกรณีผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่ม NSCIs จึงเลือกใช้ยาในกลุ่ม SCIs ได้ โดยให้ยาขนาดต่ำที่สุด และระยะเวลาสั้นที่สุด โดยให้ร่วมกับยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitors (PPIs) ที่มีราคาต่ำสุดเสมอ

☐ Celecoxib ☐ OA: 200 daily ☐ RA: 200 mg twice daily ☐ Acute pain: loading dose 400 mg/day followed by an additional 200 mg if needed on day 1; maintenance dose: 200 mg twice daily as needed	☐ Etoricoxib ☒ OA: 60 mg daily ☒ RA: 90 mg once daily ☒ Acute gouty arthritis: 120 mg once daily
ร่วมกับ PPIs อย่างใดอย่างหนึ่ง (พิจารณาตาม เศรษฐฐานะของผู้ป่วย)	☒ Omeprazole 20 mg daily ☒ Lansoprazole 15-30 mg daily

ลงนาม

.....

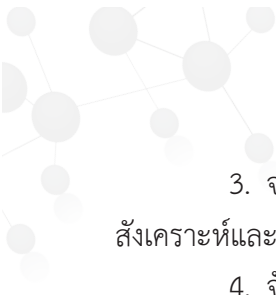
(แพทย์ผู้สั่งใช้)

วันที่.....

ภาคผนวกที่ 2 สรุปขั้นตอนการทำงาน

กระบวนการดำเนินงาน

1. การกำหนดประเด็นการสืบค้น ทบทวน สำหรับยาแต่ละกลุ่มให้ครบทุกประเด็น (evidence-based statement)
2. สืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ ตามลำดับขั้นดังนี้
 - 1) กำหนดคำค้นของแต่ละกลุ่มยา;
 - ชื่อยาในกลุ่ม (เชื่อมด้วย OR) : COX II, Cox 2, etoricoxib, meloxicam, celecoxib, parecoxib
 - Traditional or conventional NSAIDs, non selective COX II, NSAIDs
 - ตามด้วย systematic review, meta-analysis, cost-effectiveness, economic evaluation (เชื่อมกับชื่อยาดด้วย AND), efficacy, toxicity, adverse drug reaction, adverse events, economic outcomes, clinical outcomes
 - RCT, randomized controlled trial
 - 2) สืบค้น systematic review, meta-analysis จาก Cochrane, PubMed, EMBASE และ NICE โดยเริ่มสืบค้นจาก NICE guidance 2006 ถึงปัจจุบัน
 - 3) สรุปตารางผลการสืบค้น; จำนวนการศึกษาที่พบ จำนวนที่เข้าเกณฑ์ (เกี่ยวข้อง)
 - 4) เกณฑ์พิจารณา Abstract เพื่อหา Full paper ต่อ
 - i. Full paper เป็นภาษาอังกฤษ
 - ii. Comparator ไม่ใช่ placebo
 - iii. ระยะเวลาในการทำวิจัยสำหรับกรณีโรคปวดเรื้อรัง ควรได้รับยาอย่างน้อยสองสัปดาห์ สำหรับการปวดแบบเฉียบพลัน ควรได้รับยาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์
 - 5) การประเมิน Quality assessment criteria ตามรูปแบบการศึกษา
 - การศึกษาแบบ Systematic review ใช้เกณฑ์ของ Public Health Resources Unit ในการประเมิน
 - การศึกษาแบบ RCT ใช้เกณฑ์ของ Jadad ในการประเมิน
 - 6) สรุปตารางผลจากการศึกษาที่เข้าเกณฑ์; ชื่อ author, year, study design (systematic review, meta-analysis, RCT), จำนวน subject (n จำแนกกลุ่ม), ผลที่ได้ (efficacy, safety, cost-effectiveness), แหล่งทุน (relevant/funding source)



3. จากหลักฐานที่ดีที่สุด (best available update evidence) ของยาเป้าหมายแต่ละกลุ่ม
สังเคราะห์และเรียบเรียงเพื่อเขียน recommendation จาก evidence

4. จัดทำรายงานผลสรุป (executive summary, report) และหลักฐานอ้างอิงไปยัง
ผู้เกี่ยวข้อง เช่น คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลใหญ่ (34 โรงพยาบาล)
ราชวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ บริษัทฯ ฯลฯ เพื่อรับฟังข้อโต้แย้ง และข้อสนับสนุน โดยให้ส่งเป็น
เอกสารหลักฐานพร้อมเอกสารอ้างอิง

5. นำผลข้อโต้แย้งมาสรุปเป็นเอกสารแนบรวมกับเอกสารข้อ 4 และจัดการสัมมนาแบบ face
to face กับผู้เกี่ยวข้องที่สำคัญ (กลุ่มไม่ควรใหญ่เกินไป) เพื่อทำเป็นข้อเสนอต่อการเบิกจ่ายสำหรับ
กรมบัญชีกลาง (final protocol)

6. นำข้อสรุปเข้าคณะทำงานวิชาการเพื่อตัดสินใจ

ภาคผนวกที่ 3 ข้อมูลรายการยา (Drug Monograph)

ข้อมูลรายการยาของ Celecoxib, Etoricoxib และ Meloxicam

CELECOXIB

Generic name : Celecoxib

Trade name : Celebrex

Pharmacologic category

1st generation selective cyclooxygenase-2 inhibitors

Use

Approved : Ankylosing spondylitis, familial multiple polyposis syndrome

Non-approved : Chronic paroxysmal hemicrania, OA, RA

Pregnancy category

Pregnancy cat C/D (3rd trimester)

Lactation

ยาถูกขับออกทางน้ำนมและรก

Contraindications

1. ผู้แพ้ยา sulfonamides เนื่องจาก celecoxib มีโครงสร้างเป็น sulfonamide derivative
2. ผู้ที่เคยเกิดอาการหอบ ลมพิษ หรืออาการแพ้อื่น ๆ หลังจากได้รับยา aspirin หรือยา NSAIDs อื่น
3. ผู้ป่วยผ่าตัดทำ CABG

Precautions

1. ผู้ป่วยโรคหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด stroke
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร
3. หญิงตั้งครรภ์
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ (dehydration)
5. ผู้สูงอายุ
6. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด

7. ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต โรคหืด โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลว และ preexisting anemia

Adverse reactions

> 10% : ปวดหัว (15.8%)

2- 10% : dyspepsia ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ท้องเสีย ไซนัสอักเสบ ปวดท้อง คลื่นไส้ ปวดหลัง pharyngitis นอนไม่หลับ ผื่นคันที่ผิวหนัง ท้องอืด peripheral edema มีน้ำเหลืองจมูกอักเสบ

< 2% : ไตวายเฉียบพลัน agranulocytosis, anaphylactoid reactions, aplastic anemia, aseptic meningitis, bronchospasm, หัวใจล้มเหลว, ตับวาย, ความดันโลหิตสูง, ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำ, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, SJS

Drug interactions

Fluconazole, lithium, ASA, thiazide diuretics, loop diuretics, ACEIs, diltiazem, SSRI

Drug use in special population

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยในผู้ป่วยต่ำกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ในผู้สูงอายุที่น้ำหนักตัวต่ำกว่า 50 กก. ควรใช้ยาในขนาดต่ำที่สุด

การใช้ยาในผู้โรคไต

CrCl 35 – 65 ml/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตวายรุนแรง

การใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ

Child-Pugh Class B ลดขนาดยาลง ร้อยละ 50

ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับขั้นรุนแรงเนื่องจากไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

Pregnancy cat C/D (3rd trimester)

ยาถูกขับออกทางน้ำนมและรก

Machanism of action/Pharmacology

Machanism of action

ยับยั้งกระบวนการสร้าง prostaglandin E₂ (PGE₂) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ส่งผลให้ไม่มีการเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostagrandin H₂(PGH₂) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ (PGE₂) จึงสามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบและลดอาการปวดได้ และการใช้ยาขนาดการรักษาไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ COX-1

Pharmacokinetics

Onset : 1 hr

Tmax : 2 - 3 hr

T_{1/2} : 8 - 12 hr

Vd : 400 L

Duration : 4 - 8 hr

Bioavailability : 99%

Metabolism : CYP 450 2C9 (>90%) Protein binding 97%

Elimination

urine 27%

Feces 57%

Cl : 0.5 - 0.6 L/min

Dosage and administration

OA : 200 mg PO วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

RA : 100 - 200 mg BID

ชื่อสามัญทางยา	Nimesulide		Celecoxib	Etoricoxib
	Nidol [®]	Nimulid – MD [®]		
ชื่อการค้า			Celebrex [®]	Arcoxia [®]
ED / NED	NED	NED	NED	NED
ขนาดความแรง	Tablet 100 mg	Mouth dissolving tablet 100 mg	Capsule 200 mg	Tablet 60 mg, 90 mg, 120 mg
ราคา รวม VAT	เม็ดละ 6.60 บาท	เม็ดละ 7.00 บาท	เม็ดละ 24.61 บาท	เม็ดละ 32.10 บาท
classification	Selective cyclooxygenase - 2 inhibitors		1 st generation selective cyclooxygenase-2 inhibitors	2 nd generation selective cyclooxygenase-2 inhibitors
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้งกระบวนการสร้าง prostaglandin E ₂ (PGE ₂) และ prostaglandin F ₂ -alpha (PGF _{2α}) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) อย่างจำเพาะเจาะจงส่งผลให้ไม่มีการเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostagrandin H ₂ (PGH ₂) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ PGE ₂ จึงสามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบและลดอาการปวดได้ โดย nimesulide จะไม่มีผลต่อ cytoprotective prostaglandins หรือ thromboxane B ₂ จึงมีผลลดความเสี่ยงของการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร		ยับยั้งกระบวนการสร้าง prostaglandin E ₂ (PGE ₂) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ส่งผลให้ไม่มีการเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostagrandin H ₂ (PGH ₂) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ (PGE ₂) จึงสามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบและลดอาการปวดได้ และการใช้ขนาดการรักษาไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ COX-1	
Indication	Approve : - Unapprove : dysmenorrhea, OA, postoperative pain, RA		Approve : Ankylosing spondylitis, familial multiple polyposis syndrome Unapprove : Chronic paroxysmal hemicrania, OA, RA	Approve : - Unapprove : dysmenorrhea, OA, RA
Pharmacokinetic	Onset 30 – 45 min Tmax 2 – 3 hr T1/2 3.2 – 6 hr Vd 0.18 – 0.39 L/Kg	Onset 15 min Tmax 1 – 2 hr T1/2 2 – 3 hr Vd 0.18 – 0.39 L/Kg Duration 12 hr	Onset : 1 hr Tmax 2 – 3 hr T1/2 8 – 12 hr Vd 400 L Duration 4 – 8 hr	Onset 25 – 30 min Tmax 1 – 1.5 hr T1/2 22 hr Vd 119 L Duration 12 – 24 hr
Pharmacokinetic	Metabolism CYP2C9 Protein binding 99% Elimination urine (50.5-62.5%) feces (17.9-36.2%) Cl 31.02 – 106.16 ml/h/kg	Metabolism CYP2C9 Protein binding 99% Elimination urine (50.5-62.5%) feces (17.9-36.2%) Cl 31.02 – 106.16 ml/h/kg	Bioavailability 99% Metabolism CYP 450 2C9 (>90%) Protein binding 97% Elimination urine 27 Feces 57% Cl 0.5 – 0.6 L/min	Bioavailability 80 – 100% Metabolism CYP3A4 Protein binding 92% Elimination urine(60%) feces Cl 0.049 L/min

ชื่อสามัญทางยา	Nimesulide		Celecoxib	Etoricoxib
	Nidol®	Nimulid – MD®	Celebrex®	Arcoxia®
ชื่อการค้า				
การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ				
การใช้ยาในเด็ก	3-5 ys: 75 mg/d 6-8 ys: 105 mg/d 9-12 ys: 150 mg/d	เสี่ยงการใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี > 12 ปี : 5 mg/kg/day แบ่งให้วัน 2 ครั้ง	ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยในผู้สูงอายุต่ำกว่า 18 ปี	อายุน้อยกว่า 16 ปี ห้ามใช้ยา
การใช้ยาในผู้สูงอายุ	100 mg BID	100 mg BID	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ในผู้สูงอายุที่น้ำหนักตัวต่ำกว่า 50 กก. ควรใช้ยาในขนาดต่ำที่สุด	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
การใช้ยาในผู้ป่วยโรคไต	Mild to moderate renal impairment : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		CrCl 35 – 65 ml/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตวายรุนแรง	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำงานบกพร่องปานกลาง หาก CrCl น้อยกว่า 30 ml/min ห้ามใช้ยา
การใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ	ห้ามใช้ยา	ห้ามใช้ยา	Child-Pugh Class B ลดขนาดยาลง ร้อยละ 50	ผู้ป่วยที่ทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางใช้ยาในขนาด 60 mg วันละครั้ง แต่ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง
การใช้ยาในสตรีมีครรภ์		ไม่มีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้	Pregnancy cat C/D (3rd trimester) ยาถูกขับออกทางน้ำนมและรก	ไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้
ขนาดและวิธีการบริหารยา	100 - 200 mg PO BID	100 – 200 mg BID วางเม็ดยาบนลิ้นโดยไม่ต้องตมน้ำตาม ยาจะละลายในปากภายใน 45 – 60 วินาที	OA : 200 mg PO วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง RA : 100 – 200 mg BID	RA : 90 – 120 mg OD OA : 30 – 60 mg OD

ชื่อสามัญทางยา ชื่อการค้า	Nimesulide		Celecoxib Celebrex®	Etoricoxib Arcoxia®
	Nidol®	Nimulid – MD®		
ข้อห้ามใช้ยา	- แพ้ยานimesulide - แพ้ยา aspirin, sulfonamide หรือแอสกีลเสบอื่น ๆ - ผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรง – ปานกลาง, โรคไตวายเรื้อรัง - ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหารและยังคงมีอาการอยู่		ผู้แพ้ยา sulfonamides เนื่องจาก celecoxib มีโครงสร้างเป็น sulfonamide derivative 1. ผู้ที่เคยเกิดอาการหอบ ลมพิษ หรืออาการแพ้ อื่นๆ หลังจากได้รับยา aspirin หรือยา NSAIDs อื่น 2. ผู้ป่วยผ่าตัดทำ CABG	- ผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม sulfa เนื่องจาก etoricoxib มีโครงสร้างเป็น sulfonamide derivative - ผู้ที่มีประวัติเกิดแผลที่ทางเดินอาหาร - ผู้ที่เคยเกิดอาการ หลอดลมอักเสบ urticaria/angioedema จากการใช้ยา aspirin หรือยา NSAIDs อื่น ๆ - ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ที่มี CrCl น้อยกว่า 30 ml/min เด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี
คำเตือนและข้อควรระวัง	- ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่มีไตผิดปกติ ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว - ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด - ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร - ควรมีการตรวจสอบการทำงานของตับหากจำเป็นต้องให้ยาเป็นเวลานานและหยุดยาทันทีที่พบว่าการทำงานของตับลดลง		- ผู้ป่วยโรคหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด stroke - ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร - หญิงตั้งครรภ์ - ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ (dehydration) - ผู้สูงอายุ - ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด - ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต โรคที่ลดความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลว และ preexisting anemia	- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา NSAIDs - ผู้ที่มีประวัติเป็นแผลในทางเดินอาหาร โรคเกี่ยวกับทางเดินอาหารส่วนบน ulcerative colitis - สุนัขหรือ อายุมากกว่า 65 ปี รับยา aspirin หรือ corticosteroids ต้มเครื่องต้มแอลกอฮอล์ - ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ที่ดกเกินไปหัวใจขาดเลือดหัวใจล้มเหลว - ผู้ที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร - ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะแรก-ปานกลาง - ผู้ป่วยโรคไตระยะแรก – ระยะปานกลาง โดยเฉพาะผู้สูงอายุ - ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะไตล้มเหลว เช่น เป็นโรคเบาหวาน preexisting edema hypovolemia ติดเชื้อในกระแสเลือด

ชื่อสามัญทางยา ชื่อการค้า	Nimesulide		Celecoxib Celebrex®	Etoricoxib Arcoxia®
	Nidol®	Nimulid – MD®		
อันตรายจาก ระหว่างยา	Anticoagulants, loop diuretic, methotrexate, ASA, valproic acid, fenofibrate, tolbutamide, antiplatelet, cyclosporine, lithium, antihypertensive		Fluconazole, lithium, ASA, thiazide diuretics, loop diuretics, ACEIs, diltiazem, SSRI	Clovoxamine, femoxetine, fleroxan, fluoxetine, fluvoxamine, nefaxodone, paroxetine, sertraline, venlafatine, zimeldine, warfarin, rifampin, MTX, diuretics, ACEIs, lithium, aspirin, cyclosporins, tacrolimus, digoxin, salbutamol, minoxidil
อาการไม่พึงประสงค์	< 5% : ผลต่อระบบทางเดินอาหาร : ปวดบริเวณยอดอก จุกเสียด บริเวณกระบังลม คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย < 1% : ผลต่อผิวหนัง : ผื่น คัน ผลต่อระบบประสาท : ปวดศีรษะ วิงเวียนศีรษะ ง่วงนอน มึนงง ผลต่อระบบเลือด : purpuric skin lesions, thrombocytopenic purpura, eosinophilia ผลต่อดัซ : ดีซ่าน ตับอักเสบเฉียบพลัน ตับวาย ผลต่อไต : ไตวายเฉียบพลัน ผลต่อระบบสืบพันธุ์ : oligohydramnios		> 10% : ปวดหัว (15.8%) 2- 10% : dyspepsia ติดเชื้อ ที่ทางเดินหายใจส่วนบน ท้อง เสีย ใช้สัปดาห์ ปวดท้อง คลื่นไส้ ปวดหลัง pharyngitis นอนไม่หลับ ผื่นคันที่ผิวหนัง ท้องอืด peripheral edema มีไข้ เยื่อจมูกอักเสบ < 2% : ไตวายเฉียบพลัน agranulocytosis, anaphylactoid reactions, aplastic anemia, aseptic meningitis, bronchospasm, หัวใจล้มเหลว, ตับวาย, ความดันโลหิตสูง, ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำ, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, SJS	ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เจ็บแสบ ยอดอก (heartburn) มีความ ผิดปกติในการรับรส การย่อย อาหารลดลง ท้องอืด ระบบประสาท : ปวดหัว มึนงง อ่อนแรง นอนไม่หลับ

ETORICOXIB

Generic name : Etoricoxib

Trade name : Acoxia(R)

Pharmacologic category

Analgesic, non-steroidal anti-inflammatory agent, COX-II selective inhibitors

Use

Ankylosing spondylitis

FDA Approval: Adult : no

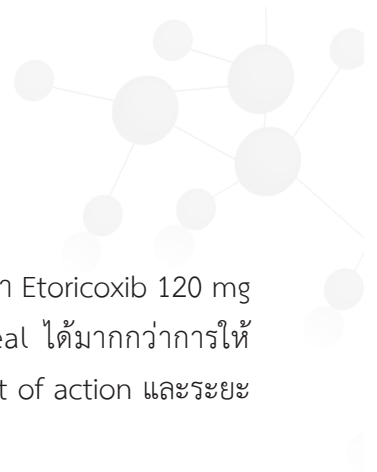
Pediatric: no

- ในการศึกษา double-blind, parallel-group ซึ่งศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบระหว่าง etoricoxib 90 mg or 120 mg daily และ naproxen 500 mg twice daily ในผู้ป่วยที่มีภาวะ Ankylosing Spondylitis พบว่า etoricoxib สามารถลด spine pain, disease activity ได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline และเมื่อเทียบกับ placebo หรือการให้ naproxen ต่างพบว่า etoricoxib มีประสิทธิภาพมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อดู adverse events พบว่า etoricoxib ทั้งขนาด 90 mg or 120 mg เกิดมากกว่า naproxen ทั้ง upper respiratory tract infection, dyspepsia, diarrhea, and headache และการเกิด Serious cardiovascular thrombotic adverse events พบในการให้ etoricoxib ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้ naproxen ไม่พบ side effect นี้ (van der Heijde et al, 2005).

Dental pain

FDA Approval: Adult : no , Pediatric : no

- ในการศึกษา double-blind studies พบว่าการให้ etoricoxib Single doses ในขนาด 120 mg มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ acute pain หลังจากจากการทำ dental surgery ไม่แตกต่างกับการให้ naproxen 550 mg และมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ acetaminophen/codeine 600/60 mg และยาทั้ง 3 regimens มี onset of action ไม่แตกต่างกัน (ประมาณ 30 นาที); และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ลดอาการปวด etoricoxib ประมาณ 24 ชั่วโมง naproxen 22 ชั่วโมง และ acetaminophen/codeine 5.2 ชั่วโมง (Malmstrom et al, 2001c)



Dysmenorrhea

FDA Approval: Adult, no; Pediatric, no

- ในการศึกษา randomized, double-blind, controlled พบว่า Etoricoxib 120 mg single doses มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดจาก dysmenorrhea ได้มากกว่าการให้ placebo แต่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับ naproxen 550 mg และ onset of action และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ไม่แตกต่างกัน (Malmstrom et al, 2003).

Osteoarthritis

FDA Approval: Adult, no; Pediatric, no

- การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Etoricoxib กับ naproxen ในการรักษา osteoarthritis of the knee or hip ซึ่งให้เป็นยาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าการให้ Etoricoxib 60 mg Once-daily มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการให้ naproxen 500 mg Once-daily ระยะเวลาในการตอบสนองต่อรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกัน และการเกิด side effects ของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน ไม่พบการเกิด thrombotic cardiovascular events ในทั้งสองกลุ่ม (Leung et al, 2002).

Rheumatoid arthritis

FDA Approval: Adult, no; Pediatric, no

- จากการศึกษาค้นคว้า double-blind, placebo-controlled study พบว่าการให้ etoricoxib ในขนาด 90 or 120 mg once daily เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดจากภาวะ **Rheumatoid arthritis** ได้ดีกว่าการให้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษานี้มีการวัดประสิทธิภาพของการให้ etoricoxib ในขนาด low dose คือ 10 และ 60 mg แต่ไม่พบข้อมูลรายงานถึงผลนี้ (Curtis et al, 2000)

Pregnancy category

- ไม่มีข้อมูล

Lactation

- ไม่มีข้อมูล

Contraindications

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ต่อ Etoricoxib
2. ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดทางเดินหายใจตีบ (Bronchospasm) ร่วมกับ rhinoconjunctivitis หรือเกิด urticaria/angioedema ที่สัมพันธ์กับยาแอสไพริน หรือยาอื่นๆ ในกลุ่ม NSAIDs
4. ผู้ป่วยที่มีโรคไตหรือโรคตับในระดับรุนแรง

Precautions

1. ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ในระดับที่ไม่รุนแรง เช่น อาการผื่น (rash)
2. ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับทางเดินอาหาร เช่น ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร โรคทางเดินอาหารส่วนต้น ulcerative colitis ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินหรือยาในกลุ่ม NSAIDs อยู่ ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยที่มีความเครียด
3. ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง หัวใจขาดเลือด angina หรือโรคในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด
4. ผู้ป่วยที่มีโรคในกลุ่มโรคที่สัมพันธ์กับการมีเลือดออก
5. ผู้ป่วยที่มีโรคตับในระดับความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง เนื่องจากยังขาดข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ โดยอาจเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิด fluid retention
6. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยังขาดข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ โดยยาอาจมีผลต่อไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ
7. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเสื่อม

Adverse reactions

Cardiovascular effects

1. พบว่ายาในขนาด 60 mg และ 90 mg สามารถเพิ่มความดันโลหิตได้เล็กน้อย จากการศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์
2. จากการศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีในขนาด 150 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 9 วัน พบว่ายาไม่มีผลต่อการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด bleeding time หรือ ระดับ thromboxane B2
3. จากการศึกษาในขนาด 120 mg วันละครั้ง พบว่าไม่มีผลรบกวนฤทธิ์การต้านเกร็ดเลือดของแอสไพริน

Thromboembolic disorder

1. ตามข้อมูลของ The multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term (MEDAL) program ซึ่งเป็นการรวมข้อมูลจาก 3 การศึกษาแบบ randomized double-blind clinical trials ได้แก่ MEDAL, EDGE และ EDGE II ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบความเสี่ยงด้าน Thrombotic cardiovascular events ในยา Etoricoxib และ Diclofenac ในการรักษา osteoarthritis และ rheumatoid arthritis โดยใช้ยา Etoricoxib ในขนาด 60 mg หรือ 90 mg วันละครั้ง หรือ Diclofenac วันละ 150 mg (ขนาด 75 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ 50 mg วันละ 3 ครั้ง) โดย primary endpoint ได้แก่การเกิด myocardial infarction (MI), unstable angina, intracardiac thrombus, resuscitated cardiac arrest, thrombotic stroke, cerebrovascular thrombosis, pulmonary embolism, peripheral arterial thrombosis และการเสียชีวิตเฉียบพลัน หรือไม่ทราบสาเหตุ โดยในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยยา Etoricoxib พบว่าเกิด thrombotic event คิดเป็น 1.24 ครั้งต่อ 100 patient years ส่วนในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยยา Diclofenac พบ thrombotic event คิดเป็น 1.3 ครั้งต่อ 100 patient years (Hazard ratio(HR), 0.95; 95% confidence interval, 0.81 – 1.11) และพบว่า thrombotic event ที่พบบ่อยที่สุดคือ การเกิด non fatal หรือ fatal MI โดยพบในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วย Etoricoxib มีอุบัติการณ์ 0.43 ครั้งต่อ 100 patient years และในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วย Diclofenac พบ 0.49 ครั้ง ต่อ 100 patient years และอุบัติการณ์การเกิด fatal thrombotic cardiovascular event เท่ากับ 0.17 ครั้ง ต่อ 100 patient years ในทั้งสองกลุ่มการรักษา (HR, 0.96; 95% CI, 0.63 – 1.46) (Cannon et al, 2006)

2. ผลจากการศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ พบว่ามีการเพิ่มความเสี่ยงการเกิด thrombotic event ในระหว่างการรักษา osteoarthritis ด้วย etoricoxib ในอีกการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิด thrombotic complication เท่ากับ 3.2% ในกลุ่มที่ได้รับ Etoricoxib เทียบกับ 0.8% ในกลุ่มที่ได้รับ naproxen โดยอุบัติการณ์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับ Etoricoxib ได้แก่ myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke และ transient ischemic stroke (Anon, 2001)

Gastrointestinal tract effects

1. ข้อมูลจาก The multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term (MEDAL) program ซึ่งเป็นการรวมข้อมูลจาก 3 การศึกษาแบบ randomized double-blind clinical trials ได้แก่ MEDAL, EDGE และ EDGE II ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารและประสิทธิภาพพบว่าการเกิดอุบัติการณ์ upper GI event ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Etoricoxib น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Diclofenac (HR, 0.69; 95% CI, 0.57 – 0.83;

p=0.0001) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบอุบัติการณ์การเกิด complicated upper GI event พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา (HR, 0.91; 95% CI, 0.67 – 1.24; p=0.567)

2. จากการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ ได้มีรายงานพบอาการข้างเคียงที่พบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย แสบยอดอก รบกวนการรับรส ลดความอยากอาหาร และมีลมในท้อง (Agrawal et al, 2003; Agrawal et al, 2001a)

3. ข้อมูลจากการศึกษาแบบ double blind ในกลุ่มประชากรสุขภาพดี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Etoricoxib 120 mg วันละครั้ง มีเลือดออกทางอุจจาระ ไม่ต่างจากยาหลอก และพบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Ibuprofen 800 mg วันละ 3 เวลา (Hunt et al, 2001)

Neurologic effects

Central nervous system finding

จากการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ มีรายงานพบอาการข้างเคียงคือ ปวดศีรษะ วิงเวียน ปวดเมื่อย และนอนไม่หลับ

Drug interactions

Drug-drug combination

Desvenlafaxine

1. Interaction effect : เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก

2. summary : จากการศึกษาแบบ case control และ cohort study พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin และ norepinephrine reuptake inhibitors ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออก โดยผลที่พบได้แก่ epistaxis, ecchymosis, hematoma, petechiae และ life-threatening hemorrhage

3. Severity : moderate

4. Onset : unspecified

5. Substantiation : probable

6. Clinical management : หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรมีการติดตามอาการสัญญาณการเกิดเลือดออก

7. Probable Mechanism : Unknow

Duloxetine

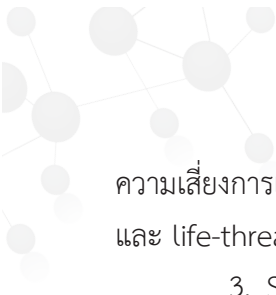
1. Interaction effect : เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก
2. summary : จากการศึกษแบบ case control และ cohort study พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin และ norepinephrine reuptake inhibitors ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออก โดยผลที่พบได้แก่ epistaxis, ecchymosis, hematoma, petechiae และ life-threatening hemorrhage
3. Severity : moderate
4. Onset : unspecified
5. Substantiation : probable
6. Clinical management : หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรมีการติดตามอาการสัญญาณการเกิดเลือดออก
7. Probable Mechanism : Unknow

Milnacipran

1. Interaction effect : เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก
2. summary : จากการศึกษแบบ case control และ cohort study พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin และ norepinephrine reuptake inhibitors ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออก โดยผลที่พบได้แก่ epistaxis, ecchymosis, hematoma, petechiae และ life-threatening hemorrhage
3. Severity : moderate
4. Onset : unspecified
5. Substantiation : probable
6. Clinical management : หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรมีการติดตามอาการสัญญาณการเกิดเลือดออก
7. Probable Mechanism : Unknow

Venlafaxine

1. Interaction effect : เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก
2. summary : จากการศึกษแบบ case control และ cohort study พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin และ norepinephrine reuptake inhibitors ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เพิ่ม



ความเสี่ยงการเกิดเลือดออก โดยผลที่พบได้แก่ epistaxis, ecchymosis, hematoma, petechiae และ life-threatening hemorrhage

3. Severity : moderate

4. Onset : unspecified

5. Substantiation : probable

6. Clinical management : หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรมีการติดตามอาการสัญญาณการเกิดเลือดออก

7. Probable Mechanism : Unknow

Clinical Application

Monitoring Parameters

1. Therapeutic

1.1 Physical findings

1.1.1 Osteoarthritis/Rheumatoid Arthritis พบว่าอาการทางคลินิกได้แก่ อาการปวด ข้อติดขัด การเคลื่อนไหว อาการการเจ็บและบวมของผู้ป่วยดีขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

2. Toxic

2.1 Laboratory parameters

2.1.1 ระหว่างการรักษาด้วยยา ควรมีการติดตามการทำงานของไต การทำงานของตับ hematocrit hemoglobin และ serum electrolyte

2.2 Physical findings

2.2.1 ควรมีการติดตามค่าความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีโรคในกลุ่ม cardiovascular disease

2.2.2 ควรมีการตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia

2.2.3 ควรมีการติดตามสัญญาณการเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาเจียนเป็นเลือด อาเจียน อาหารไม่ย่อย

Place in therapy

1. ผลจากการยับยั้งอย่างจำเพาะเจาะจงต่อ COX-II ของ Etoricoxib พบว่ามีประโยชน์ในแง่การลดความเสี่ยงการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร และส่งผลต่อเกร็ดเลือดน้อยมาก แต่อย่างไร

ก็ตามยังไม่มีข้อมูลว่ายาในกลุ่ม selective COX-II สามารถลดการเกิดอุบัติการณ์ต่อไตได้ โดยทั่วไป Etoricoxib จะได้รับความนิยมเหน้อยในกลุ่ม nonselective ในการรักษาผู้ป่วย arthritis ร่วมกับมีความเสี่ยงการเกิดเลือดออก ร่วมกับผู้ป่วยสูงอายุ แต่ต้องมีการประเมินความเสี่ยงการเกิด thrombotic event ก่อนใช้ยาตัวนี้

2. พบว่ายา Etoricoxib ยังไม่มีการใช้ในการรักษา dysmenorrhea หรือ postoperative pain

Mechanism of action/Pharmacology

Mechanism of action

1. Etoricoxib เป็นยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory agent (dipyrindinyl derivative) ในรูปแบบรับประทาน โดยตัวยาคะยับยั้งที่ cyclooxygenase-2 (COX-2) แบบจำเพาะเจาะจง

2. ยาออกฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-II ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบในบริเวณที่มีการอักเสบ จึงส่งผลให้ยามีฤทธิ์ในการเป็น analgesic และฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ โดยยาจะไปยับยั้งอย่างจำเพาะเจาะจงต่อ COX-II จึงส่งผลให้ยามีฤทธิ์แก้ปวดและลดอาการอักเสบ โดยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการยับยั้งที่ COX-1 ด้าน hematologic และ gastrointestinal ที่เกิดจากยา NSAIDs ที่ไม่จำเพาะต่อ COX-II

3. ในการทดลองในหลอดทดลองพบว่ายา Etoricoxib มีความแรงและจำเพาะที่จะยับยั้งที่ COX-II จากข้อมูลพบว่าอัตราส่วนความจำเพาะต่อ COX-II ในเลือดของมนุษย์ของ Etoricoxib เท่ากับ 106 เทียบกับ celecoxib เท่ากับ 7.6, Diclofenac เท่ากับ 3

Pharmacokinetics

Onset

1. Initial response

a) Dental pain ระยะเวลาการตอบสนองต่อการลดอาการปวดฟันประมาณ 25-30 นาที หลังจากได้รับยาในรูปแบบรับประทานขนาด 120 มก.

ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (Duration)

2. Single dose

a) Dental pain ระยะเวลาการออกฤทธิ์แก้ปวดพบว่าออกฤทธิ์ครอบคลุมอย่างน้อย 24 ชั่วโมงจากการรับประทานยาในรูปแบบรับประทานขนาด 120-240 มก. ครั้งเดียว และพบว่ายาจะมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ครอบคลุม 12 ชั่วโมง หากรับประทานยาในรูปแบบรับประทานขนาด 60 มก. ครั้งเดียว

Absorption

1. Bioavailability

1.1 รูปแบบเม็ด : มีค่าชีวสมมูล 80-100%

จากการศึกษาพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา etoricoxib มีความคล้ายคลึงกันจากการใช้ยาในรูปแบบเม็ดที่มีสูตรตำรับแตกต่างกัน 4 ตำรับ

พบว่ายาในกลุ่ม Antacids ไม่มีผลต่อการดูดซึมยา Etoricoxib

2. Effect of food

2.1 อาหารลดอัตราการดูดซึมแต่ไม่มีผลในการยืดระยะเวลาการดูดซึม

2.2 จากการให้ยาในขนาด 120 mg หลังจากรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง พบว่ามี Cmax ลดลง 36% และ Tmax ช้าลง 2 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลง AUC

3. Distribution

Distribution Kinetics

3.1 Volume of Distribution พบว่าหลังได้ยาในขนาด 24 มก. ทางเส้นเลือดดำยา มีค่า Volume of Distribution เท่ากับ 119 ลิตร ที่จุด steady state

4. Metabolism

4.1 เมตาบอลิซึมผ่านตับอย่างน้อย 90%

4.1.1 เส้นทางการเมตาบอลิซึมหลักคือ 6'-methyl hydroxylation ผ่าน cytochrom P450 ผ่าน CYP-3A4 และเมตาบอไลต์อื่นๆ ที่พบคือ 1'-N-oxide, 6'-carboxylic acid, and 6'-hydroxylated glucuronide และยังสามารถเมตาบอลิซึมผ่าน CYP-2D6, CYP-2C9, CYP-1A2, and CYP-2C19 และเมตาบอไลต์ที่ได้ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งทั้ง COX-I และ COX-II

4.1.2 พบว่า Etoricoxib ไม่ได้เหนี่ยวนำหรือยับยั้งที่ CYP-3A4 แต่ยังคงต้องมีการยืนยันอีกต่อไป



5. Excretion

5.1 การขับออกทางไต

5.1.1 ยาขับออกทางปัสสาวะในรูปเมทาบอลไลต์

5.2 อื่นๆ

5.2.1 TOTAL BODY CLEARANCE Total body clearance : 0.049 L/minute

Elimination Half-life

Elimination half-life : 22 ชั่วโมง

Dosage and administration

Dosage range

Oral : Adolescents > 16 year and adult

Osteoarthritis 60 mg once daily

Rheumatoid arthritis 90 mg once daily

Acute gouty arthritis 120 mg once daily

	Etoricoxib	Naproxen	Diclofenac	Ibuprofen	
Efficacy ที่มี การศึกษาใน clinical trials	Dental surgical procedure - Postoperative pain - การศึกษา placebo-controlled, double-blind ในผู้ป่วย 200 ราย พบว่าการให้ etoricoxib Single doses ในขนาด 120 mg. มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ acute pain หลังจากการทำ dental surgery ไม่แตกต่างกับการให้ naproxen 550 mg. และมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ acetaminophen/codeine 600/60 mg. และยาทั้ง 3 regimens มี onset of action ไม่แตกต่างกัน (ประมาณ 30 นาที); และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ลดอาการปวด etoricoxib ประมาณ 24 ชั่วโมง naproxen 22 ชั่วโมง และ acetaminophen/codeine 5.2 ชั่วโมง (Malmstrom et al, 2001c) Rheumatoid arthritis - การให้ Etoricoxib 90 mg. once daily มีประสิทธิภาพในการรักษา rheumatoid arthritis ไม่แตกต่างจากการให้ naproxen 500 mg. twice daily โดยวัดประสิทธิภาพจาก prolonged morning stiffness, a VAS score, swollen joint count, activities of daily living, the ACR20 response criteria (Collantes et al, 10)				ในผู้ป่วยที่ทำ dental surgery จำนวน 398 ราย พบฤทธิ์ในการเป็น analgesic activity ของ etoricoxib ในขนาด 120 ถึง 240 mg. single-dose และ ibuprofen 400 mg. single-dose ไม่แตกต่างกัน, onset of action ทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน ประมาณ 25 นาที, ในขณะที่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์เป็น analgesia ใน etoricoxib นานกว่า ibuprofen (24 ชั่วโมง และ 10 ชั่วโมง (Malmstrom et al, 2000) และในการศึกษาพบว่าในการเพิ่มขนาดยา etoricoxib มากกว่า 120 mg. ไม่ช่วยเพิ่มฤทธิ์ในการลดอาการปวด

	Etoricoxib	Naproxen	Diclofenac	Ibuprofen
Onset and duration	Onset Analgesia, regular release: naproxen- 1 hour, naproxen sodium- 30 minutes Gout, regular release: 24 to 48 hours Duration Single Dose Analgesia, regular release: up to 12 hours	Onset Arthritis, regular release: 3 days Only 21% of patients reported a good response within 3 days Analgesia, immediate release: 30 minutes	Onset Analgesia (headache), regular release: 15 minutes Arthritis, regular release: few days to 1 week Postsurgical-dental pain, liquiset form: meaningful relief, within 25 minutes Peak Response Analgesia (headache), regular release: 30 minutes Arthritis, regular release: 2 weeks Postsurgical-dental pain: Within 90 minutes	





	Etoricoxib	Naproxen	Diclofenac	Ibuprofen
Adverse event			การศึกษา MEDAL program ที่รวบรวมข้อมูลจาก 3 randomized, double-blind clinical trials ในผู้ป่วย 23,504 คน ซึ่งเปรียบเทียบการเกิด GI side effect ระหว่างการให้ Etoricoxib ขนาด 60 หรือ 90 mg. และ diclofenac ขนาด 150 mg. / day ในผู้ป่วย osteoarthritis และ rheumatoid arthritis พบว่า Overall upper GI event จากยา Etoricoxib เกิดน้อยกว่า diclofenac ประมาณ 30% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าในกลุ่มที่ได้ Etoricoxib มีการเกิด uncomplicated GI events น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ แต่การเกิด complicated GI events ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งในการศึกษา นี้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยถึงผู้ป่วยที่มีการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างน้อย 75% ของระยะเวลาการรักษา และ low dose aspirin ร่วมด้วย ไม่ได้เปลี่ยนแปลง treatment effect อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งก็พบว่าในกลุ่มที่ได้ Etoricoxib ร่วมกับ PPIs หรือ low dose aspirin มีการเกิด uncomplicated GI events น้อยกว่าผู้ที่ได้ diclofenac ร่วมกับ PPIs แต่ในการเกิด complicated GI events ไม่แตกต่างกัน (Laine et al, 2007)	การศึกษาเปรียบเทียบ Adverse Effects พบการเกิด fecal blood loss ในผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib ขนาด 120 mg. once daily ไม่แตกต่างจาก placebo และพบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ ibuprofen 800 mg three times daily (Hunt et al, 2001a)

	Etoricoxib	Naproxen	Diclofenac	Ibuprofen
Adverse event			การศึกษา randomized, double-blind clinical trial เปรียบเทียบการเกิด thrombotic cardiovascular events ระหว่าง etoricoxib 90 mg. once daily และ diclofenac 50 mg. three times daily ให้เป็นระยะเวลา 16.5 เดือน ในผู้ป่วย osteoarthritis พบว่า etoricoxib สามารถลดอัตราการหยุดใช้ยาจากการเกิด GI adverse event ได้มากกว่า diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ และอัตราการเกิด myocardial infarction ในระยะเวลา 14 วันหลังจากการใช้ยา พบในกลุ่ม etoricoxib เท่ากับ 0.68 per 100 patient years และกลุ่มที่ได้ diclofenac เป็น 0.42 per 100 patient years , อัตราการเกิด stroke พบ 0.15 และ 0.23 ในกลุ่มที่ได้ etoricoxib และ diclofenac ตามลำดับ การหยุดยาที่เกิดจาก hypertension-related adverse events พบในกลุ่มที่ได้ etoricoxib มากกว่า diclofenac อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความเสี่ยงในการเกิด thrombotic cardiovascular events พบเป็น 1.07 เมื่อเทียบกับ diclofenac ที่ 14 วันหลังการใช้ยา และ 1.02 เท่าที่ 28 วัน แต่อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Bresalier et al, 2004)	

MELOXICAM

ชื่อสามัญ : MELOXICAM

ชื่อการค้า : Mobic®

กลุ่มยา : NSAIDs สำหรับบรรเทาอาการปวด, บรรเทาปวดรูมาตอยด์

รูปแบบการบริหารยา : ฉีด และรับประทาน

ข้อบ่งใช้ยา : - Osteoarthritis
- Rheumatoid arthritis
- Juvenile rheumatoid arthritis, polyarticular - Pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis

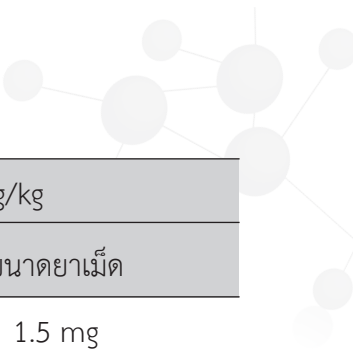
ขนาดยา :

ผู้ใหญ่

- 1) ควรคำนึงถึงอรรถประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาว่าอันไหนมากกว่ากัน
- 2) ใช้ขนาดยาน้อยที่สุดและระยะเวลาการใช้ให้น้อยที่สุด
- 3) หลังจากการรักษาได้ผลแล้ว ควรปรับความถี่การให้ยาตามความต้องการของผู้ป่วย
 - a) Osteoarthritis รับประทานครั้งละ 7.5 mg. วันละ 1 ครั้ง, ขนาดสูงสุด 15 mg. วันละ 1 ครั้ง
 - b) Rheumatoid arthritis รับประทานครั้งละ 7.5 mg. วันละ 1 ครั้ง, ขนาดสูงสุด 15 mg. วันละ 1 ครั้ง

เด็ก

- 1) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา osteoarthritis และ rheumatoid arthritis ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ยังมีการศึกษาที่น้อย
- 2) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา osteoarthritis และ rheumatoid arthritis ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ยังมีการศึกษาที่น้อย
 - a) ในกรณี Juvenile rheumatoid arthritis, polyarticular-pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis ขนาดยาที่แนะนำในเด็กอายุ 2 ปีหรือมากกว่า คือ 0.125 mg/kg วันละ 1 ครั้ง สูงสุด 7.5 mg ต่อวัน



น้ำหนัก	ขนาดยาแนะนำ 0.125 mg/kg	
	ขนาดยาน้ำ (1.5 mg/mL)	ขนาดยาเม็ด
12 kg (26 lb)	1 mL	1.5 mg
24 kg (54 lb)	2 mL	3 mg
36 kg (80 lb)	3 mL	4.5 mg
48 kg (106 lb)	4 mL	6 mg
60 kg ขึ้นไป (132 lb ขึ้นไป)	5 mL	7.5 mg (ขนาดยาสูงสุด)

ผู้ป่วยโรคไต

ผู้ป่วย CrCl มากกว่า 15 mL/min ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ถ้าต่ำกว่า 15 mL/min ไม่แนะนำให้ใช้ยา

ผู้ป่วยโรคตับ

ไม่ต้องปรับขนาดยา ในผู้ป่วย hepatic insufficiency ระดับ mild to moderate การปรับขนาดยาระหว่างทำการฟอกเลือด (dialysis)

การทำ hemodialysis ไม่สามารถขับยา meloxicam ออกจากในการให้ยารั้งแรก ดังนั้น ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาหลังทำ dialysis

Pregnancy: Category C (ทุกไตรมาส) โดยยาสามารถผ่านรกได้ ดังนั้นขณะตั้งครรภ์จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา meloxicam หากมีอาการปวดเล็กน้อยหรือไข้ แนะนำให้ใช้ acetaminophen ขนาดต่ำที่สุดในระยะสั้น

อันตรกิริยาทางยา :

- Amlodipine; เพิ่มความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น และ/หรือ ด้านฤทธิ์ลดความดัน
- Aspirin; เพิ่มจำนวนการเกิดแผลในทางเดินอาหาร
- Atenolol; ลด antihypertensive effect
- Bisoprolol; ลด antihypertensive effect
- Clopidogrel; เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก

- Diltiazem; เพิ่มความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น และ/หรือ ด้านฤทธิ์ลดความดัน

อาการไม่พึงประสงค์จากยา :

- ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular effect) : Edema Incidence: 0.6-4.5%, Angina <2%, Cardiac dysrhythmia <2%, Congestive heart failure <2%, Hypertension <2%, Myocardial infarction <2%
- ผลต่อระบบผิวหนัง (Dermatologic effect) : Pruritus 2.4%, Rash 0.3% to 3%, Vasculitis <2%, Urticaria <2%
- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal effect) : Abdominal pain 1.9-4.7%, Constipation 0.8-2.6%, Diarrhea 1.9-7.8%, Flatulence 3.2%, Gastrointestinal hemorrhage <2%, Indigestion 3.8-9.5%, Nausea 2.4-7.2%
- ผลต่อระบบโลหิต (Hematologic effect) : Anemia up to 4.1%
- ผลต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal effect) : Arthralgia up to 5.3%, Backache : 0.4-3%, Pain 0.9-5.2%,
- ผลต่อระบบประสาท (Neurologic effect) : Dizziness 1.1-3.8%, Headache 2.4-8.3%, Insomnia up to 3.6%

ราคายา/เม็ด : 17 (บาท)

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

- 1) การผ่าตัด CABG, การรักษา perioperative pain
- 2) asthma, urticaria, หรือ allergic-type reaction หลังจากได้รับ aspirin หรือยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม NSAID ซึ่งมักเกิด anaphylactic-like reaction ที่รุนแรงและพบได้น้อย
- 3) ผู้ที่แพ้ meloxicam

ข้อควรระมัดระวังในการใช้ (Precaution)

- 1) ผู้ป่วยหรือมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular thrombotic events ระดับรุนแรง, myocardial infarction และ stroke (รูปแบบ oral tablets, oral suspension)
- 2) ผู้ป่วยที่มี cardiovascular thrombotic events ประกอบด้วย myocardial infarction, stroke, and fatality (รูปแบบ oral tablets, oral suspension)

3) ผู้สูงอายุ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (เช่น bleeding, ulceration, perforation of stomach or intestines) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาและไม่มีอาการเตือน

4) ผู้ป่วยที่มี gastrointestinal adverse events ประกอบด้วย ulceration, bleeding, or perforation of stomach or intestines ซึ่งมีความรุนแรงและอาจไม่มีอาการเตือน

5) ผู้ที่ใช้ยานี้เป็นประจำ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด fatal gastrointestinal bleeding, ulceration, or perforation ซึ่งสามารถเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการเตือน จึงควรติดตามอาการผู้ป่วย

6) ผู้ที่มีอาการโลหิตจางในบางครั้ง

7) ผู้ป่วย aspirin triad (เป็น rhinitis ร่วมกับ nasal polyps หรือไม่ได้ หรือเกิด bronchospasm หลังจากได้รับ aspirin หรือ NSAID) ซึ่งจะมีความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction ดังนั้นควรเลี่ยงการใช้ meloxicam

8) ผู้ป่วย asthma ที่ยังมีอาการแสดง ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด bronchospasm ชนิดรุนแรง

9) ผู้ที่ใช้ยาเป็นประจำ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ renal injury ที่รุนแรง

10) ผู้ป่วย coagulation disorder หรือใช้ยา anticoagulant จึงควรติดตามอาการผู้ป่วย

11) ผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ร่วมกับ aspirin ซึ่งไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

12) ผู้ที่ใช้ corticosteroid ไม่ควรใช้ยานี้เพื่อทดแทน corticosteroid หรือเมื่อขนาดยา corticosteroid ไม่เพียงพอ ควรค่อยๆลดขนาดยา corticosteroids เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค

13) ผู้ที่ภูมิคุ้มกันต่ำ (debilitated) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (เช่น bleeding, ulceration, perforation of stomach or intestines) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาและไม่มีอาการเตือน

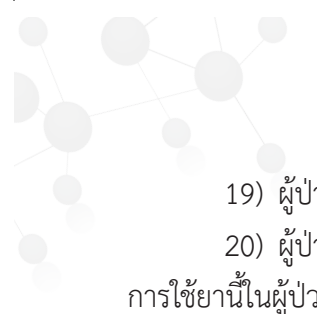
14) ผู้ป่วยขาดน้ำ ควรพิจารณาหากต้องใช้ยา

15) ผู้ป่วย hepatic reactions ประกอบด้วย jaundice and fatal fulminant hepatitis, liver necrosis, and hepatic failure

16) ผู้ป่วยน้ำเกิน หรือหัวใจล้มเหลว อาจเกิด edema และ fluid retention

17) ผู้ป่วย gastrointestinal ulceration or bleeding, history จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (เช่น bleeding, ulceration, perforation of stomach or intestines)

18) ผู้ป่วย hypertension อาจมีความเสี่ยงในการเกิดอาการของโรคที่เกี่ยวข้องหรืออาการอื่นๆเพิ่มเติม

- 
- 19) ผู้ป่วย liver dysfunction หรือมีประวัติ จะเสี่ยงต่อ renal toxicity และ liver injury
 - 20) ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ไตรมาสที่ 3 อาจทำให้ ductus arteriosus ปิดไม่สมบูรณ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์ระยะท้าย
 - 21) ผู้ป่วย renal impairment จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ renal toxicity or injury ควรติดตามอาการของผู้ป่วยและไม่แนะนำให้ใช้ใน severe renal disease
 - 22) ผู้ป่วย skin reactions อาจเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรง เช่น exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis
 - 23) ผู้ที่สูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ gastrointestinal bleeding, ulceration, or perforation ซึ่งอาจเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการเตือน

Storage and Stability :

1) Preparation

a) ชนิดรับประทาน

- Meloxicam oral tablets หรือ suspensions ควรรับประทานหลังอาหารทันที
- เขย่า meloxicam suspensions ก่อนใช้ทุกครั้ง
- Suspensions/Tablets เก็บในอุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส

Black Box WARNING

1) ชนิดรับประทาน (Suspensions; Tablets)

a) NSAIDs อาจเป็นสาเหตุให้เพิ่มความเสี่ยงของ serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction และ stroke โดยความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นตามระยะเวลาการใช้ยา ดังนั้นผู้ป่วย cardiovascular disease หรือมีความเสี่ยงต่อ cardiovascular disease จึงมีเสี่ยงมากขึ้น

b) Meloxicam ห้ามใช้รักษา peri-operative pain ในการทำการผ่าตัด coronary artery bypass graft (CABG)

c) NSAIDs เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serious gastrointestinal adverse events เช่น bleeding, ulceration, perforation of the stomach หรือ intestines ซึ่งเกิดขึ้นได้ตลอดเวลา และอาจมีอาการนำมาก่อนหรือไม่ก็ได้ หากเป็นผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงที่สูงกว่าคนปกติ

2. ข้อมูล evidence แสดงถึงประสิทธิภาพของยา

Author	Study design	Outcome measure	Results
Prouse et al. (1996)	open-label study (12 weeks duration) ทำการศึกษาโดย 13 ผู้วิจัย ใน 13 trial centers ทั่ว the United Kingdom	Meloxicam แตกต่าง จาก NSAIDs ใน ด้านการยับยั้งต่อ cyclooxygenase type 2 จำเพาะกว่า cyclooxygenase type 1	ผู้ป่วย 34 รายได้รับ meloxicam tablets 15 mg วันละครั้ง ผลการศึกษาวิเคราะห์แบบ intent-to-treat analysis ภายหลังจากการ ประเมินผลด้านการทนต่อยาได้ พบว่า ผู้ป่วย 83% ทนต่อ meloxicam tablets ได้ดีถึงดีมาก และมีเพียง 4% ที่ทนไม่ค่อยได้ ซึ่งสอดคล้องกับ ผลด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ ผู้ป่วย 11% หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของทางเดิน อาหาร แต่ไม่พบผลที่ร้ายแรงใดๆ ระหว่างทำการ รักษา ผลทางด้านประสิทธิผลพบว่า ได้ผลดีขึ้น จาก baseline โดยผู้ป่วย 4% มีอาการปวดน้อย หรือไม่ปวดเลยหลังสิ้นสุดการศึกษา สรุปการใช้ยา ทางคลินิกในผู้ป่วย OA ที่สะโพกหรือหัวเข่า ระดับ moderate-to-severe พบว่ายา meloxicam tablet 15 mg มีประสิทธิภาพดี และผู้ป่วยทน ต่อยาได้ดี
Cheng et al. (2004)	single-blind, parallel-group, randomized, controlled trial	ทำการศึกษา overall analgesic effect โดยวัด Primary efficacy measures จาก patient global assessment of response to therapy (PGART) และค้นหา global assessment of response to therapy (IGART) ในวันที่ 3 และ 8	ในผู้ป่วย acute gouty arthritis (อายุ 18 ปีขึ้นไป) 62 รายได้รับการสุ่มจากอาการปวดภายใน 48 ชั่วโมง เพื่อทำการรักษาด้วย rofecoxib 50 milligrams (mg), diclofenac sodium sustained release 150 mg, หรือ meloxicam 15 mg วันละครั้ง นาน 7 วัน และทำการประเมิน ว่าตอบสนองต่อการรักษาต่อเมื่อผู้ป่วยตอบด้วย วาจาว่าตอบสนองต่อยาได้ดีมากหรือมากที่สุด และประเมิน overall antiinflammatory effect จาก total inflammatory 10-point numeric score โดยผู้ป่วยยังคงประเมิน pain intensity จาก 5-point verbal scale ได้ ผลการวิเคราะห์ แบบ intent-to-treat population พบว่าทั้ง 3 regimens มีค่า inflammatory scores ในวันที่ 3 และ 8 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) แต่ ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม รวมทั้งความทนต่อยา ก็ไม่แตกต่างกัน



Conclusion : ยา meloxicam เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อ cyclooxygenase type 2 มากกว่า cyclooxygenase type 1 มีข้อบ่งใช้สำหรับลดปวดสำหรับ osteoarthritis และ rheumatoid arthritis มีข้อห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม ดังนั้นควรคำนึงถึงอัตราประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาว่าอันไหนมากกว่ากัน, ใช้ขนาดยาน้อยที่สุดและระยะเวลาการใช้ให้น้อยที่สุด, หลังจากการรักษาได้ผลแล้ว ควรปรับความถี่การให้ยาตามความต้องการของผู้ป่วย

Reference

- Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, et al: A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Ther* 2004; 26(3):399-406
- Product Information: MOBIC(R) oral tablets, suspension, meloxicam oral tablets, suspension. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, Ridgefield, CT, 2008a.
- Prouse PJ, Bevis BJ, Bluhmki E, et al: Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 1996; 18:429-439.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al: A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):563-572.
- Turck D, Busch U, Heinzl G, et al: Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995; 9:270-276.



สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย
126/146 หมู่ 4 ชั้น 5 (อาคาร 10 ชั้น) สถาบันบำราศนราดูร
ข.ติวานนท์ 14 ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทรศัพท์ : 0 2965 9616 โทรสาร : 0 2965 9617
www.hisro.or.th