

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่ม COX-2 inhibitors

อภิรักษ์ วงศ์รัตนชัย^{a,*} และ อิสริย์ โพนอินทร์^b

Cardiovascular Effects of COX-2 Inhibitors

Apiruk Wongruttanachai^{a,*} and Isaree Pon-in^b

^aภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จ.พิษณุโลก 65000

^bร้านอิสริย์เภสัช ต.ท่าตุม อ.ศรีมหาโพธิ จ.ปราจีนบุรี 25140

^aDepartment of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand.

^bIsaree Pharmacy, Thatoom Subdistrict, Srimahaphot District, Prachinburi 25140, Thailand.

*Corresponding author. E-mail address: apirukw@yahoo.com (A. Wongruttanachai)

Received 29 May 2006; accepted 22 December 2006

บทสรุป

บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความปลอดภัยของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ในกลุ่ม COX-2 inhibitors ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลการทบทวน 10 การศึกษา ซึ่งเป็น randomized control trials 7 การศึกษา และการศึกษาแบบอื่นอีก 3 การศึกษา พบว่า ยังมีความขัดแย้งของการศึกษาที่ผ่านมาถึงผลของยากลุ่มดังกล่าวที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้งยังไม่สามารถชี้ชัดได้ว่าผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้เป็นผลเฉพาะของยาแต่ละตัว หรือเป็นผลที่เกิดขึ้นกับยาทุกตัวในกลุ่ม COX-2 inhibitors

คำสำคัญ: ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ยายับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซิจีเนสชนิดที่ 2

Summary

The purpose of this article is to review the cardiovascular safety of anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors. From the review of 10 studies including 7 randomized control trials and 3 studies with other designs, it appears that the data is conflicting. Specific and final conclusions can still not be made whether the adverse cardiovascular events are unique to a certain drug in the class or it is a class-effect of COX-2 inhibitors.

Keywords: NSAIDs; COX-2 inhibitors; Cardiovascular system

บทนำ

ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก เพื่อระงับอาการปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก ซึ่งยาที่มีวางจำหน่ายก่อนหน้านี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase (COX) ทั้งชนิด COX-1 และ COX-2 จึงมีฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจง และส่งผลข้างเคียงก่อให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหาร ดังนั้น จึงได้มีการพัฒนา ยาใหม่ๆ โดยมุ่งหวังในการออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงต่อเอนไซม์ COX-2 เท่านั้น เรียกว่ายากลุ่ม "COX-2 inhibitors" ซึ่งนอกจากจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของยาแล้วยังช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ของยาดั้งเดิม (conventional NSAIDs) อีกด้วย

ยากลุ่ม COX-2 inhibitors ได้เริ่มวางจำหน่ายในท้องตลาดช่วงปี พ.ศ. 2542-2543 โดยยาตัวแรกคือ celecoxib (Celebrex[®]) ตามด้วย rofecoxib (Vioxx[®]) (Drzen, 2005) ซึ่งได้รับการตอบรับเป็นอย่างมาก สังเกตได้จากในช่วงปี พ.ศ. 2543 นั้น มียอดจำหน่ายยาดังกล่าวในประเทศสหรัฐอเมริกาสูงถึง 3,000 ล้านเหรียญสหรัฐ และมีปริมาณใบสั่งยามากกว่า 100 ล้านใบภายในระยะเวลา 12 เดือน (Mukherjee et al., 2001) อย่างไรก็ตาม ในวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2547 บริษัท Merck สมครใจยุติการจำหน่ายยา Vioxx[®] (rofecoxib) ทั่วโลก (ตุลยา และคณะ, 2547) ในวันที่ 9 ธันวาคม พ.ศ. 2547 คณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา สั่งให้บริษัท ผู้ผลิตยา valdecoxib (Bextra[®]) แสดงคำเตือนว่า ผู้ที่ใช้ยานี้อาจเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และอาการทางผิวหนังที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ในวันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2547 สถาบันมะเร็งแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกา ได้หยุดทำการวิจัยที่ใช้ชื่อว่า Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) เนื่องจากกลุ่มที่ใช้ celecoxib เกิดการเสียชีวิตเพราะโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก และล่าสุดเมื่อวันที่ 12 เมษายน พ.ศ. 2548 คณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย ได้แจ้งระงับการจำหน่ายและการใช้ยา valdecoxib (Bextra[®]) (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2548) บทความนี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อทบทวนการศึกษาทางคลินิกของยา กลุ่ม COX-2 inhibitors ว่ามีความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือดเพียงใด เพราะปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มนี้ ไปถึงรุ่นสอง (second generation) ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากขึ้นไปอีก เช่น parecoxib (Dynastat[®]), etoricoxib (Arcoxia[®]) และ lumiracoxib (Prexige[®]) เป็นต้น

การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยา กลุ่ม COX-2 inhibitors

ผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยา กลุ่ม COX-2 inhibitors เริ่มปรากฏในปี พ.ศ. 2543 โดยมีงานวิจัย ทั้งแบบ randomized control trials (RCTs) และงานวิจัยแบบอื่นสนับสนุนผลเสียดังกล่าว ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 1 งานวิจัยชื่อ Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib จะมีอุบัติการณ์เกิด thrombotic cardiovascular events สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา naproxen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 2.38, p = 0.002) (Bombardier et al., 2000) แต่ก็ยังเป็นที่ยกเถียงว่าอุบัติการณ์ที่พบเนื่องมาจากขาดการเปรียบเทียบกับยาหลอก เพราะฤทธิ์ cardioprotective effect ของ naproxen (Bresalier et al., 2005; Drazen, 2005) หรือผลที่แท้จริงจากยา rofecoxib หรือเป็นเหตุการณ์ที่พบโดยบังเอิญ (Farkouh et al., 2004; Drazen, 2005) ต่อมาบริษัท Merck สมครใจยุติการจำหน่ายยา Vioxx[®] (rofecoxib) ทั่วโลก เนื่องจากรายงานผล การศึกษาชื่อ Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) พบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด cardiovascular events เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากใช้ยาไปแล้วเป็นเวลา 18 เดือน (relative risk 1.92, p = 0.008) (Bresalier et al., 2005) ซึ่งสอดคล้อง กับงานวิจัยที่ตีพิมพ์ตามมาชื่อ APC โดยพบความเสี่ยงของการเกิด cardiovascular events ขึ้นกับขนาดของยา celecoxib ที่ได้รับ (hazard ratio 2.3 [400 มิลลิกรัม/วัน] และ 3.4 [800 มิลลิกรัม/วัน] เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก) (Solomon et al., 2005) และงานวิจัยโดย Nussmeier และคณะ (2004) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย coronary artery bypass grafting (CABG) พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา parecoxib ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 วันแล้วตาม ด้วยการรับประทานยา valdecoxib จนครบ 10 วันหลังผ่าตัด CABG เสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด cardiovascular events เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (risk ratio 3.7, p = 0.03)

งานวิจัยแบบอื่นที่สนับสนุนผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดแสดงไว้ในตารางที่ 1 ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาของ Mukherjee และคณะ (2001) ที่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib หรือ celecoxib เสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Levesque และคณะ (2005) ที่พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามขนาดยา rofecoxib ที่ได้รับเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs แต่กลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ไม่พบผลดังกล่าว รวมทั้งการศึกษาของ Kimmel และคณะ (2005) ซึ่งพบว่า การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายสูงกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib โดยเป็นที่น่าสังเกตว่า งานวิจัยที่สนับสนุน ความเกี่ยวข้องกับผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยา กลุ่ม COX-2 inhibitors นั้น มีความเด่นชัดกับยา rofecoxib เป็นอย่างมาก

ตารางที่ 1 การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
การศึกษาแบบ randomized control trials (RCTs)		
1. VIGOR study (Bombardier et al., 2000) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 8,076 ราย ศึกษา 9 เดือน	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ rofecoxib 50 mg O.D. (n=4,047) และกลุ่มใช้ naproxen 500 mg b.i.d (n=4,029)	กลุ่มใช้ rofecoxib เสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular events มากกว่ากลุ่มใช้ naproxen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 2.38, 95%CI=1.39-4.00, p=0.002)
2. APPROVe study (Bresalier et al., 2005) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,586 ราย ศึกษา 3 ปี	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ rofecoxib 25 mg O.D. (n=1,287) และกลุ่มใช้ placebo (n=1,299)	กลุ่มใช้ rofecoxib เสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular events มากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 1.92, p=0.008)
3. APC study (Solomon et al., 2005) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,035 ราย ศึกษา 3 ปี	แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ celecoxib 200 mg b.i.d (n=685) กลุ่มใช้ celecoxib 400 mg b.i.d (n=671) และกลุ่มใช้ placebo (n=679)	ขนาดยา celecoxib ที่สูงขึ้น (200 และ 400 mg) ยิ่งเสี่ยงต่อ cardiovascular events เพิ่มขึ้น (hazard ratio 2.3 และ 3.4, 95%CI=0.9-5.5 และ 1.4-7.8 ตามลำดับ)
4. CABG study (Nussmeier et al., 2004) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,671 ราย ศึกษา 40 วัน	แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ IV parecoxib 3 วัน + valdecoxib 7 วัน (n = 555) กลุ่มใช้ IV placebo 3 วัน + valdecoxib 7 วัน (n = 556) และกลุ่มใช้ IV placebo 3 วัน + placebo 7 วัน (n = 560)	เฉพาะกลุ่มใช้ IV parecoxib + valdecoxib เสี่ยงในการเกิด cardiovascular events มากกว่ากลุ่มใช้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (risk ratio 3.7, 95%CI=1.0-13.5, p=0.03)
การศึกษาอื่นที่ไม่ใช่แบบ RCTs		
1. Systematic review (Mukherjee et al., 2001)		
- สืบค้น MEDLINE งานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษแบบ randomized, double-blind trials ของ COX-2 inhibitors ตั้งแต่ มกราคม 2541 ถึงกุมภาพันธ์ 2544 และ ทบทวนการเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการศึกษาของบริษัทที่ยื่นให้ USFDA (Study 085 และ Study 090)	- Study 085 (n=1,042) และ Study 090 (n=978) ทั้งสองการศึกษาแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ rofecoxib 12.5 mg/d กลุ่มใช้ nabumetone 1,000 mg/d และกลุ่มใช้ placebo	- เกิด cardiovascular events ในกลุ่มใช้ rofecoxib 0.2% (Study 085) และ 1.5% (Study 090) กลุ่มใช้ nabumetone 0.4% (Study 085) และ 0.5% (Study 090) กลุ่มใช้ placebo 0% (Study 085) และ 0.5% (Study 090)
- เปรียบเทียบอัตราการเกิด MI ต่อปี จากการศึกษา VIGOR และ CLASS กับการศึกษาก่อนหน้านี้แบบ meta-analysis	- เปรียบเทียบอัตราการเกิด MI ต่อปี ในกลุ่มใช้ placebo (จากการศึกษาก่อนหน้านี้แบบ meta-analysis) กับกลุ่มใช้ rofecoxib (จากการศึกษา VIGOR) และ กลุ่มใช้ celecoxib (จากการศึกษา CLASS)	- กลุ่มใช้ rofecoxib และ celecoxib จะมีอัตราการเกิด MI ต่อปี สูงกว่ากลุ่มใช้ placebo 0.74% (p=0.04) และ 0.80% (p=0.02) ตามลำดับ
2. Population-based, retrospective cohort study analyzed using a time-matched, nested case-control approach (Levesque et al., 2005)	ผู้สูงอายุ 113,927 คน	ความเสี่ยงในการเกิด MI ฉบับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามขนาดยา rofecoxib ที่ใช้ (ขนาดต่ำคือไม่เกิน 25 mg/d: rate ratio 1.24, 95%CI=1.05-1.46; ขนาดสูงคือเกิน 25 mg/d: rate ratio 1.73, 95%CI=1.09-2.76) เมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ใช้ NSAIDs ส่วนกลุ่มใช้ celecoxib ไม่พบผลดังกล่าว (rate ratio 0.99, 95%CI=0.85-1.16)

ตารางที่ 1 การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
3. Case-control study (Kimmel et al., 2005)	กลุ่มคนไข้ 1,718 คน และกลุ่มควบคุม 6,800 คน	ค่า adjusted odds ratio ของการเกิด MI ในกลุ่มใช้ celecoxib และ rofecoxib เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ NSAIDs เป็น 0.43 (95% CI=0.23-0.79) และ 1.16 (95%CI= 0.70-1.93) ตามลำดับ กลุ่มใช้ rofecoxib มีค่า odds ratio ของการเกิด MI สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มใช้ celecoxib (odds ratio 2.72, 95%CI= 1.24-5.95, p=0.01)

หมายเหตุ.

O.D. หมายถึง ให้อาหารวันละหนึ่งครั้ง; b.i.d หมายถึง ให้อาหารวันละสองครั้ง; IV หมายถึง intravenous route; MI หมายถึง myocardial infarction

การศึกษาที่ไม่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors

งานวิจัยที่ไม่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 2 เริ่มจากงานวิจัยที่ใช้ชื่อว่า Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเกิด cardiovascular events (Silverstein et al., 2000) สอดคล้องกับงานวิจัยชื่อ Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายระหว่างผู้ที่ใช้ยา lumiracoxib เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา naproxen หรือ ibuprofen (Farkouh et al., 2004) โดยผลที่พบนี้อาจเพราะ 1) ความบังเอิญ 2) ไม่มีกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเปรียบเทียบ หรือ 3) ส่วนโมเลกุล phenyl acetic acid ที่อยู่ในสูตรโครงสร้างของยา lumiracoxib (Topol & Falk, 2004) ซึ่งแตกต่างจากสูตรโครงสร้างที่เป็น sulfonamides ของยา celecoxib กับ valdecoxib และ sulfones ของยา rofecoxib กับ etoricoxib ทำให้ยา lumiracoxib ละลายในไขมันต่ำ มีค่าครึ่งชีวิตในเลือดสั้น (3-6 ชั่วโมง) ส่งผลให้ยาสัมผัสทั่วร่างกายน้อย (Farkouh et al., 2004) และงานวิจัยล่าสุดที่ใช้ชื่อว่า Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) program component trials ซึ่งประกอบด้วยการศึกษาแบบ randomized, double-blind trials จำนวน 3 การศึกษา ได้แก่ Etoricoxib vs Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE), EDGE II และ MEDAL (Cannon et al., 2006) ผลการศึกษา EDGE พบว่ายา etoricoxib ไม่ได้มีผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยา diclofenac (Cush, 2005; FDA, 2005a) ส่วน EDGE II ศึกษาในคนไข้ rheumatoid arthritis (RA) 4,086 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (1:1) คือกลุ่มใช้ etoricoxib 90 mg/d และกลุ่มใช้ diclofenac 75 mg b.i.d นานเฉลี่ย 19 เดือน และ MEDAL ศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 23,504 ราย เป็นคนไข้ OA 17,804 ราย และ RA 5,700 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (1:1) คือกลุ่มใช้ etoricoxib (60 หรือ 90 mg/d ในคนไข้ OA, 90 mg/d ในคนไข้ RA) และกลุ่มใช้ diclofenac 75 mg b.i.d นานเฉลี่ย 20 เดือน ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

ความขัดแย้งของงานวิจัยทั้งที่พบและไม่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors อาจเนื่องมาจาก 1) ในช่วงนั้นยังมุ่งเน้นศึกษาถึงผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารมากกว่าผลต่อหัวใจและหลอดเลือด 2) ยาที่นำมาใช้เป็นตัวแทนเปรียบเทียบในกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกัน 3) เป็นความแตกต่างของผลของยา celecoxib และ rofecoxib หรือ 4) เป็นเพราะความแตกต่างของการได้รับหรือไม่ได้รับ aspirin ร่วมด้วย (Levesque et al., 2005) จากสมมุติฐานเดิมที่คิดว่ายาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ทุกตัว ก่อผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือด นำมาสู่สมมุติฐานใหม่ที่ว่ายาในกลุ่ม COX-2 inhibitors แต่ละตัว อาจจะส่งผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดแตกต่างกัน โดยเชื่อว่ายาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดพิษต่อหัวใจและหลอดเลือด อาจเนื่องมาจากการยับยั้งการสร้างเฉพาะ prostacyclin (PGI₂) โดยไม่มีผลต่อการสร้าง thromboxane A₂ ทำให้มีแนวโน้มเพิ่มการทำงานของเกล็ดเลือดและการอักเสบของหลอดเลือด (Kimmel et al., 2005)

ตารางที่ 2 การศึกษาแบบ RCTs ที่ไม่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยากกลุ่ม COX-2 inhibitors

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
1. CLASS study (Silverstein et al., 2000) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 8,059 คน ศึกษา 1 ปี	แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ celecoxib 400 mg b.i.d (n=3,987) กลุ่มใช้ ibuprofen 800 mg t.i.d (n=1,996) และกลุ่มใช้ diclofenac 75 mg t.i.d (n=1,985)	cardiovascular events ทั้ง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ
2. TARGET study (Farkouh et al., 2004) กลุ่มตัวอย่างจำนวน 18,325 คน ศึกษา 1 ปี 3 เดือน	แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มใช้ lumiracoxib 400 mg O.D. (n=9,156) กลุ่มใช้ naproxen 500 mg b.i.d (n=4,754) และกลุ่มใช้ ibuprofen 800 mg t.i.d (n=4,415)	การเกิด MI ทั้ง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ
3. EDGE study (Cannon et al., 2006)	คนใช้ osteoarthritis (OA) 7,111 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (1:1) คือกลุ่มใช้ etoricoxib 90 mg/d และกลุ่มใช้ diclofenac 50 mg t.i.d นานเฉลี่ย 9 เดือน	กลุ่มที่ได้รับ etoricoxib มีความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular events ไม่แตกต่างจาก กลุ่มที่ได้รับ diclofenac โดยมีค่า relative risk เป็น 1.07 และ 95%CI เป็น 0.65-1.74

หมายเหตุ.

O.D. หมายถึง ให้อย่างวันละหนึ่งครั้ง; b.i.d หมายถึง ให้อย่างวันละสองครั้ง; t.i.d หมายถึง ให้อย่างวันละสามครั้ง; MI หมายถึง myocardial infarction

การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยากกลุ่ม conventional (non-selective) NSAIDs

ไม่ใช่เพียงยากกลุ่ม COX-2 inhibitors เท่านั้นที่ถูกพบว่าอาจมีผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด งานวิจัยในระยะหลังเริ่มชี้ให้เห็นว่า conventional NSAIDs เอง ก็มีผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งค่อนข้างสอดคล้องกันทั้ง 7 การศึกษา นับจากการศึกษาของ Hippisley-Cox และคณะ (2005) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา diclofenac, ibuprofen หรือ rofecoxib มีความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาก่อนหน้านี้ 3 ปี ถึงร้อยละ 24-55 และไม่พบหลักฐานสนับสนุนว่ากลุ่มที่กำลังได้รับยา naproxen จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายลงได้ การศึกษาของ Johnsen และคณะ (2005) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib, celecoxib, COX-2 inhibitors อื่นๆ และ non-aspirin NSAIDs มีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา การศึกษาของ Graham และคณะ (2005) พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างรุนแรงในกลุ่มที่มีประวัติได้รับยากกลุ่ม NSAIDs ได้ไม่นาน และกลุ่มที่กำลังได้รับยา naproxen หรือ NSAIDs อื่นๆ (เช่น diclofenac และ indomethacin) มีค่า odds ratio 1.60 [95%CI=0.92-2.79], p=0.09 และ 1.30 [95%CI=1.06-1.59], p=0.01 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีประวัติได้รับยากกลุ่ม NSAIDs นานมาแล้ว และการได้รับ naproxen ไม่ได้ช่วยปกป้องการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างรุนแรงได้ การศึกษาของ Sudbo และคณะ (2005) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา NSAIDs เป็นเวลานาน จะเสี่ยงต่อการตายจากโรคที่สัมพันธ์กับหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้น (hazard ratio 2.06, 95%CI=1.34-3.18, p=0.001) การศึกษาของ Andersohn และคณะ (2006) พบว่ากลุ่มที่กำลังได้รับยา rofecoxib, diclofenac, celecoxib และ etoricoxib เสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันสูงชันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า rate ratio ระหว่าง 1.29-2.09) และจะยิ่งเสี่ยงเพิ่มขึ้นไปอีกหากได้รับยา COX-2 inhibitors ในขนาดยาแต่ละวันสูงขึ้น การศึกษาของ Gislason และคณะ (2006) พบว่ายา rofecoxib หรือ celecoxib ทุกขนาดยาที่ได้รับ และยา ibuprofen, diclofenac และ NSAIDs อื่น ในขนาดสูง จะเพิ่มอัตราการตายในคนไข้ที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน และการศึกษาของ Singh และคณะ (2006) พบว่ายา conventional NSAIDs มีส่วนสัมพันธ์ในการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน โดยเฉพาะยา diclofenac และ ibuprofen แต่ไม่พบความเสี่ยงสำหรับกลุ่มที่ได้รับยา naproxen

ตารางที่ 3 การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม conventional NSAIDs

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
1. Nested case-control analysis (Hippisley-Cox et al., 2005)	กลุ่มคนไข้ 9,218 คน และกลุ่มควบคุม 86,349 คน	ค่า adjusted odds ratio ของการเกิด MI ในกลุ่มใช้ rofecoxib, diclofenac และ ibuprofen เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ยาก่อนหน้านี้ 3 ปี เป็น 1.32 (95%CI=1.09-1.61, p=0.005), 1.55 (95%CI=1.39-1.72, p<0.001) และ 1.24 (95%CI=1.11-1.39, p<0.001) ตามลำดับ
2. Population-based case-control study (Johnsen et al., 2005)	กลุ่มคนไข้ 10,280 คน และกลุ่มควบคุม 102,797 คน	ค่า adjusted relative risks ของการเกิด MI ในกลุ่มกำลังใช้ rofecoxib เป็น 1.80 (95%CI=1.47-2.21), celecoxib 1.25 (95%CI=0.97-1.62), COX-2 inhibitors อื่นๆ 1.45 (95%CI=1.09-1.93), naproxen 1.50 (95%CI=0.99-2.29) และ conventional non-aspirin NSAIDs อื่นๆ 1.68 (95%CI=1.52-1.85) เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ยา
3. Nested case-control study (Graham et al., 2005)	กลุ่มคนไข้ 8,143 คน และกลุ่มควบคุม 31,496 คน	ค่า adjusted odds ratio ของการเกิด acute MI ในกลุ่มกำลังใช้ naproxen เทียบกับกลุ่มเคยใช้ NSAIDs นานมาแล้ว เป็น 1.14 (95%CI=1.00-1.30, p=0.05)
4. Nested case-control study (Sudbo et al., 2005)	กลุ่มคนไข้ 454 คน และกลุ่มควบคุม 454 คน	กลุ่มใช้ naproxen, piroxicam, ketoprofen, indomethacin และ ibuprofen มีค่า hazard ratio (HR) ระหว่าง 1.70-2.86 โดย indomethacin และ ibuprofen จะเสี่ยงต่อการตายจาก cardiovascular disease สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 2.26, 95%CI=1.13-4.52, p=0.02 และ HR 2.86, 95%CI=1.50-5.45, p=0.001 ตามลำดับ) เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ยา หลังทำ multi-covariate analysis พบว่ากลุ่มใช้ NSAIDs ก็ยังเสี่ยงต่อการตายจาก cardiovascular disease สูงขึ้น (HR 2.05, 95%CI=1.33-3.16, p=0.001)
5. Nested case-control study (Andersohn et al., 2006)	กลุ่มคนไข้ 3,643 คน และกลุ่มควบคุม 13,918 คน	ค่า rate ratio ของการเกิด acute MI ในกลุ่มกำลังใช้ etoricoxib เป็น 2.90 (95%CI=1.10-3.97), rofecoxib 1.29 (95%CI=1.02-1.63), celecoxib 1.56 (95%CI=1.22-2.00) และ diclofenac 1.37 (95%CI=1.17-1.59) เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ NSAIDs

ตารางที่ 3 การศึกษาที่พบผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม conventional NSAIDs (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
6. Retrospective cohort (Gislason et al., 2006)	คนไข้ 58,432 คน แบ่งเป็น rofecoxib (3,022 คน) celecoxib (2,489 คน) ibuprofen (10,230 คน) diclofenac (6,172 คน) และ NSAIDs อื่น (7,449 คน)	ค่า hazard ratio ของการตายหลังเกิด acute MI ในกลุ่มใช้ rofecoxib เป็น 2.80 (95%CI=2.41-3.25, p<0.0001) celecoxib 2.57 (95%CI=2.15-3.08, p<0.0001) ibuprofen 1.50 (95%CI=1.36-1.67, p<0.0001) diclofenac 2.40 (95%CI=2.09-2.80, p<0.0001) และ NSAIDs อื่น 1.29 (95%CI=1.16-1.43, p<0.0001) เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ยา และเสี่ยงต่อการตายเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้
7. Meta-analysis (Singh et al., 2006) - สืบค้นฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ที่สำคัญทั้งหมด เช่น Medline, BIDS และ EMBASE ระหว่างมกราคม 2523- มิถุนายน 2548 - ติดต่อผู้เชี่ยวชาญ และทบทวนการอภิปรายเรื่องที่เกี่ยวข้องจาก USFDA และ NICE - สืบค้นรายการอ้างอิงของเอกสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง (hand searching)	13 การศึกษา	- ค่า relative risk (RR) ของการเกิด acute MI ในกลุ่มใช้ NSAIDs เป็น 1.19 (95%CI=1.08-1.31, p=0.0006) เทียบกับกลุ่มไม่ใช้หรือเคยใช้นานแล้ว โดยมีความแตกต่างระหว่างผลการศึกษาสูงมาก - การศึกษา 5 ฉบับพบว่า กลุ่มใช้ diclofenac เสี่ยงต่อการเกิด acute MI สูงกว่ากลุ่มไม่ใช้หรือเคยใช้ NSAIDs นานแล้ว (pooled RR 1.38, 95%CI=1.22-1.57; p<0.00001) ซึ่งพบในกลุ่มใช้ ibuprofen จากการศึกษา 9 ฉบับเช่นกัน (pooled RR 1.11, 95%CI=1.06-1.17, p=0.0001) - ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิด acute MI ในกลุ่มใช้ naproxen (RR 0.99, 95%CI=0.88-1.11, p=0.99) แม้ว่าผลการศึกษาจะแตกต่างกันก็ตาม (8 การศึกษาไม่พบความเสี่ยง แต่ 4 การศึกษาพบความเสี่ยง)

หมายเหตุ.

MI หมายถึง myocardial infarction

คำแนะนำในการใช้ยากกลุ่ม COX-2 inhibitors เพื่อหลีกเลี่ยงหรือลดความเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือด

European Medicines Agency (2005) ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับยากกลุ่ม COX-2 inhibitors ว่าห้ามใช้ในคนไข้โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) ระวังการใช้ในคนไข้กลุ่มเสี่ยงต่อโรคหัวใจ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง (ระดับโคเลสเตอรอลสูง) โรคเบาหวาน และผู้สูบบุหรี่ ส่วนคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดให้ฉลากยากกลุ่มนี้ระบุค่าเตือนว่าอาจก่อให้เกิดผลเสียอย่างรุนแรงต่อหัวใจและหลอดเลือด และห้ามใช้ในคนไข้ที่เพิ่งทำ CABG (FDA, 2005b) นอกจากนี้ทั้งสองหน่วยงานยังสนับสนุนให้บุคลากรทางการแพทย์ใช้ยากกลุ่มนี้ในขนาดต่ำสุดที่ได้ผล และสั้นที่สุดที่จำเป็นอีกด้วย (European Medicines Agency, 2005; FDA, 2005b)

บทสรุป

ยาด้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์กลุ่ม COX-2 inhibitors เป็นยากลุ่มใหม่ที่กำลังได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เพื่อระงับอาการปวด ลดไข้ โรคกระดูก และข้อต่ออักเสบ โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของยาดังกล่าว ผลการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งมีความขัดแย้งถึงความปลอดภัยของยาเหล่านี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น อาจต้องรอการศึกษาแบบ randomized control trials ที่มีการออกแบบการวิจัยเป็นอย่างดีต่อไป เพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับผลของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors อย่างชัดเจน และเพื่อที่จะได้ยืนยันถึงความปลอดภัยของยาในกลุ่มนี้ที่ยังคงหลงเหลืออยู่ในท้องตลาดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- ตุลยา โพธารส, อติยา ทรัพย์สังข์, และ ภาณี ฤทธิเลิศ. (2547). การถอนทะเบียนยา rofecoxib. *สารคลังข้อมูลยา*, 6, 4-7.
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. (2548, เมษายน 12). *COX-2 inhibitor: ระวังการใช้และจำหน่ายยา Bextra® (Valdecoxib)*. สืบค้นข้อมูลเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม พ.ศ. 2548, จาก http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/cox2/cox2_bex_3.pdf
- Andersohn, F., Suissa, S., & Garbe, E. (2006). Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation*, 113, 1950-1957.
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., et al. (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 343, 1520-1528.
- Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K., et al. (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England Journal of Medicine*, 352, 1092-1102.
- Cannon, C. P., Curtis, S. P., Bolognese, J. A., & Laine, L. (2006). Clinical trial design and patient demographics of the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) study program: Cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *American Heart Journal*, 152, 237-245.
- Cush, J. J. (2005). *The safety of COX-2 inhibitors*. Retrieved October 24, 2006, from <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0305COX2.asp>
- Drazen, J. M. (2005). COX-2 inhibitors—a lesson in unexpected problems. *The New England Journal of Medicine*, 352, 1131-1132.
- European Medicines Agency. (2005). *Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors*. Retrieved October 24, 2006, from <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>
- Farkouh, M. E., Kirshner, H., Harrington, R. A., Ruland, S., Verheugt, F. W. A., Schnitzer, T. J., et al. (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET) cardiovascular outcomes: Randomized controlled trial. *Lancet*, 364, 675-684.
- FDA. (2005a). *Etoricoxib: FDA ACM background document*. Retrieved October 24, 2006, from http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2_01_Merck-Etoricoxib.pdf

- FDA. (2005b). *Public health advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. Retrieved October 24, 2006, from <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cox2.htm>
- Gislason, G. H., Jacobsen, S., Rasmussen, J. N., Rasmussen, S., Buch, P., Friberg, J., et al. (2006). Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, *113*, 2906-2913.
- Graham, D. J., Campen, D., Hui, R., Spence, M., Cheetham, C., Levy, G., et al. (2005). Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nested case-control study. *Lancet*, *365*, 475-481.
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2005). Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based nested case-control analysis. *British Medical Journal*, *330*, 1366.
- Johnsen, S. P., Larsson, H., Tarone, R. E., McLaughlin, J. K., Norgard, B., Friis, S., et al. (2005). Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: A population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine*, *165*, 978-984.
- Kimmel, S. E., Berlin, J. A., Reilly, M., Jaskowlak, J., Kishel, L., Chittams, J., et al. (2005). Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine*, *142*, 157-161.
- Levesque, L. E., Brophy, J. M., & Zhang, B. (2005). The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: A population study of elderly adults. *Annals of Internal Medicine*, *142*, 481-489.
- Mukherjee, D., Nissen, S. E., & Topol, E. J. (2001). Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *The Journal of the American Medical Association*, *286*, 954-959.
- Nussmeier, N. A., Whelton, A. A., Brown, M. T., Langford, R. M., Hoelt, A., Parlow, J. L., et al. (2004). Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*, *352*, 1081-1091.
- Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., et al. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, *284*, 1247-1255.
- Singh, G., Wu, O., Langhorne, P., & Madhok, R. (2006). Risk of acute myocardial infarction with non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, *8*, R153.
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P., et al. (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *The New England Journal of Medicine*, *352*, 1071-1080.
- Sudbo, J., Lee, J. J., Lippman, S. M., Mork, J., Sagen, S., Flatner, N., et al. (2005). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: A nested case-control study. *Lancet*, *366*, 1359-1366.
- Topol, E. J., & Falk, G. W. (2004). A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet*, *364*, 639-640.