

## ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ธงชัย ก่อสันดิรัตน์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

---

---

### บทคัดย่อ

ยา Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) สามารถบรรเทาอาการไข้ อาการปวด และการอักเสบในผู้ป่วยโดยลดการสร้างสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น Prostaglandins และการยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ COX แบ่งเป็น 2 isoform คือ constitutional isoform (COX-1) ที่มีบทบาทเกี่ยวกับทางสรีรวิทยาในร่างกาย และ inducible isoform (COX-2) ที่จะมีมากในภาวะอักเสบหรือมีการติดเชื้อเกิดขึ้น ผลการรักษาของยา NSAIDs นั้นมาจากการยับยั้ง COX-2 แต่ยา NSAIDs ก็มีผลยับยั้ง COX-1 เช่นเดียวกัน ยา NSAIDs จึงมีผลต่อภาวะสรีรวิทยาของร่างกายด้วย โดยเฉพาะที่ระบบทางเดินอาหาร ไต การทำงานของเกร็ดเลือด จึงมีการผลิตยาที่มีคุณสมบัติที่เฉพาะเจาะจงกับ COX-2 มากกว่า COX-1 ที่เรียกว่า COX-2 inhibitors อันประกอบด้วย selective และ specific COX-2 inhibitors เพื่อไม่ให้เกิดผลข้างเคียงของ prostaglandins ปกติ ยา COX-2 inhibitors จึงส่งผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร น้อยกว่า traditional NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยา COX-2 inhibitors ยังมีข้อจำกัด เรื่องความปลอดภัยต่อไต และระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงควรเลือกชนิดของยา NSAIDs ที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยในแต่ละรายโดยดูจากโรคประจำตัวผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่นระบบทางเดินอาหาร ไต ระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อให้เกิดผลข้างเคียงกับผู้ป่วยน้อยที่สุด

**คำสำคัญ :** Prostaglandins, cyclooxygenase, ischemic heart disease, stroke

## Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

Thongchai Korsuntirat ✉

Department of Othopaedic, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

---

---

### Abstract

NSAIDs are approved for the relief of acute pain and symptoms of chronic inflammatory conditions such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The mechanism of action of NSAIDs is attributed to the inhibition of cyclooxygenase (COX), an enzyme that convert arachidonic acid to prostaglandins. COX exist in two isoforms, including constitutional COX-1 and inducible COX-2. Inflammatory prostaglandins are primarily derived from COX-2, while prostaglandins formed by COX-1 have in general a more homeostatic role. The anti-inflammatory and analgesic efficacies are thought to be mainly due to inhibition of the inducible COX-2, whereas the adverse effects seem to be caused by inhibition of constitutional COX-1, resulting in the development of COX-2 inhibitors (selective and specific COX-2 inhibitors). All COX-2 inhibitors have comparable efficacy to traditional NSAIDs but provide a slightly better gastrointestinal safety profile. However COX-2 inhibitors carry some potential cardiovascular risks, particularly when taking at high doses for prolonged periods of time. Therefore, the cardiovascular risks and gastrointestinal benefits of COX-2 inhibitors must be carefully weighed before making therapeutic decisions.

**Keywords:** Prostaglandins, cyclooxygenase, ischemic heart disease, stroke

Thongchai Korsuntirat ✉

Department of Othopaedic,

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

62 Moo 7 Ongkharak Nakorn Nayok 26120, Thailand.

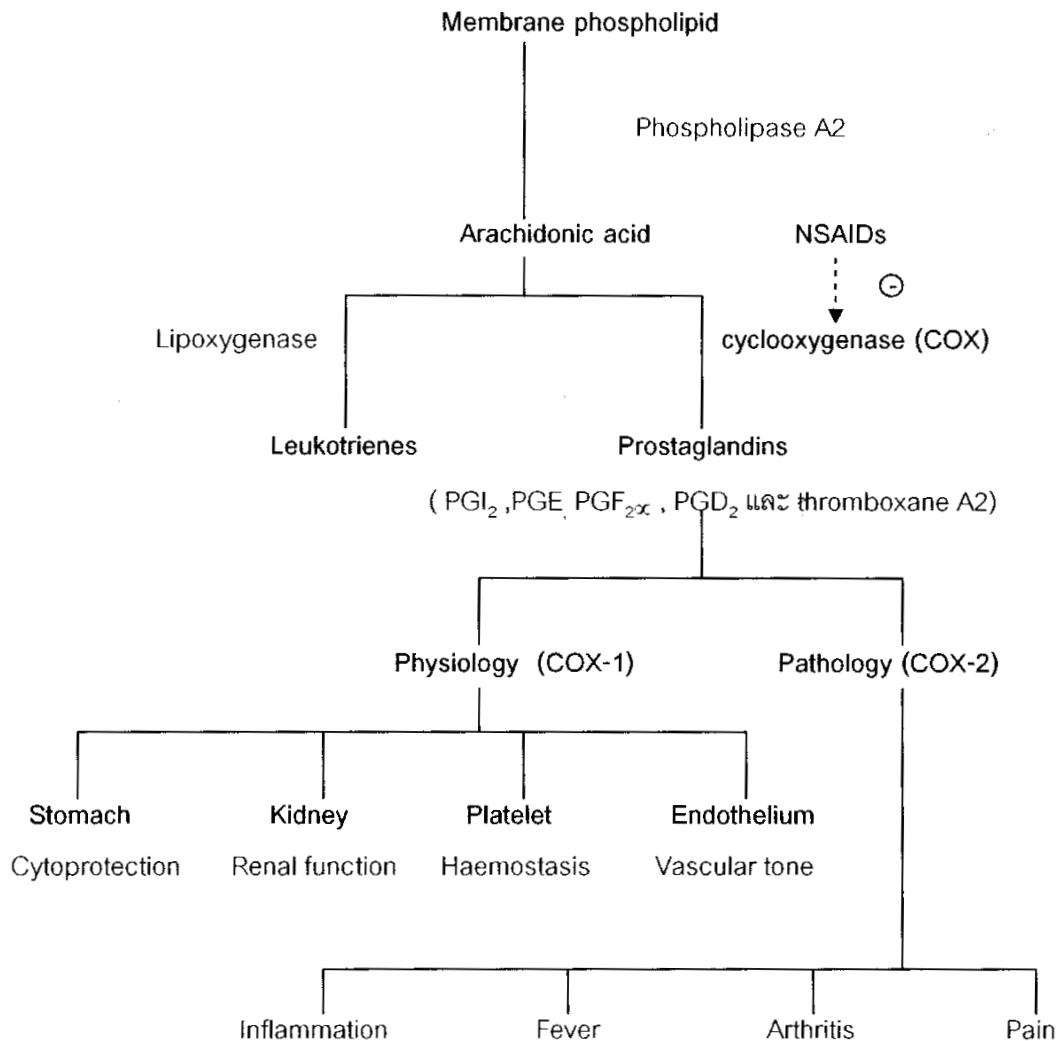
Telephone; 0-37395085 ext 11408

## บทนำ

การอักเสบเป็นขบวนการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งที่จะทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อต่างๆ โดยจะมีการรวม อักเสบ ไข้ เกิดขึ้น เพื่อพยายามขจัดสิ่งที่ก่อให้เกิดอันตรายนั้นออกไป รวมทั้งเพื่อซ่อมแซม เนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย จนอาจมีผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อปกติบริเวณนั้น เกิดเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่นในรายผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ SLE และข้อเสื่อมโดยกระบวนการอักเสบจะมีการหลั่งสารเคมีออกมาหลายชนิด เช่น Prostaglandins (PGs)<sup>1</sup>, Leukotrienes (LTs) และ Interleukin (IL) โดยสารเคมีต่างๆ เหล่านี้จะกระตุ้นเซลล์ประสาทส่วนปลายในบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บและในระบบประสาทส่วนกลางทำให้ร่างกายมีความรู้สึกเจ็บปวดเกิดขึ้น ยา Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) สามารถออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ อาการปวด<sup>2</sup> โดยการลดการสร้างสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ที่เป็นตัวผลิตสารเคมีเหล่านั้นออกมา ทางแพทย์จึงสามารถนำยา NSAIDs มาใช้ เพื่อบรรเทาอาการไข้ ปวด และลดการอักเสบให้กับผู้ป่วย ได้

เอนไซม์ cyclooxygenase<sup>3</sup> หรือ prostaglandins endoperoxide synthetase (PGH synthase)

ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็น PGs ซึ่งมีหลายชนิด เช่น PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> และ thromboxane A<sub>2</sub> เอนไซม์ cyclooxygenase สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ constitutional isoform (COX-1) เป็นเอนไซม์ที่สร้างในสภาวะปกติในร่างกายเพื่อทำหน้าที่ทางสรีรวิทยา และ inducible isoform (COX-2) พบมากในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น macrophages monocytes และ synoviocytes ซึ่งถูกกระตุ้นให้สร้างมากขึ้นเมื่อร่างกายเกิดพยาธิสภาพจากการเพิ่มของ lipopolysaccharides ของแบคทีเรีย cytokines และ growth factor เช่น การอักเสบและการติดเชื้อ ผลการรักษาของยา NSAIDs นั้นมาจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ในขณะที่การใช้ NSAIDs เพื่อผลในการรักษาการอักเสบ จะมีผลกระทบต่อการสร้าง PGs ที่เกี่ยวข้องในภาวะสรีรวิทยาของร่างกายไปด้วย เช่น การรักษาสมดุลของเยื่อผนังกระเพาะอาหาร การควบคุมการไหลเวียนของเลือดที่ไต การควบคุมการแข็งตัวของเลือดที่เกิดจากเกร็ดเลือด (รูปที่ 1) จึงทำให้มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาเกิดขึ้น เช่น การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร การยับยั้งเฉพาะ COX-2 น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาโดยมีผลข้างเคียงน้อยกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร



รูปที่ 1 กระบวนการสังเคราะห์และการทำงานของ Prostaglandins

การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ของยา NSAIDs แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน โดยดูค่าอัตราส่วนของความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการทำงานที่ร้อยละ 50 [50% Inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>)] ของ COX-2 ต่อ COX-1 (IC<sub>50</sub>ratio ของ COX-2 /COX-1) โดยพบว่า NSAIDs ชนิดใดที่มีค่า IC<sub>50</sub>ratio ยิ่งมาก โดยเฉพาะมากกว่า 1 จะมีแนวโน้มจะเกิดอัตรา

เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยามากตามไปด้วย หมายถึง ชนิดยาที่จะใช้ในการยับยั้ง COX-2 เพื่อให้ได้ผลการรักษา จะต้องยับยั้ง COX-1 ไปด้วย โดยมีความรู้พื้นฐานที่ว่า การสังเคราะห์ prostaglandins จาก arachidonic acid จะเกิดขึ้นบริเวณ active site ที่ main channel ของ COX<sup>4-5</sup> โดยกรด arachidonic จะผ่านเข้ามาทาง main channel จับกับ active site แล้วจึงมีการ

เปลี่ยนกรด arachidonic ไปเป็น prostaglandins แต่ละชนิด หลังจาก NSAIDs เข้า main channel ส่วน carboxylic acid group ของ NSAIDs จะจับกับกรดอะมิโนที่จำเพาะของ COX-1 และ COX-2 การจับที่ตำแหน่งดังกล่าว จะสกัดกั้นไม่ให้ กรด arachidonic เข้าถึงบริเวณ active site ที่เป็นบริเวณที่ออกฤทธิ์ของเอนไซม์ COX และลดการสร้างของ prostaglandins ลง เนื่องจาก main channel ของ COX-1 จะมีขนาดเล็กกว่า COX-2 และนอกจากนี้ main channel ของ COX-2 จะมีกระเปาะยื่นออกมา เรียกว่า pocket site ดังนั้นในกรณีที่ยา NSAIDs ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า ความกว้างของ main channel ของ COX-1 แต่เล็กกว่าความกว้างของ main channel ของ COX-2 ยา NSAIDs จึงเข้าไปได้และจะไปจับกับ active site ของ COX-2 ไม่ให้ COX-2 ทำงานจึงลดการสร้าง pathologic prostaglandins หรือ inflammatory prostaglandins ลงแต่ไม่ลดการสร้างของ physiologic prostaglandins หรือกรณีที่ 2 ตัวยา NSAIDs ที่มี side chain ที่จำเพาะกับ pocket site ของ main channel ของ COX-2<sup>6</sup> แต่ไม่มีใน COX-1 ยา NSAIDs จึงสามารถเข้าไปจับกับ pocket site ของ COX-2 และยับยั้งการผ่านของกรด arachidonic ไม่ให้เข้าถึง active site ของ COX-2 ในขณะที่กรด arachidonic จะยังสามารถเข้าถึง active site ของ COX-1 ได้ จึงไม่เกิด prostaglandins จาก COX-2 (inflammatory prostaglandins) แต่ยังคงสังเคราะห์ physiologic prostaglandins ได้ ยา NSAIDs ที่มีคุณสมบัติดังกล่าวทั้ง 2 กรณีนี้ เรียกว่า COX-2 inhibitors เช่น celecoxib, rofecoxib, valdecoxib,

parecoxib, etoricoxib และ lumiracoxib<sup>7</sup> ซึ่งมีทั้ง selective และ specific COX-2 inhibitors โดยยาเหล่านี้สามารถลดการทำงานของ Inducible isoform (COX-2) แต่ไม่รบกวนการทำงานของ Constitutional isoform (COX-1) จึงลดการสังเคราะห์ inflammatory prostaglandins แต่ไม่ลดการสังเคราะห์ physiologic prostaglandins

ยา NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่ช่วยลดการอักเสบโดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีสัมพันธ์กับยา aspirin สามารถแบ่งเป็นกลุ่มได้ 3 วิธี<sup>16,17</sup> คือ วิธีที่ 1 แบ่งตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี วิธีที่ 2 แบ่งตามค่าครึ่งชีวิต (half life) ของยา และวิธีที่ 3 แบ่งตามความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2

1. แบ่งตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี (chemical classification)

1.1 Acidic group

1.1.1 Carboxylic acids ประกอบด้วยยาในกลุ่ม

- salicylic acids เช่น aspirin
- indole เช่น sulindac, indomethacin
- heteroaryl acetic acids เช่น diclofenac
- arylpropionic acid เช่น ibuprofen, naproxen
- anthranilic acid เช่น mefenamic acid

1.1.2 Enolic acids เช่น piroxicam, meloxicam

1.1.3 Sulfone group เช่น nimesulide

1.2 Nonacidic group

1.2.1 Neutral compound เช่น praquazone

1.2.2 Basic agent เช่น benzy-  
lamine

1.2.3 Alkalones เช่น nabu-  
metone

1.3 Coxib group ได้แก่ celecoxib,  
rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib

2. แบ่งตามค่าครึ่งชีวิต (half life) ของยา

2.1 Short duration of action (half  
life น้อยกว่า 8 ชั่วโมง) ให้ใช้ยาวันละ 3-4 ครั้ง  
เช่น ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, indome-  
thacin

2.2 Moderate duration of action  
(half life ระหว่าง 8 - 24 ชั่วโมง) ให้ใช้ยาวันละ  
2 ครั้ง เช่น naproxen, nimesulide, celecoxib,  
rofecoxib

2.3 Long duration of action (half  
life มากกว่า 24 ชั่วโมง) จึงสามารถให้ยาวันละ  
1 ครั้งได้ เช่น piroxicam, meloxicam และ  
etoricoxib

3. แบ่งตามความสามารถในการยับยั้ง  
เอนไซม์ COX แต่ละชนิด<sup>8</sup>

3.1 Traditional NSAIDs จะมี IC<sub>50</sub> ratio  
ของ COX-2/COX-1 มากกว่า 1 เช่น aspirin,  
ibuprofen, ketoprofen, diclofenac และ indome-  
thacin

3.2 Selective COX-2 inhibitors จะ  
มี IC<sub>50</sub> ratio ของ COX-2/COX-1 อยู่ระหว่าง  
0.01-1 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam และ nimesulide

3.3 Specific COX-2 inhibitors จะมี  
IC<sub>50</sub> ratio ของ COX-2/COX-1 น้อยกว่า 0.01

ได้แก่ celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib,  
etoricoxib และ lumiracoxib

### เภสัชจลนศาสตร์<sup>9,10</sup>

NSAIDs มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนๆ (weak  
organic acids) มีค่า pH ระหว่าง 3-5 ละลาย  
ในไขมันได้ดี ถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารและ  
ลำไส้เล็กส่วนต้น ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมยา  
คือ ความสามารถในการแตกตัวของยา gastric  
emptying time และ pH ของกระเพาะอาหาร NSAIDs  
มีค่าครึ่งชีวิต ไม่เท่ากัน ยาส่วนใหญ่ถูกทำลาย  
(metabolized) ที่ตับและถูกขับทางไต มียาจำนวน  
น้อยมากขับที่ไตโดยที่ยาไม่ได้เปลี่ยนรูป ซึ่งอาจก่อ  
ให้เกิดปัญหาต่อไตได้

### การใช้ยา NSAIDs ในทางคลินิก

NSAIDs ทุกตัวเป็นยาที่ช่วยลดอาการปวด  
ใช้ (analgesic effect) และลดการอักเสบ (anti-  
inflammatory effect) ทั้งในชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง  
จึงสามารถนำมาใช้ในทางการแพทย์ได้ เช่น

1. Rheumatic disease เช่น ผู้ป่วยโรค  
รูมาตอยด์ โรคเก๊าท์และข้อเสื่อม

2. Non - rheumatic cause เช่น การปวด  
ประจำเดือน การใช้ยาเพื่อปิด persistent ductus  
arteriosus ลดอาการไข้สูง และลดอาการปวดใน  
ผู้ป่วยที่เป็นนิ่วในท่อไต

### ผลข้างเคียงของยา NSAIDs

#### 1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs มีอาการ  
ข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการของระบบ

ทางเดินอาหาร โดยพบว่าประมาณร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วยที่ใช้ traditional NSAIDs จะมี dyspepsia<sup>11</sup> เกิดขึ้น โดยอาจจะไม่มีรอยโรคหรืออาจเกิดเป็น acute gastric mucosal lesion ขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา traditional NSAIDs ติดต่อกันนานมากกว่า 4 สัปดาห์ขึ้นไป จะมีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะได้ประมาณร้อยละ 15-30 นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ด้วย (dose-related) กลไกการเกิดอาการข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารเกิดได้จาก 3 สาเหตุ

1. Direct topical injury<sup>12</sup> เนื่องจาก NSAIDs ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนๆ

2. Cyclooxygenase inhibition<sup>13</sup> โดย NSAIDs มีผลทำให้มีการลดลงของ Prostaglandins จากการยับยั้งการทำงานของ COX-1 ทำให้มีการลดลงของการหลั่ง mucus และ bicarbonate ลดความสามารถในการต้านกรดของชั้น mucus gel ที่บริเวณ preepithelial ลดการสร้าง mucosal cell ที่บริเวณ epithelial มีการลดลงของ vascular blood flow และมีการเพิ่มของ free oxygen radical formation ที่บริเวณ postepithelial

3. ลดการทำงานของเกร็ดเลือดทำให้การแข็งตัวของเลือดบกพร่องเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

NSAIDs ทุกชนิดรวมถึงยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitors หรือ coxibs สามารถทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ แต่ยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitors จะมีโอกาสเกิดแผลและภาวะ

แทรกซ้อนจากแผลในกระเพาะอาหารน้อยกว่ายาในกลุ่ม traditional NSAIDs<sup>14-16</sup> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ traditional NSAIDs แล้วเกิดแผลขึ้นนั้น จะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นจากแผล เช่น เลือดออก หรือแผลทะลุได้ร้อยละ 1-2

บริเวณที่จะเกิดผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหารที่พบได้จากการใช้ traditional NSAIDs คือ ที่บริเวณกระเพาะอาหารพบว่า traditional NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะได้ 4 เท่า ปัจจัยเสี่ยงประการหนึ่งของการเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะ เช่น การใช้ traditional NSAIDs ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด และการใช้ traditional NSAIDs ร่วมกับ aspirin

สิ่งสำคัญที่สุดในการป้องกันการเกิดผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs คือ

1. ควรเลือกใช้น้ำนี้เฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็น

2. ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด NSAIDs - associated GI complication โดยมีปัจจัยเสี่ยงได้แก่

1. อายุมากกว่า 60 ปี

2. มีประวัติเป็นแผลหรือโรคแทรกซ้อนจากแผลในกระเพาะอาหาร

3. มีการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids

4. มีการใช้ยา NSAIDs ในขนาดสูง หรือมีการใช้ยา NSAIDs ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด

5. มีการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับยากลุ่ม anticoagulants หรือ aspirin

6. มีโรคประจำตัวร่วมด้วยเช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคตับ หรือโรคไต

7. มีการติดเชื้อ Helicobacter pylori

โดยพบว่าการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับยา aspirin จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด NSAIDs - associated GI complication ได้ถึง 9 เท่า การใช้ยา traditional NSAIDs ในขนาดสูงจะเพิ่มความเสี่ยง 7 เท่า การใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ anticoagulants หรือ corticosteroids จะเพิ่มความเสี่ยง 6.4 และ 2.2 เท่า ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 5.6 เท่า

ถ้าผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิด NSAIDs - associated GI complications สามารถพิจารณาให้ยา traditional NSAIDs ได้โดยไม่จำเป็นต้องมียาป้องกันหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด NSAIDs - associated GI complications จะมีแนวทางการป้องกัน คือ พิจารณาใช้ traditional NSAIDs ร่วมกับ gastroprotective agents เช่น proton pump inhibitors (PPIs) หรือพิจารณาใช้ยาที่เพิ่มปริมาณ prostaglandins ในทางเดินอาหาร เช่น rebamipide ซึ่งเป็นยาที่มีผลเพิ่ม endogenous prostaglandins, เพิ่มการผลิตสาร mucus ลดปริมาณ free radicals และการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร หรืออาจพิจารณาใช้ยา specific COX-2 inhibitors เพียงชนิดเดียว และไม่จำเป็นต้องให้ gastroprotective agents ร่วมด้วย

ปัจจุบันยังพบว่า traditional NSAIDs ยังทำให้เกิดอันตรายต่อระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง

ด้วย พบว่าการใช้ traditional NSAIDs สามารถทำให้เกิดแผล ภาวะเลือดออกและการตีบตันของลำไส้เล็กได้ และการใช้ gastroprotective agents เช่น proton pump inhibitor (PPI) ไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับระบบทางเดินอาหารส่วนล่างได้ การใช้ specific COX-2 inhibitors มีอุบัติการณ์ของปัญหาในทางเดินอาหารส่วนล่างน้อยกว่าการใช้ NSAIDs ร่วมกับ PPI<sup>17-19</sup> แต่ก็ยังคงพบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา COX-2 inhibitors จึงจัดว่า COX-2 inhibitors เป็นยาที่มีปัญหาต่อระบบทางเดินอาหารทั้งหมดน้อยกว่าการใช้ traditional NSAIDs ร่วมกับ PPI แต่อย่างไรก็ตาม specific COX-2 inhibitors ยังมีข้อจำกัดในเรื่องความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นในการเลือกให้ยา traditional NSAIDs หรือ specific COX-2 inhibitors ให้แก่ผู้ป่วยจึงต้องพิจารณาร่วมกันระหว่างความเสี่ยงของระบบทางเดินอาหารกับระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยได้มีคำแนะนำในการเลือกให้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ไว้ ดังนี้

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา aspirin และมีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยเช่น ผู้ป่วยอายุน้อย, ไม่มีประวัติเป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร พิจารณาเลือกให้ traditional NSAIDs ชนิดใดก็ได้

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา aspirin และมีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารปานกลางเช่นผู้ป่วยสูงอายุ มีประวัติเป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร ใช้ยาร่วมกับยาในกลุ่มสเตียรอยด์ พิจารณาเลือกให้ traditional NSAIDs ร่วมกับ PPI



หรืออาจเลือกใช้ specific COX-2 inhibitors เพียงชนิดเดียวได้

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา aspirin และมีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารสูง เช่นมีภาวะเลือดออกหรือเป็นแผลทะลุในทางเดินอาหาร พิจารณาเลือกใช้ specific COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPI

- ผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา aspirin (ถือว่ามีภาวะเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารและต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด) ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารปานกลาง พิจารณาให้ traditional NSAIDs ร่วมกับ PPI หรืออาจเลือกใช้ specific COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPI<sup>20</sup> เนื่องจากการใช้ยา COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPI จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะได้ดีกว่าการใช้ COX-2 inhibitors เพียงอย่างเดียว และความสามารถในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของ COX-2 inhibitors จะสูญเสียไปเมื่อทานคู่กับ aspirin

- ผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา aspirin และมีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารสูง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs รวมถึง specific COX-2 inhibitors ด้วย ยกเว้นในกรณีจำเป็นต้องใช้ให้พิจารณาเป็น low - dose specific COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPI

- ผู้ที่มีภาวะเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงได้แก่ผู้ที่มีเส้นเลือดหัวใจตีบ (IHD) หรือเส้นเลือดสมองตีบ (Stroke) ไม่ควรใช้ NSAIDs และ specific COX-2 inhibitors แนะนำให้ใช้ acetaminophen หรือ opioids แทน

## 2. ผลต่อดับ

NSAIDs ทุกตัวมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เนื้อเยื่อของตับและอาจทำให้เกิด cholestasis ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา diclofenac sulindac nimesulide และ lumiracoxib ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการแต่จะมีค่าเอนไซม์ของตับสูงขึ้นและเมื่อหยุดยาหรือลดขนาดยาลง ค่าเอนไซม์ของตับจะกลับมาสู่ปกติ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ NSAIDs มีผลต่อดับเพิ่มขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก มีประวัติตับอักเสบ โรคพิษสุราเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ใช้ยา NSAIDs ในขนาดสูงมากใช้ระยะเวลานาน ควรติดตามค่าเอนไซม์ของตับ ทุก 6 สัปดาห์ หลังรับยา NSAIDs

## 3. ผลต่อไต

PGI<sub>2</sub> และ PGE<sub>2</sub> ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเอนไซม์ COX-1 ที่ไตมีหน้าที่ขยายหลอดเลือดที่ไตควบคุม renal blood flow, renal perfusion และ glomerular filtration rate เพิ่มการขับน้ำและเกลือโซเดียมออกจากร่างกาย เนื่องจาก NSAIDs จะลดการสร้าง PGI<sub>2</sub> และ PGE<sub>2</sub> จากการยับยั้งการทำงานของ COX-1 ในไตจึงทำให้เกิดการบวมจากการคั่งของน้ำและเกลือโซเดียม เพิ่มระดับ creatinine และโปแตสเซียมในเลือด, อาจทำให้เกิด papillary necrosis, interstitial nephritis และ proteinuria จนถึงขั้นไตวายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยขาดน้ำหรือเป็นโรคไตอยู่เดิม (renal parenchyma disease) กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น congestive heart failure, cirrhosis, hypotension, hypovolemia และผู้ป่วยที่ได้รับยา ACE inhibitor

#### 4. ผลต่อระบบประสาท

อาจเกิดภาวะ aseptic meningitis จากการ  
ใช้ยา indomethacin ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดและ  
เวียนศีรษะ มึนงง ซึมเศร้า ประสาทหลอน และ  
อาจพบได้บ้างจากการใช้ยา ibuprofen และ  
naproxen

#### 5. ผลต่อระบบเกร็ดเลือด

NSAIDs สามารถยับยั้งการทำงานของ  
เกร็ดเลือด ได้โดยสกัดกั้นการสร้าง thromboxane  
A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) จึงอาจทำให้เกิดเลือดออกในทางเดิน  
อาหารหรือเลือดออกมากขณะได้รับการผ่าตัด  
ผู้ป่วยที่จะทำการผ่าตัด ควรหยุดยา aspirin อย่าง  
น้อย 1 สัปดาห์ เนื่องจากเป็น irreversible  
antiplatelet และสำหรับยา NSAIDs อื่นควรหยุด  
ยาประมาณ 3-5 half life ของยาก่อนการผ่าตัด  
และถ้าจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs ควรเลือกใช้  
selective หรือ specific COX-2 inhibitors ในกรณี  
ฉุกเฉินที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ให้ทำ  
การผ่าตัดได้แต่ต้องเตรียมเกร็ดเลือดให้พร้อม

#### 6. ผลต่อความดันโลหิต

ยา NSAIDs มีผลทำให้ผู้ป่วยมีความดัน  
โลหิตเพิ่มขึ้นได้เนื่องจากยา NSAIDs ลดการ  
สังเคราะห์ PGI<sub>2</sub> ในไตซึ่งมีหน้าที่ในการขับเกลือ  
โซเดียมและน้ำ นอกจากนี้ยา NSAIDs ยังลด  
ประสิทธิภาพของยาในการลดความดันลงโดยจะ  
มีผลต่อยาลดความดันในกลุ่ม ACE inhibitor  
มากกว่า beta-blocker และ calcium antagonist

#### 7. Adverse drug reaction

ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ทกชนิดมีโอกาส  
เกิด urticaria, angioedema, rhinitis, asthma หรือ

anaphylaxis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มี  
ประวัติ urticaria, asthma<sup>21</sup> อยู่ก่อน ยา traditional  
NSAIDs จะยับยั้งการสร้าง physiologic prostag-  
landins เช่น PGE<sub>2</sub> อันเนื่องมาจากการยับยั้งการ  
ทำงานของ COX-1 ของยา NSAIDs แต่จะมีการ  
เพิ่มการสร้างของ leukotrienes แทนซึ่งเป็นกลไก  
หลักของการเกิด asthma ในผู้ป่วยที่ได้รับยา  
aspirin<sup>22</sup> ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors จะยับยั้งการ  
ทำงานเฉพาะ COX-2 จึงพอจะสามารถให้ยา  
COX-2 inhibitors กับผู้ป่วยที่มีภาวะ NSAIDs-  
sensitive<sup>23</sup> ได้ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา  
sulfonamide ซึ่งควรหลีกเลี่ยงในการใช้ยา  
nimesulide, celecoxib, etoricoxib และ parecoxib

#### Selective และ Specific COX-2 inhibitors

COX-2 inhibitors สามารถช่วยลดอาการ  
ปวดในระยะเฉียบพลัน เช่น ในผู้ป่วยที่มีอาการปวด  
ประจำเดือน ผู้ป่วยหลังรับการผ่าตัดฟัน ผู้ป่วย  
หลังรับการผ่าตัดกระดูกและข้อ และผู้ป่วยที่มี  
อาการปวดเรื้อรัง เช่น ในผู้ป่วยข้อเสื่อมรูมาตอยด์  
นอกจากนี้ COX-2 inhibitors บางตัว เช่น celecoxib  
ยังสามารถช่วยลดจำนวนและขนาดของ colorectal  
และ duodenal polyps ในผู้ป่วยที่เป็น familial  
adenomatous polyposis<sup>24</sup> ลงได้นอกจากนั้นยัง  
พบว่า celecoxib ยังสามารถช่วยป้องกันและลด  
อัตราการเกิดมะเร็งปอด<sup>25</sup> และมะเร็งเต้านม<sup>26</sup> ได้

COX-2 inhibitors มีประสิทธิภาพในการ  
ลดอาการปวดได้เท่าเทียมกันกับกลุ่ม traditional  
NSAIDs celecoxib 400 มิลลิกรัมต่อวัน มี  
ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดได้เท่ากับ

naproxen 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>27</sup>, ibuprofen 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>28,29</sup> และ diclofenac 100 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วน etoricoxib 120 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่เป็นข้อเสื่อมและรูมาตอยด์ ได้เท่ากับ naproxen 1,100 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>30</sup>

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น อายุมาก ใช้น้ำยาในขนาดสูง ใช้น้ำยา NSAIDs มากกว่า 1 ชนิด ใช้น้ำยาเป็นเวลานาน ใช้น้ำยากับยา steroids หรือ anticoagulants มีการติดเชื้อ H. pylori แต่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำ สามารถใช้น้ำยา COX-2 inhibitors เดี่ยวๆ แทนการใช้ NSAID ร่วมกับ PPIs ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีการแนะนำให้ใช้น้ำยา COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPIs ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกนอกจากแผลในกระเพาะอาหาร หรือเป็นผลทะลุในทางเดินอาหารสูง เช่น ผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม COX-2 inhibitors เป็นเวลานาน หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น อายุ > 60 ปี รับประทานยา warfarin หรือ steroids หรือ aspirin (ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจะสูญเสียไปเมื่อนาน COX-2 inhibitors คู่กับ aspirin<sup>15,31</sup>) ในส่วนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น ischemic heart disease หรือ stroke มาก่อน ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors

ยาทุกตัวในกลุ่ม COX-2 inhibitors จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เช่น myocardial infarction, unstable angina และ cerebrovascular disorder (stroke)<sup>32,33</sup> ได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เนื่องจาก COX-2 inhibitors จะยับยั้งเฉพาะ COX-2 แต่ไม่มีผลต่อ COX-1 อาจทำให้เกิดความไม่สมดุล เนื่องจากจะยับยั้งเฉพาะ vascular prostaglandin synthesis โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PGI<sub>2</sub> ที่มีหน้าที่ขยายหลอดเลือดและลดการจับตัวของเกร็ดเลือด ในขณะที่ไม่ได้มีฤทธิ์ยับยั้ง thromboxane synthesis จึงมีการเพิ่มของ TXA<sub>2</sub><sup>34,35</sup> ที่มีบทบาทเรื่องการหดตัวของเส้นเลือด การหนาตัวของกล้ามเนื้อเรียบในเส้นเลือด และการจับตัวของเกร็ดเลือด จึงอาจจะกระตุ้นให้เกิด prothrombotic state และนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน (thrombosis) ในขณะที่ traditional NSAIDs จะลดการสร้าง PGI<sub>2</sub> และ TXA<sub>2</sub> ได้ใกล้เคียงกัน rofecoxib และ valdecoxib เพิ่มโอกาสการเกิดการอุดตันในระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า placebo จึงต้องถูกถอนออกจากตลาดไป ยา celecoxib มีอุบัติการณ์การเกิดผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดใกล้เคียงกับ traditional NSAIDs (ibuprofen และ diclofenac) ยา celecoxib ที่มีขนาดต่ำจะเพิ่มอัตราการเกิดอุบัติการณ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด 2.3 เท่า ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ขนาดสูงจะมีโอกาสเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มเป็น 3.4 เท่า<sup>36</sup> เมื่อเทียบกับ placebo จะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib แปรผันตามปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่นเดียวกับกับยา etoricoxib ที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างจาก

ยา traditional NSAIDs (diclofenac)<sup>37</sup> อย่างไรก็ตาม ตัวยา diclofenac ยังคงเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับยา naproxen<sup>38</sup> ดังนั้นยา celecoxib และ etoricoxib จึงมีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าเมื่อเทียบกับยา naproxen และผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา COX-2 inhibitors นอกจากนั้น COX-2 inhibitors ทุกปริมาณยาที่ได้รับและยา traditional NSAIDs ในขนาดสูงจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดมาก่อน<sup>39</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลางถึงระดับสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติ ischemic heart disease หรือ stroke ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยา COX-2 inhibitors แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำพบว่ายา COX-2 inhibitors มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือดหัวใจได้ไม่แตกต่างจาก traditional NSAIDs ซึ่งหากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบและต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดภายหลังได้รับยา

COX-2 inhibitors ทุกตัวมีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อการทำงานของไต โดย COX-2 inhibitors มีผลทำให้การขับของเกลือโซเดียมลดลงและส่งผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น<sup>40,41</sup> โดยความรุนแรงของอาการข้างเคียงต่อไตพบได้ตั้งแต่มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine, peripheral edema, hyperkalemia, hypertension, renal dysfunction และ papillary necrosis<sup>40</sup> COX-2 inhibitors ทั้ง celecoxib และ etoricoxib ล้วนมี

ผลต่อการทำงานของไตไม่แตกต่างกับ traditional NSAIDs เช่น ยา naproxen, indomethacin โดยดูจากค่า urinary sodium excretion, creatinine clearance, blood pressure และ proteinuria เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม traditional NSAIDs ระดับการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตจะเป็น dose-related กล่าวคือ หากใช้ยาในขนาดสูงก็จะพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้มากขึ้น แนะนำให้ทำการติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยใน 2 สัปดาห์ หลังจากได้รับการรักษาด้วยยานี้และต้องติดตามอย่างต่อเนื่องต่อไป

อาการไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของตับจากการใช้ยา COX-2 inhibitors จะพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase<sup>42</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib ทุกวันในระยะเวลา 1 ปี ได้ 1.0 – 2.1% ยาที่มีรายงานการเกิดภาวะตับอักเสบได้มาก คือ lumiracoxib จนต้องมีการถอนยานี้ออกจากตลาด และควรระมัดระวังในการใช้ยา nimesulide ในผู้ป่วยด้วย ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีหลักฐานของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยานี้ในประเทศไทยก็ตาม ในผู้ป่วยที่ใช้ traditional NSAIDs หรือ COX-2 inhibitors ในระยะยาวควรได้รับการตรวจค่าเอนไซม์ของตับเป็นระยะทุก 6 สัปดาห์

เช่นเดียวกับ sulfonamide ยา celecoxib และ valdecoxib ที่มี sulfonamide และยา rofecoxib และ etoricoxib ที่มี sulfone เป็นส่วนประกอบในโครงสร้างทางเคมี จึงอาจเกิดผลข้างเคียงขึ้นเนื่องจากการแพ้ยาเกิดขึ้นได้ เช่น ผื่นแพ้ลมพิษ, photoallergic dermatitis, exfoliative dermatitis,

Steven Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis,<sup>43,44</sup> anaphylaxis และ angioedema<sup>45,46</sup> ได้โดยอาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยา sulfonamide มาก่อน

### NSAIDs ใน Pre-emptive analgesia เพื่อลดอาการปวดหลังผ่าตัด

ในการควบคุมอาการปวดสำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด จะให้หลักการของ multimodal analgesia ซึ่งจะช่วยทำให้ได้ผลในการระงับปวดดีขึ้น และใช้ยาแก้ปวด morphine ลดลงอาการข้างเคียงจากยา morphine ก็ลดลงด้วยเช่นกัน โดยใช้ parecoxib 20-40 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดทุก 12 ชั่วโมง และให้ต่อเนื่องเป็นจำนวนทั้งหมด 3 ครั้ง โดยครั้งแรกจะให้เมื่อมีการเย็บปิดผิวหนัง หลังจากนั้น จึงเปลี่ยนเป็นการให้ยาโดยการรับประทานในกลุ่ม COX-2 inhibitors พบว่าสามารถลดปริมาณและอาการข้างเคียงของยา morphine ลงได้ โดยที่ค่าความดัน systolic และค่า diastolic ไม่ได้เพิ่มขึ้นมากนัก ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ BUN และ Cr นั้นพบว่าทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา parecoxib และไม่ได้รับยา parecoxib จะมีการเพิ่มขึ้นของ BUN และ Cr ใกล้เคียงกันและมีการเพิ่มขึ้นในช่วงสั้นๆ เท่านั้น

### สรุป

ยา NSAIDs สามารถช่วยลดอาการปวดและการอักเสบได้ดีแต่มีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ตับ ไต ระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหารจึงควรเลือกใช้ selective หรือ specific COX-2

inhibitors ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารปานกลางหรือสูง แต่อย่างไรก็ตาม COX-2 inhibitors ยังมีข้อจำกัดเรื่องความปลอดภัยต่อดับ และ ระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงไม่ควรให้ COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็น ischemic heart disease และ cerebrovascular disorder (stroke) แนวทางการปฏิบัติที่ดี คือ ควรเลือกใช้ยาที่มีผลข้างเคียงน้อยที่สุดเหมาะกับโรคประจำตัวของผู้ป่วยและปัจจัยเสี่ยงมากที่สุดโดยให้ขนาดที่ต่ำที่สุด และระยะเวลาในการใช้ยาสั้นที่สุดและคอยติดตามค่าความดันโลหิต และผลกระทบท่อไตและตับของผู้ป่วยเป็นระยะ

### เอกสารอ้างอิง

1. Bergstrom S, Samuelsson B. The prostaglandins. Endeavour 1968;27:109-13.
2. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. Stroke 1990;21Suppl 12:412-23.
3. Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S, et al. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. J Biol Chem 1976;251:2629-36.
4. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. Nature 1996;384:644-8.
5. Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, et al. A single amino acid difference

- between cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem* 1996;271:15810-4.
6. Karemer SA, Meade EA, Dewitt DL . Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 1992; 293:391-400.
  7. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82:85-94.
  8. Akarasereenont P. COX-2 inhibitor: A new concept of NSAIDs therapy. *Clinic* 2000; 16:275-84.
  9. Verbeeck RK. Pathophysiologic factors affecting the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl* 1988;17:44-57.
  10. Davis P. Therapeutic options in the selection of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: a review. *J Rheumatol* 1987;14:94-7.
  11. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-99.
  12. Schoen RT, Vender RJ. Mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced gastric damage. *Am J Med* 1989;86:449-58.
  13. Soll AH, Weistein WM, Kurata J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers disease. *Ann Intern Med* 1991;114:307-19.
  14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-28.
  15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long - term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
  16. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:818-28.
  17. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-67.

18. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.
19. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-22.
20. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomized trial. *Lancet* 2007;369:1621-26.
21. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771-75.
22. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
23. Quarantino D, Romano A, Papa G, et al. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:47-50.
24. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50:857-60.
25. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduced risk of human lung cancer by selective cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of a case control study. *Int J Biol Sci* 2007;3:328-34.
26. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006;6:27.
27. Bertin P, Behier JM, Leroux JL, et al. Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain. *J Int Med Res* 2003; 31:102-12.
28. Salo DF, Lavery R, Varma V, et al. A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain. *Acad Emerg Med* 2003;10:22-30.
29. Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, et al. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop* 2002;31:445-51.

30. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomized studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:945-51.
31. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and coxibs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.
32. Psaty BM, Furberg CK. COX-2 inhibitors-lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352:1133-5.
33. Araujo LF, Soeiro Ade M, Fernandes Jde L, et al. Cardiovascular events: a class effect by COX-2 inhibitors. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:222-9.
34. FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002;89:26-32.
35. Dogne JM, de Leval X, Hanson J, et al. New developments on thromboxane and prostacyclin modulators. Part I: thromboxane modulators. *Curr Med Chem* 2004;11:1223-41.
36. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-84.
37. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
38. Psaty BM, Weiss NS. NSAID trials and the choice of comparators-questions of public health importance. *N Engl J Med* 2007;356:328-30.
39. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart* 2007;93:189-94.
40. Brater Dc, Harris C, Redfern JS, et al. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001;21:1-15.
41. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:50-61.
42. Curtis SP, Bockow B, Fisher C, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: A double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskeletal Disord* 2005;6:58.



43. Yazici AC, Baz K, Ikizoglu G, et al. Celecoxib-induced photoallergic drug eruption. *Int J Dermatol* 2004;43:459-61.
44. Marques S, Milpied B, Foulc P, et al. Severe cutaneous drug reactions to celecoxib (Celebrex). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1051-5.
45. Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P. Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethazole. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:633-4.
46. Liccardi G, Cazzola M, De Giglio C, et al. Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:249-53.