

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา Selective COX-2 Inhibitors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ

นันทนิจ มีสวัสดิ์¹, ปรีชา บุญจุง^{2*} และ น้องเล็ก คุณวราดิศัย²

¹ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จ.ร้อยเอ็ด

² คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

* Corresponding author: phpreebo@mail2.ubu.ac.th

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การศึกษาโคออร์ทแบบย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (CVEs) ของยา celecoxib กับยา conventional NSAIDs และการไม่ใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ **วิธีการศึกษา:** ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ดในช่วง 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มประวัติการรักษาพยาบาล จากประชากร 7,224 ราย ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 5,195 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ conventional NSAIDs 3,258 ราย กลุ่ม celecoxib 575 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับ NSAIDs 1,362 ราย **ผลการศึกษา:** พบว่า CVEs ในผู้ป่วยที่ได้ยา celecoxib ได้ยา conventional NSAIDs และไม่ได้ยา NSAIDs คือ 13, 14 และ 47 รายตามลำดับ (ความเสี่ยงเป็น 0.43%, 2.26% และ 3.45% ตามลำดับ) โดยความเสี่ยงในกลุ่ม celecoxib กับกลุ่มที่ไม่ได้ NSAIDs พบว่าไม่ต่างกัน (RR = 0.65, 95% CI = 0.35 – 1.21) แต่การใช้ conventional NSAIDs มีความเสี่ยงต่อ CVEs น้อยกว่า celecoxib หรือการไม่ใช้ยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.19, 95%CI = 0.09 – 0.40 และ RR = 0.12, 95% CI = 0.07 – 0.22 ตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่าเมื่อควบคุมตัวแปรต่างๆ เช่น เพศ อายุ จำนวนวันที่ใช้ยา เป็นต้น ผู้ที่ใช้ celecoxib และผู้ที่ไม่ใช้ NSAIDs มีความเสี่ยงต่อ CVEs มากกว่าผู้ที่ใช้ยา conventional NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 3.99, P = 0.001 และ OR = 12.09, P < 0.001 ตามลำดับ) **สรุป:** ผู้ป่วยที่ใช้ celecoxib เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ที่ได้รับ conventional NSAIDs แต่ไม่ต่างจากผู้ที่ไม่ใช้ยา NSAIDs

คำสำคัญ: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์, ระบบหัวใจและหลอดเลือด, โรคข้ออักเสบ, ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 อย่างเฉพาะเจาะจง, celecoxib

ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(3):218-227[§]

บทนำ

ยาบรรเทาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs) เป็นยาที่ใช้มากในการบรรเทาอาการปวดและอักเสบในโรคข้ออักเสบต่าง ๆ เช่น ไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อกระดูกเสื่อม (osteoarthritis) ข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (ankylosing spondylitis) เกาต์เฉียบพลัน (acute gout) เป็นต้น เชื่อว่ายาในกลุ่ม NSAIDs มีกลไกการออกฤทธิ์หลายประการในการลดการอักเสบหรือลดอาการปวด กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ ยับยั้งการสร้างโปรสตาแกลนดิน (prostaglandins) โดยยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งปัจจุบันพบว่าเอนไซม์ COX มีอย่างน้อย 2 ชนิด คือ COX-1 และ COX-2 เมื่อมีการอักเสบ จะมีการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุข้อให้สร้างเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างสารโปรสตาแกลนดิน ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ในขณะที่เอนไซม์ COX-1 ซึ่งมีอยู่ในภาวะปกติทำหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุล

ของร่างกาย เช่น ควบคุมการสร้างเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหาร ควบคุมปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต และทำให้เกิดเลือดจับตัว เป็นต้น ยา NSAIDs ทั่วไป (conventional NSAIDs) ส่วนใหญ่จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ซึ่งมีประสิทธิภาพการลดการอักเสบได้ดี ในขณะที่เดียวกันก็ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบต่าง ๆ ของร่างกายเช่นกัน โดยพบบ่อยในระบบทางเดินอาหาร¹ ปัจจุบันจึงมีการคิดค้นยาที่มีคุณสมบัติจำเพาะในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-2 เพิ่มขึ้น (selective COX-2 inhibitors) เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว

ในปี 2542 ยา NSAIDs ที่เป็น selective COX-2 inhibitors กลุ่ม coxibs ได้แก่ ยา celecoxib และ rofecoxib ได้เปิดตัวในตลาดยาโลกเป็นครั้งแรก โดยมีผลการวิจัยรับรองว่าเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อขบวนการอักเสบและมีความปลอดภัยสูงต่อระบบทางเดินอาหาร²⁻⁵ ภายในระยะเวลาเพียง 1 ปี พบว่าเฉพาะ

[§] 15th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ในสหรัฐอเมริกา ยา NSAIDs ชนิด selective COX-2 inhibitors มีจำนวนใบสั่งยามากกว่า 100 ล้านใบ⁶ เช่นเดียวกับประเทศไทยซึ่งพบว่าในปี 2547 ได้มีรายงานการศึกษาการจัดซื้อยาของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ พบว่ายา celecoxib และ rofecoxib เป็นยาที่มีมูลค่าการจัดซื้อสูงเป็นอันดับที่ 3 และ 12 ตามลำดับในโรงพยาบาลศูนย์ และเป็นอันดับที่ 1 และ 44 ในโรงพยาบาลทั่วไป⁷

เมื่อวันที่ 30 กันยายน 2547 ยา rofecoxib ถูกประกาศถอนทะเบียนและหยุดจำหน่ายทั่วโลก⁸ จากรายงานการศึกษาของ Bresalier และคณะ (2548)⁹ ซึ่งศึกษาผลการใช้ยา rofecoxib ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งลำไส้ (colorectal adenoma) โดยเริ่มศึกษาตั้งแต่ปี 2543 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rofecoxib มีอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular adverse events) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อใช้ยาติดต่อกันนาน 18 เดือน ดังนั้น European Medicines Agency (EMA)¹⁰ และ US Food and Drug Administration (US FDA)¹¹ จึงได้ทบทวนความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม NSAIDs ทั้งชนิด non-selective และ selective COX-2 inhibitors ตัวอื่น ๆ ซึ่งพบว่ายากลุ่ม selective COX-2 inhibitors มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยแปรผันตามขนาดยาและระยะเวลาในการใช้ยา ดังนั้น FDA จึงประกาศให้ยาในกลุ่ม NSAIDs และยา celecoxib ต้องมีคำเตือนความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหลอดเลือดและหัวใจที่รุนแรงได้ (serious cardiovascular adverse events)¹⁰⁻¹² นอกจากนี้ เมื่อวันที่ 6 เมษายน 2548 EMA และ US FDA ยังประกาศถอนทะเบียนยาและห้ามจำหน่ายยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors อีก 1 ชนิด คือ valdecoxib เนื่องจากมีรายงานการเกิด serious skin reactions¹³ และล่าสุดเมื่อวันที่ 13 เมษายน 2550 US FDA ได้ปฏิเสธการขึ้นทะเบียนยา etoricoxib (Arcoxia[®]) เนื่องจากมีรายงานการศึกษาที่แสดงว่า ยาดังกล่าวทำให้เกิด heart attack, strokes และเสียชีวิต มากกว่า naproxen ถึง 3 เท่า โดยไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลในการรักษาความเจ็บปวด¹⁴

สำหรับการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดในยา celecoxib นั้นยังไม่สามารถสรุปแน่ชัด แต่มีรายงานการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs หรือได้รับยาหลอก^{15,16} ในขณะที่เดียวกัน ก็มีหลายการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs หรือได้รับยาหลอก¹⁷⁻¹⁹

ในประเทศไทย มีการใช้ยาในกลุ่ม coxibs ทั้งสิ้น 4 ชนิด คือ celecoxib, parecoxib, etoricoxib และ lumiracoxib ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศให้เฝ้าระวังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด สำหรับในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดมีการใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors 2 ชนิด คือ celecoxib และ parecoxib โดยยา celecoxib เป็นยาชนิดเม็ดรับประทาน และยา parecoxib เป็นยาชนิดฉีด จากสถิติการใช้ยาของโรงพยาบาล²²⁻²⁴ พบว่ามีอัตราการสั่งใช้ยา celecoxib เพิ่มสูงขึ้นในทุกปี โดยในปี 2549 อัตราการสั่งใช้ยาเพิ่มขึ้นจากปี 2548 ถึงร้อยละ 55 และในปี 2550 เพิ่มขึ้นจากปี 2549 ถึงร้อยละ 54.79 ทั้งนี้ยามีราคาค่อนข้างแพงเมื่อเปรียบเทียบกับยา NSAIDs ทั่วไป โดยนิยมใช้รักษาโรคข้ออักเสบที่ต้องใช้ยาติดต่อกันในระยะยาว ในขณะที่อัตราการสั่งใช้ยา parecoxib ลดลงเรื่อย ๆ คือในปี 2549 มีอัตราการสั่งใช้ยาลดลงจากปี 2548 ร้อยละ 29.61 และในปี 2550 พบว่าลดลงจากปี 2549 ถึงร้อยละ 70.82²²⁻²⁴ ทั้งนี้ยา parecoxib มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดหลังการผ่าตัดซึ่งใช้ยาเพียงช่วงสั้น ๆ เท่านั้น

จากการใช้ยา celecoxib ที่เพิ่มสูงขึ้นมาก และเนื่องจากผลข้างเคียงของยา celecoxib ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดยังไม่เป็นที่แน่ชัดและยังไม่พบรายงานการศึกษาดังกล่าวในเมืองไทย ผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญที่ต้องศึกษาอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจจากการได้รับยา celecoxib โดยเทียบกับการไม่ได้รับยา NSAIDs และการได้รับยาในกลุ่ม conventional NSAIDs (diclofenac, ibuprofen และ piroxicam) โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อกระดูกเสื่อม (osteoarthritis) ที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นข้อมูลช่วยในการเฝ้าระวังการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และเป็นข้อมูลประกอบการกำหนดนโยบายการสั่งใช้ยาบรรเทาปวดในโรงพยาบาลสำหรับโรงพยาบาลร้อยเอ็ด และโรงพยาบาลอื่นด้วย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบการติดตามกลุ่มผู้ป่วยย้อนหลัง (retrospective cohort study) ซึ่งได้รับการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลร้อยเอ็ด โดยยึดหลักเกณฑ์ตามคำประกาศเฮลซิงกิ (Helsinki's Declaration) โดยประชากรที่ศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ไม่ได้รับยา และผู้ที่ได้รับยา NSAIDs กลุ่ม selective COX-2 inhibitors (celecoxib) หรือยาในกลุ่ม conventional NSAIDs (diclofenac หรือ ibuprofen หรือ piroxicam) โดยเป็นผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่น้อยกว่า 1 ปี เกณฑ์ในการคัดเลือก

ประชากรเข้าการศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค osteoarthritis หรือ rheumatoid arthritis ที่แพทย์สั่งให้รับยา NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, piroxicam หรือ celecoxib) หรือไม่ได้รับยา NSAIDs โดยมีเกณฑ์ในการคัดออกคือ ผู้ป่วยเคยได้รับคำสั่งให้รับยา NSAIDs ชนิดอื่นมาก่อนภายใน 1 ปีก่อนแพทย์มีคำสั่งให้รับยา NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, piroxicam หรือ celecoxib) หรือผู้ป่วยเคยมีอาการของโรคหลอดเลือดและหัวใจมาก่อน เช่น myocardial infarction, cerebrovascular disease, congestive heart failure หรือ angina^{25,26}

สำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ แฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อค้นหาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่แพทย์ไม่มีคำสั่งให้รับยา NSAIDs และที่แพทย์มีคำสั่งให้รับยา celecoxib, diclofenac, ibuprofen หรือ piroxicam และค้นหาสถานะการเคยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลในลักษณะผู้ป่วยใน และได้รับการสรุปโรคด้วย ICD-10 ของโรคต่อไปนี้ myocardial infarction, cerebrovascular disease, congestive heart failure และ angina หรือสรุปสาเหตุการตายด้วย ICD-10 ของโรคดังกล่าว

ในการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลร้อยเอ็ดได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ทั้งจากหน่วยงานภายในและภายนอก คือ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ทำการสุ่มตรวจสอบความถูกต้องในปี 2548 พบว่าข้อมูลมีความถูกต้องร้อยละ 26.70 สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดร้อยเอ็ดได้สุ่มตรวจสอบความถูกต้องในปี 2549 และ 2550 พบว่าข้อมูลมีความถูกต้องร้อยละ 55.26 และ 59.33 ตามลำดับ และหน่วยงานภายในโรงพยาบาลได้ตรวจสอบความถูกต้องในปี 2550 พบว่าข้อมูลมีความถูกต้องร้อยละ 69.00 นอกจากนี้ยังมีการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้วิจัยเอง ซึ่งตรวจสอบโดยการเปรียบเทียบข้อมูลจากแฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดกับข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งพบว่าข้อมูลที่ใช้มีความถูกต้องทั้งหมด

ในการสืบค้นประชากรที่ศึกษา ผู้วิจัยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลด้านอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ในผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบ ด้วยรหัส ICD-10 คือ M05, M06, M10, M13, M16, M19, M80 และ M87 ได้บันทึกข้อมูลพื้นฐาน และประวัติการได้รับยาต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบตามแบบบันทึกการติดตามผลการใช้ยา นำข้อมูลที่ได้มาแบ่งกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา NSAIDs กลุ่มผู้ป่วยที่แพทย์มีคำสั่งให้รับยา celecoxib และกลุ่มผู้ป่วยที่แพทย์มีคำสั่งให้รับยา กลุ่ม conventional NSAIDs

(diclofenac, ibuprofen หรือ piroxicam) จากนั้นสืบค้นประวัติการเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดด้วยอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด (โรค myocardial infarction หรือ cerebrovascular disease หรือ congestive heart failure หรือ angina) ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม โดยผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยระบุโรคว่าเข้ารับการรักษาทันทีหรือตายด้วยรหัส ICD-10 ดังต่อไปนี้ I20, I21, I22, I23, I25, I46, I50, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68 และ I69 ทั้งจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และแฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยใน เพื่อประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events; CVEs) จะถือว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคหรือตายเนื่องจากโรค myocardial infarction (MI), cerebrovascular disease, congestive heart failure หรือ angina โดยโรคที่เกิดขึ้นต้องเกิดระหว่างเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยา NSAIDs จากนั้นนำมาประเมินด้วยแนวทางการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ Schumock & Thornton²⁷ โดยการประเมินนั้นผู้วิจัย (ผู้นิพนธ์ที่หนึ่ง) เป็นผู้ประเมินแต่เพียงผู้เดียว

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ โดยแสดงในรูปความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดกับตัวแปรต่าง ๆ (odds ratio) โดยสถิติ multiple logistic regression และเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรปัจจัยลักษณะประชากรผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ โดย Pearson's chi-square การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 13

ผลการศึกษา

พบว่าประชากรผู้ป่วยโรคข้ออักเสบทั้งหมด 7,224 ราย มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 5,195 ราย แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs 1,362 ราย (ร้อยละ 26.2) กลุ่มที่ได้รับยา celecoxib 575 ราย (ร้อยละ 11.1) และกลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs 3,258 ราย (ร้อยละ 62.7) (ตารางที่ 1) โดยในกลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs นั้นได้รับยา diclofenac 2,466 ราย (ร้อยละ 75.7) รองลงมาได้รับ piroxicam 458 ราย (ร้อยละ 14.1) และ ibuprofen 334 ราย (ร้อยละ 10.3)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรศาสตร์ในตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบทั้งหมด และที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular events; CVEs)

ลักษณะทางประชากรศาสตร์	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ) (N = 5,195)			จำนวนผู้ป่วยที่พบ CVEs (ร้อยละ) (N = 74)		
	Conventional NSAIDs	Celecoxib	ไม่ได้รับยา NSAIDs	Conventional NSAIDs	Celecoxib	ไม่ได้รับยา NSAIDs
จำนวนตัวอย่าง	3,258 (62.7)	575 (11.1)	1,362 (26.2)	14 (18.9)	13 (17.6)	47 (63.5)
เพศ *						
ชาย	1,268 (38.9)	185 (32.2)	705 (51.8)	7 (50.0)	5 (38.5)	24 (51.1)
หญิง	1,990 (61.1)	390 (67.8)	657 (48.2)	7 (50.0)	8 (61.5)	23 (48.9)
อายุ (ปี) (range; 0.75 – 97.0)						
< 20	101 (3.1)	1 (0.2)	111 (8.1)	-	-	1 (2.1)
21 - 40	481 (14.8)	49 (8.5)	208 (15.3)	-	-	2 (4.3)
41 - 60	1,535 (47.1)	271 (47.1)	527 (38.7)	4 (28.6)	2 (15.4)	12 (25.5)
> 60	1,141 (35.0)	254 (44.2)	526 (37.9)	10 (71.4)	11 (84.6)	32 (68.1)
อาชีพ*						
รับจ้าง	352 (10.8)	27 (4.7)	120 (8.9)	-	-	1 (2.1)
ไม่ได้ทำงาน	479 (14.7)	121 (21.0)	213 (15.6)	6 (42.9)	4 (30.8)	16 (34.0)
เกษตรกร	1,590 (48.8)	93 (16.2)	475 (34.9)	3 (21.4)	-	12 (25.6)
นักบวช	59 (1.8)	2 (0.3)	21 (1.5)	1 (7.1)	-	1 (2.1)
ค้าขาย	79 (2.4)	20 (3.5)	48 (3.5)	-	-	-
รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	699 (21.4)	312 (54.3)	485 (35.6)	4 (28.6)	9 (69.2)	17 (36.2)
ระยะเวลาได้รับยา (วัน) * [†]						
< 7	45 (1.4)	6 (1.0)	-	1 (7.1)	2 (15.4)	-
7 - 14	1,251 (38.4)	77 (13.4)	-	1 (7.1)	2 (15.4)	-
15 - 28	1,074 (33.0)	172 (29.9)	-	6 (42.9)	-	-
> 28	888 (27.3)	320 (55.7)	-	6 (42.9)	9 (69.2)	-
โรคร่วม/ปัจจัยเสี่ยง						
เบาหวาน	283 (8.7)	64 (11.1)	133 (9.8)	3 (21.4)	4 (30.8)	7 (14.9)
โรคอ้วน [‡]	11 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.3)	-	1 (7.7)	-
ไขมันในเลือดสูง*	152 (4.7)	60 (10.4)	73 (5.4)	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (2.1)
ความดันโลหิตสูง*	426 (13.1)	102 (17.7)	238 (17.5)	8 (57.1)	6 (46.2)	20 (42.6)
สูบบุหรี่	1 (0.0)	-	-	-	-	-
โรคซึมเศร้า	21 (0.6)	3 (0.5)	3 (0.2)	-	-	-
ยาที่ใช้ร่วม [§]						
Beta blocker	204 (63.0)	43 (7.5)	94 (6.9)	4 (28.6)	2 (15.4)	8 (17.0)
ACEI	250 (7.7)	50 (8.7)	123 (9.0)	4 (28.6)	4 (30.8)	7 (14.9)
ARB *	20 (0.6)	15 (2.6)	17 (1.2)	-	-	1 (2.1)
Calcium channel blocker*	163 (5.0)	50 (8.7)	119 (8.7)	2 (14.3)	5 (38.5)	12 (25.5)
Statins*	157 (4.8)	56 (9.7)	80 (5.9)	1 (7.1)	3 (23.1)	6 (12.8)
Diuretics*	397 (12.2)	83 (14.4)	228 (16.7)	7 (50.0)	5 (38.5)	22 (46.8)
Aspirin	204 (6.3)	44 (7.7)	100 (7.3)	6 (42.9)	6 (46.2)	11 (23.4)
Clopidogrel	4 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.1)	-	1 (7.7)	-
Antidepressant* [†]	608 (18.7)	92 (16.0)	99 (7.3)	6 (42.9)	3 (23.1)	4 (8.5)
ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด	200 (6.1)	47 (8.2)	100 (7.3)	3 (21.4)	3 (23.1)	4 (8.5)

* บัณฑิตผู้ป่วยโรคข้ออักเสบทั้งหมด แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (Pearson's chi-square)

[†] บัณฑิตผู้ป่วยที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (Pearson chi-square)

[‡] โรคอ้วน คือ ผู้ที่มีค่า body mass index (BMI) มากกว่า 25 kg/m²

^{||} ACEI = Angiotensin-converting enzyme, ARB = Angiotensin II receptor antagonist

จากผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมด 5,195 ราย (ตารางที่ 1) พบว่าร้อยละ 58.5 เป็นเพศหญิง ประกอบอาชีพเกษตรกร/ทำนา ร้อยละ 39.8 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 9 เดือนถึง 97

ปี โดยร้อยละ 44.9 มีอายุในช่วง 41 - 60 ปี เมื่อพิจารณาระยะเวลาต่อเนื่องที่รับประทานยา พบว่ามีระยะเวลารับประทานยาตั้งแต่ 2 วัน ถึง 1,170 วัน โดยรับประทานยาต่อเนื่องกันนาน 7

- 14 วัน มากที่สุด (ร้อยละ 25.6) รองลงมา คือ 15 - 28 วัน และมากกว่า 28 วัน (ร้อยละ 24.0 และ 23.2 ตามลำดับ)

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูงเป็นอันดับแรก (ร้อยละ 14.7) รองลงมาเป็นโรคเบาหวาน (ร้อยละ 9.2) และโรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 5.5) ประเภทของยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมมากที่สุด คือ ยากลุ่มต้านการซึมเศร้า (antidepressant) (ร้อยละ 15.4) รองลงมาเป็นยาขับปัสสาวะ (diuretics) และ beta-blocker ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นพบทั้งสิ้น 74 คน (ตารางที่ 1)

เมื่อวิเคราะห์คุณลักษณะที่อาจแตกต่างกันในสามกลุ่มจากผู้ป่วยทั้งหมด 5,195 คน พบว่าผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีโรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดแตกต่างกันในบางโรคร่วม/ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคไขมันในเลือดสูงและโรคความดันโลหิตสูง โรคอ้วน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$, Pearson's chi-square) และพบว่าการใช้ยากลุ่มอื่นร่วมด้วยที่แตกต่างกันในตัวอย่างผู้ป่วยสามกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือกลุ่มยา ARB กลุ่ม calcium channel blocker กลุ่ม statins กลุ่ม diuretics และกลุ่มยาด้านการซึมเศร้า ($P < 0.05$ ในทุกกลุ่มยาดังกล่าว)

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาปัจจัยลักษณะของตัวอย่างผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่าลักษณะที่ต่างกันมีเพียงระยะเวลาที่ใช้ยา ($P < 0.05$) และการใช้ยากลุ่มต้านการซึมเศร้า ($P < 0.05$) เท่านั้น ส่วนปัจจัยและลักษณะอื่น ๆ นั้นไม่แตกต่างกัน (ไม่แสดงรายละเอียดข้อมูล)

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (CVEs) 74 คน เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา NSAIDs มากที่สุด (47 คน) ตามด้วยกลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs และ celecoxib (14 และ 13 คน ตามลำดับ) (ตารางที่ 2) โดยหากพิจารณาอัตราการเกิด CVEs อย่างง่ายจะพบว่าเกิดมากที่สุดในกลุ่มที่ไม่ใช้ NSAIDs (3.45% หรือ 47 จาก 1,362 ราย) ตามด้วยกลุ่มที่ใช้ celecoxib (2.26% หรือ 13 จาก 575 ราย) และน้อยที่สุดในกลุ่มที่ใช้ conventional NSAIDs (0.43% หรือ 14 จาก 3,258 ราย) และเมื่อพิจารณาความเสี่ยงสัมพัทธ์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs มีความเสี่ยงต่อ CVEs แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs และกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$ สำหรับการเปรียบเทียบทั้งสองคู่) แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ไม่ใช้ NSAIDs กับกลุ่ม celecoxib ($P = 0.197$)

ทั้งนี้เมื่อพิจารณาขนาดและทิศทางความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าว โดยให้กลุ่มที่ไม่ใช่ยา NSAIDs เป็นกลุ่มอ้างอิง (reference) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs มีความเสี่ยงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 0.13$, 95% CI = 0.07 - 0.23) ซึ่งอาจแปลความได้ว่า conventional NSAIDs ช่วยลดความเสี่ยงต่อ CVEs ได้ร้อยละ 87 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนคน		RR† (95% CI)	P-value*
	เกิด CAEs	ไม่เกิด CAEs		
ไม่ใช้ยา NSAIDs	47	1,315	1 (reference)	
Celecoxib	13	562	0.65 (0.35 - 1.21)	0.197
Conventional NSAIDs	14	3,244	0.13 (0.07 - 0.23)	< 0.001
- Diclofenac	13	2,453	0.15 (0.08 - 0.28)	< 0.001
- Ibuprofen	0	334	N/A	N/A
- Piroxicam	1	457	0.06 (0.01 - 0.45)	< 0.001
Celecoxib	13	562	1 (reference)	
Conventional NSAIDs	14	3,244	0.19 (0.09 - 0.40)	< 0.001

* Pearson chi-square เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาต่าง ๆ กับกลุ่มอ้างอิง (reference)

† Relative Risk = ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ โดยมีช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% (95% CI = 95% confidence interval)

เมื่อให้กลุ่มที่ใช้ celecoxib เป็นกลุ่มอ้างอิงเทียบกับกลุ่มที่ใช้ conventional NSAIDs พบค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 0.19 (95% CI = 0.09 - 0.40) แสดงว่า conventional NSAIDs ลดความเสี่ยงต่อ CVEs ร้อยละ 81 เมื่อเทียบกับการใช้ celecoxib (ตารางที่ 2)

ทั้งนี้ ผลการวิเคราะห์นี้ไม่ได้ควบคุมโรคร่วมและปัจจัยอื่น ๆ โดย CVEs ที่พบในการศึกษาเป็นภาวะ unstable angina มากที่สุด ตามด้วย acute MI ทั้งในผู้ใช้ conventional NSAIDs และผู้ใช้ยา celecoxib ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา NSAIDs ชนิดใด ๆ เกิดภาวะ congestive heart failure และ cerebrovascular disease มากที่สุด ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบตามชนิดยาที่ได้รับ (N = 74)

ชนิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ) ตามยาที่ได้รับ			ทั้งหมด
	Conventional NSAIDs (n = 14)	Celecoxib (n = 13)	ไม่ได้รับ NSAIDs (n = 47)	
Acute MI*	4 (28.6)	4 (30.8)	6 (12.8)	14 (18.9)
Cerebrovascular disease	2 (14.3)	1 (7.7)	15 (31.9)	18 (24.3)
Congestive heart failure	2 (14.3)	2 (15.4)	17 (36.2)	21 (28.4)
Unstable angina	6 (42.9)	6 (46.2)	9 (19.1)	21 (28.4)

* MI = myocardial infarction

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผลการวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับการเกิด CVEs เมื่อพิจารณาตัวแปรต่าง ๆ พร้อมกันโดยใช้ multiple logistic regression พบว่าความเสี่ยงในการเกิด CVEs แปรผันโดยตรงกับการมีโรคร่วม โดยผู้ป่วยที่มีโรคร่วม คือ ไขมันในเลือดสูงและความดันโลหิตสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมทั้งสองชนิดดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.049$ และ 0.022 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs แปรผันตรงต่อการใช้ยาต้านการอักเสบ คือ ยาขับปัสสาวะและยาแอสไพริน โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs มากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.018$ และ < 0.001 ตามลำดับ)

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของปัจจัยต่าง ๆ โดย multiple logistic regression

ตัวแปร	Odds ratio	95% CI odds ratio	P-value
เพศ	1.03	0.63 - 1.69	0.905
อายุ	4.33	0.58 - 32.47	0.154
จำนวนวันที่รับยา	1.31	0.79 - 2.16	0.297
โรคร่วม/ปัจจัยเสี่ยง			
โรคเบาหวาน	0.82	0.32 - 2.09	0.677
โรคอ้วน	4.03	0.44 - 37.34	0.220
โรคไขมันในเลือดสูง	0.275	0.08 - 0.99	0.049
การสูบบุหรี่	0.00	0.00 - 0.00	1.000
โรคซึมเศร้า	0.00	0.00 - 0.00	0.998
โรคความดันโลหิตสูง	2.22	1.12 - 4.38	0.022
ยาที่ใช้ร่วม			
beta blockers	1.22	0.60 - 2.48	0.587
ACEIs	0.65	0.32 - 1.31	0.228
ARBs	0.24	0.03 - 1.92	0.177
Calcium channel blockers	1.34	0.68 - 2.62	0.400
Statins	0.93	0.38 - 2.27	0.872
Diuretics	2.12	1.14 - 3.96	0.018
Aspirin	3.37	1.81 - 6.30	< 0.001
Clopidogrel	2.56	0.21 - 31.58	0.463
Antidepressants	1.07	0.54 - 2.12	0.837
Oral hypoglycemic agents	1.09	0.38 - 3.12	0.871
ชนิดของ NSAIDs ที่ใช้			
Celecoxib VS con. NSAIDs	3.99	1.77 - 9.00	0.001
ไม่ใช้ NSAIDs VS con. NSAIDs	12.09	3.54 - 41.28	< 0.001

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$; ** มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.001$

นอกจากนี้ ยังพบว่าชนิดของ NSAIDs ที่ใช้มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs เช่นกัน โดยผู้ป่วยที่ใช้ celecoxib และผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs

มากกว่าผู้ที่ใช้ conventional NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR = 3.99$, $P = 0.001$ และ $OR = 12.09$, $P < 0.001$ ตามลำดับ) ในขณะที่ตัวแปรอื่น ๆ เช่น เพศ อายุ และจำนวนวันที่ใช้ยา ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด CVEs

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ไม่จำกัดอายุผู้ป่วยที่นำมาศึกษา โดยพบอายุตั้งแต่ 9 เดือนจนถึง 97 ปี และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละรายไม่น้อยกว่า 1 ปี รวมทั้งยังเก็บข้อมูลของโรคร่วมต่าง ๆ ทั้งโรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ โรคซึมเศร้า และโรคความดันโลหิตสูง มีการแสดงข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับรวม ไม่ว่าจะเป็ยยาแอสไพริน หรือยาที่มีผลต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น เช่น ยาต้านการซึมเศร้า มีการวิเคราะห์ความแตกต่างของปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเพื่อให้ข้อมูลมีความใกล้เคียงกัน แต่ทั้งนี้การวิเคราะห์โรคร่วมและยาที่ผู้ป่วยได้รับรวม ไม่ได้วิเคราะห์ว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเพียง 1 โรคกับโรคร่วมมากกว่า 1 โรคมีความแตกต่างกันหรือไม่ นอกจากนี้ การศึกษานี้แม้ไม่มีอคติอันเกิดจากการที่ผู้ป่วยต้องให้ข้อมูลย้อนหลัง เพราะเป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลร้อยเอ็ด แต่อาจมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลจากการลงข้อมูลผิดพลาดได้ เนื่องจากบุคลากรที่เป็นผู้บันทึกข้อมูลไม่ใช่บุคลากรคนเดียว ดังนั้นการศึกษานี้จึงไม่นำข้อมูลที่ไม่มีสมบรูณ์มาวิเคราะห์

จากผลการศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่มีการใช้ยา NSAIDs ที่แตกต่างกันพบว่า เมื่อควบคุมตัวแปรอื่น ๆ แล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ที่แตกต่างกันมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs ต่างกัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา conventional NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs และกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$ และ $= 0.001$ ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib มีอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs โดยแปลความหมายได้ว่ายาในกลุ่ม conventional NSAIDs นั้นช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระบบหลอดเลือดและหัวใจ แม้จะยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่เป็นที่ทราบกันดีว่า เอนไซม์ COX-2 มีผลต่อขบวนการสังเคราะห์โปรสตาแกลนดิน (prostaglandin, PGs) รวมถึง PGI_2 ซึ่งมีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด (vasodilator) และยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือด และเอนไซม์ COX-1 มีผลต่อการสังเคราะห์ thromboxane A_2 (TXA_2) ซึ่งมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและมี

ฤทธิ์แรงในการทำให้เส้นเลือดหดตัว ยาในกลุ่ม conventional NSAIDs ออกฤทธิ์ขัดขวางทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ทำให้เกิดเลือดสร้าง TXA₂ และในขณะเดียวกันการสร้าง PGI₂ ก็ถูกขัดขวางด้วย ส่วนยา celecoxib นั้นเป็นยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ซึ่งยาจะออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ COX-2 มีผลต่อ COX-1 น้อย จึงมีผลลดการสังเคราะห์ PGI₂ ในขณะที่ไม่มีผลต่อการสังเคราะห์ TXA₂ ซึ่งทำให้เกิดการเสียสมดุลของ TXA₂ และ PGI₂ ได้ ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด thrombotic cardiovascular events โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง^{28,29}

จากผลการศึกษาที่พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ได้รับยา celecoxib มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการศึกษาอื่นๆ พบว่า สอดคล้องกับหลายรายงานการศึกษา เช่น การศึกษาของ Solomon และคณะ (2547)¹⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วย 54,475 คน ในสหรัฐอเมริกา อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มีการใช้ยา NSAIDs ในรอบ 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib มีอุบัติการณ์การเกิด myocardial infarction (MI) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs หรือกลุ่มที่ได้รับ conventional NSAIDs (ibuprofen และ naproxen) การศึกษาของ Mamdani และคณะ (2547)¹⁸ ที่ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 66 ปีขึ้นไปในประเทศแคนาดา โดยในการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา rofecoxib 14,583 คน ยา celecoxib 18,908 คน ยา conventional NSAIDs 5,391 คน และผู้ที่ไม่ได้รับยา NSAIDs 100,000 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอัตราการเกิด congestive heart failure ไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib และ NSAIDs อื่น ๆ มีอัตราการเกิด congestive heart failure มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา celecoxib และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ ทำนองเดียวกันกับการศึกษาของ Hippisley-Cox และคณะ (2548)¹⁹ เป็นการศึกษาที่เริ่มศึกษาตั้งแต่ปี 2543 - 2547 ใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ QRESEARCH ในการค้นหาข้อมูลของผู้ป่วยในสหราชอาณาจักร ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 25 ถึง 100 ปี และการศึกษาของ McGettigan และ Henry (2549)²⁰ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ ที่ประกอบด้วย การศึกษาแบบ case-control 17 การศึกษา (N = 614,193) และ การศึกษาแบบโคฮอร์ต 6 การศึกษา (N = 1,045,869) ซึ่งต่างก็พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอัตราความเสี่ยงในการเกิด CVEs ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา NSAIDs ในขณะที่ rofecoxib และ conventional NSAIDs (เช่น diclofenac, ibuprofen, naproxen) มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด MI มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้พบการศึกษาของ Rahme และคณะ (2550)²¹ ที่ศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปในประเทศแคนาดา เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ใช้ยา NSAIDs และ paracetamol ระหว่างปี 2542 - 2545 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib และ ibuprofen มีอุบัติการณ์การเกิด MI ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา paracetamol ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา diclofenac, naproxen และ rofecoxib มีอุบัติการณ์การเกิด MI สูงกว่า ผู้ที่ได้รับยา paracetamol และ celecoxib อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจากรายงานการศึกษาข้างต้น ถึงแม้จะมีความสอดคล้องกับการศึกษานี้ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib มีอุบัติการณ์การเกิด CVEs ไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs แต่ขัดแย้งกับผลการศึกษานี้ที่พบว่า ยา conventional NSAIDs มีความเสี่ยงในการเกิด CVEs น้อยกว่า ในขณะที่รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ พบว่ายา conventional NSAIDs เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด CVEs เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs¹⁹⁻²¹ และพบบางรายงานการศึกษาที่ชี้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา conventional NSAIDs มีอุบัติการณ์การเกิด CVEs ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib^{3,17,30,31}

นอกจากนี้ ผลการศึกษาที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา NSAIDs กลับมีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคร่วมที่เป็น ซึ่งจะเห็นได้ว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับยา NSAIDs ส่วนใหญ่มีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา conventional NSAIDs และ celecoxib ส่วนใหญ่มีโรคร่วมเพียง 1 โรค และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลยาที่ได้รับร่วม พบว่าเมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับยา NSAIDs ส่วนใหญ่ จะได้รับยากลับกลุ่ม tricyclic antidepressants เพื่อช่วยลดความกังวล และช่วยบรรเทาปวด ซึ่งยากลับกลุ่ม tricyclic antidepressants มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นเดียวกัน แม้ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้า โดยผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบคือ orthostatic hypotension เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการหัวใจเสียวจังหวะ หัวใจเต้นเร็วขึ้น EKG เปลี่ยนแปลง เพิ่มอาการของโรค congestive heart failure และ myocardial infarction³²

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม conventional NSAIDs ตามชนิดของยาที่ได้รับ คือ กลุ่มที่ได้รับยา diclofenac, ibuprofen และ piroxicam จะพบว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมาก เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา diclofenac (ตารางที่ 2) ซึ่งทำให้สนับสนุนข้อสันนิษฐานที่ว่า การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา NSAIDs เป็นผลจากการที่สมดุลของ TXA₂ และ PGI₂ เสียไป ทั้งนี้ diclofenac เป็นยา conventional NSAID ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ COX-2 ค่อนข้างสูง เมื่อเปรียบเทียบกับยา conventional NSAIDs ชนิดอื่น ๆ ในการศึกษา²⁹

นอกจากนี้ ผลการเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ โดยใช้สถิติ Logistic Regression โดยควบคุมตัวแปรต่างๆ ในโมเดล ยังพบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs แปรผันตรงกับชนิดของโรคร่วมที่เป็น โดยเฉพาะโรคไขมันในเลือดสูงและโรคความดันโลหิตสูง โดยผู้ป่วยที่มีโรคร่วมชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.049$ และ 0.022 ตามลำดับ) อันอาจเนื่องจากโรคร่วมทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้โดยตรงอยู่แล้ว และยังพบว่าผู้ที่ใช้ยาตัวคือ ยาขับปัสสาวะหรือยาแอสไพริน มีความเสี่ยงต่อการเกิด CVEs สูงกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาตัวดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.018$ และ < 0.001 ตามลำดับ) ซึ่งผลดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากการใช้ยาขับปัสสาวะจะส่งผลทำให้ระดับอิเล็กโทรไลต์เปลี่ยนแปลง เช่น โพแทสเซียม แมกนีเซียม หรือแคลเซียม ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของอิเล็กโทรไลต์ดังกล่าวอาจส่งผลต่อเนื่องให้เกิดความผิดปกติในการบีบตัวของหัวใจ ทำให้เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ เกิดการเปลี่ยนแปลงของ EKG เป็นต้น ในด้านการใช้ยาแอสไพริน พบว่าผู้ที่ใช้นานี้โดยมากใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดหัวใจและสมอง ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ใช้นี้เป็นผู้ที่มีแนวโน้มหรือความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหรืออาการในระบบหลอดเลือดและหัวใจอยู่แล้ว ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจมีแนวโน้มของการเกิด CVEs มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ได้

จากผลการศึกษาที่ได้จะเห็นว่า มีความสอดคล้องกับหลายรายงานการศึกษา ขณะเดียวกันก็มีหลายรายงานที่ไม่สอดคล้องกัน ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ทำให้มีข้อจำกัดที่แตกต่างกัน รวมทั้งอาจเป็นผลจากความแตกต่างในปัจจุบันทางประชากรศาสตร์ด้านต่าง ๆ ได้แก่ เชื้อชาติ อายุ โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา เป็นต้น สำหรับในการศึกษานี้ มีข้อจำกัดในการศึกษาหลายประการ โดยเฉพาะในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบนั้น ถึงแม้ว่าไม่มีอคติอันเกิดจากการที่ผู้ป่วยต้องให้ข้อมูลย้อนหลัง แต่เนื่องจากการตัดข้อมูลที่ไม่วางแผนออกจากการศึกษา อาจทำให้เกิดอคติขึ้นได้ และในการเก็บข้อมูล ไม่ได้ทำการหาข้อมูลที่สูญหายไป ว่าข้อมูลที่สูญหายไปเป็นผู้ป่วยประเภทใด

นอกจากนี้ ยังมีข้อจำกัดด้านความสมบูรณ์ในการเก็บข้อมูลเนื่องจากการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลแบบโคฮอร์ตแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ทุกราย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาของกลุ่มประชากรที่คัดเลือกนั้น เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ดเท่านั้น ซึ่งหากผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพียงเล็กน้อย อาจได้รับการรักษาพยาบาลที่โรงพยาบาลอื่น หรือหากผู้ป่วยมีเหตุการณ์ไม่พึง

ประสงค์รุนแรงจนเสียชีวิต ก่อนส่งตัวมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ก็จะไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วย อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมตัวแปรด้านสิทธิการรักษาพยาบาลของผู้ป่วย สุขภาพของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรคข้ออักเสบ และไม่สามารถทราบข้อมูลการออกกำลังกาย ประวัติการเจ็บป่วยของคนในครอบครัว สภาพสังคม สิ่งแวดล้อม และฐานะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้ข้อมูลที่ได้มีอิทธิพลของตัวแปรภายนอกมารบกวน ส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้ นอกจากนี้การใช้ยาของผู้ป่วยก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษานี้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ เนื่องจากผู้ป่วยอาจรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง หรืออาจซื้อยารุ่นอื่นที่มีผลต่อการศึกษามารับประทานเองร่วมด้วย

สรุป

จากผลการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ celecoxib มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา conventional NSAIDs แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ใช้ยา NSAIDs แม้ผลการศึกษาจะมีความสอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่น ๆ แต่ก็มีหลายรายงานการศึกษาที่แสดงผลการศึกษาที่แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของประชากรที่ใช้ในการศึกษา รวมถึงข้อจำกัดที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากการศึกษานี้ สามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อการเฝ้าระวังอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการใช้ยาในการกลุ่ม NSAIDs ทั้งยา celecoxib หรือ conventional NSAIDs อื่น ๆ ในประเทศไทย รวมถึงใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและนักวิจัยที่สนใจเพื่อการศึกษาติดตามการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม NSAIDs ในประเทศไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโรงพยาบาลร้อยเอ็ดที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูล และขอพระคุณ รศ.ดร.สัมพันธ์ มุลสาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Lehmann FS, Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem* 2005;5(5):449-464.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.

3. 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(10):1247-1255.
4. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000;2:379-385.
5. Scheuman JM. Outcome studies of the gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 1):S140-46.
6. IMS Health. 2000. IMS Health reports COX-2 drug sales in US surge 137% in six month period. Westport, Conn. IMS Health Inc, 2000. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 16 กันยายน 2549, ที่ <http://www.imshealth.com>)
7. วรรณิตตา ศรีสุพรรณ, จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ และคณะ. แนวโน้มการใช้ยาตามนโยบายบัญญัติหลักแห่งชาติของโรงพยาบาลในปัจจุบัน. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2547;13:37-46.
8. ACR: Merck Outlines Data From Trial That Led to Rofecoxib Withdrawal. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 4 มกราคม 2548, ที่ <http://www.peereviewpress.com/loadContent.do?id=8F9D83FD-F9D0-4D7C-9191-84EA483BC4188&index=1061104>)
9. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-1102.
10. European Medicine Agency. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors, 2005. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 16 กันยายน 2549, ที่ http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/6275705_en.pdf)
11. US Food and Drug Administration. Merck Vioxx/COX-2 inhibitor safety review meeting, 2005. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 8 กุมภาพันธ์ 2549, ที่ <http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/committees/Arthritis+Drugs/default.html>)
12. European Medicine Agency. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors, 2005. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 16 กันยายน 2549, ที่ http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605_en.pdf)
13. US Food and Drug Administration. FDA announces series of changes to the class of marketed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 2005. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 16 กันยายน 2549, ที่ <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html>)
14. Harris G. F.D.A. Rejects Merck's New Pain Medication, 2007. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 11 พฤศจิกายน 2550, ที่ <http://www.nytimes.com/2007/04/13/us/13vioxx.html>)
15. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
16. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165(9):978-984.
17. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109(17):2068-2073.
18. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363(9423):1751-1756.
19. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patient taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330:1366-1372.
20. McGettigan P, 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(13):1633-1644.
21. Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):435-438.
22. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด. รายงานประจำปีงบประมาณ 2548. ร้อยเอ็ด. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด กระทรวงสาธารณสุข.
23. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด. รายงานประจำปีงบประมาณ 2549. ร้อยเอ็ด. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด กระทรวงสาธารณสุข.
24. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด. รายงานประจำปีงบประมาณ 2550. ร้อยเอ็ด. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด กระทรวงสาธารณสุข.
25. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. *JAMA* 2003;290:2581-2587.
26. Jong P, Gong Y, Liu PP, et al. Care and outcome of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003;108:184-191.
27. Schumock GT, Thornton TP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538-539.
28. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(2):102-106.
29. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Reports* 2007;59:247-258.
30. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-430.
31. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW. Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin Ther* 2006;28(11):1827-1836.
32. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. ยารักษาอาการซึมเศร้า (Antidepressants). ใน: จุฬามณี สุทธิสีสังข์ (บรรณาธิการ). *เภสัชวิทยา เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ. บริษัทนิวไทยมิตรการพิมพ์, 2540: น.165-177.*

Cardiovascular Adverse Events of Selective COX-2 Inhibitors in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis

Nantanit Meesawad¹, Preecha Boonchoong^{2*} and Nonglek Kunawaradisai²

¹ Pharmacy Department, Roi-et Hospital, Roi-et

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani

* Corresponding author: phpreebo@mail2.ubu.ac.th

ABSTRACT

Objective: This retrospective cohort study aimed to compare the incidence of cardiovascular adverse events (CVEs) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients who were prescribed with either selective COX-2 inhibitor (celecoxib), conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or no NSAIDs. **Method:** Subjects were patients with rheumatoid arthritis treated at Roi-Et hospital during October 1st, 2002 to September 30th, 2007. The validated electronic medical database and medication records were used to collect the data. Of 7,224 patients, 5,195 patients were included in the study. **Results:** Three thousand two hundred and fifty eight patients received conventional NSAIDs while 575 and 1,362 patients received celecoxib and received no NSAIDs respectively. CVEs occurred in 13, 14 and 47 patients who were treated with celecoxib, NSAIDs and NSAIDs-naïve respectively (with crude risks of 0.43%, 2.26% and 3.45% respectively). The incidence of CVEs in celecoxib group was not different from that of NSAIDs-naïve group (RR = 0.65, 95% CI = 0.35 – 1.21). However, patients using conventional NSAIDs were less likely to have CVEs than those using celecoxib or NSAID-naïve (RR = 0.19, 95% CI = 0.09 – 0.40 and RR = 0.12, 95%CI = 0.07 - 0.22, respectively). After controlling for other factors (i.e. gender, age, duration of drug administration etc.), patients prescribed celecoxib and no NSAIDs had higher risks of CVEs than those who were prescribed conventional NSAIDs (OR = 3.99, $P = 0.001$ and OR = 12.09, $P < 0.001$; respectively). **Conclusion:** Patients taking celecoxib had risks of cardiovascular events higher than those taking conventional NSAIDs but similar to that in patients taking no NSAIDs.

Keywords: adverse events, cardiovascular system, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), selective COX-2 inhibitors, celecoxib

Thai Pharm Health Sci J 2010;5(3):218-227