

SY3 CLINICAL IMPLICATION OF COX-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ARTHRITIS

Worawit Louthrenoo, M.D.

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

ABSTRACT

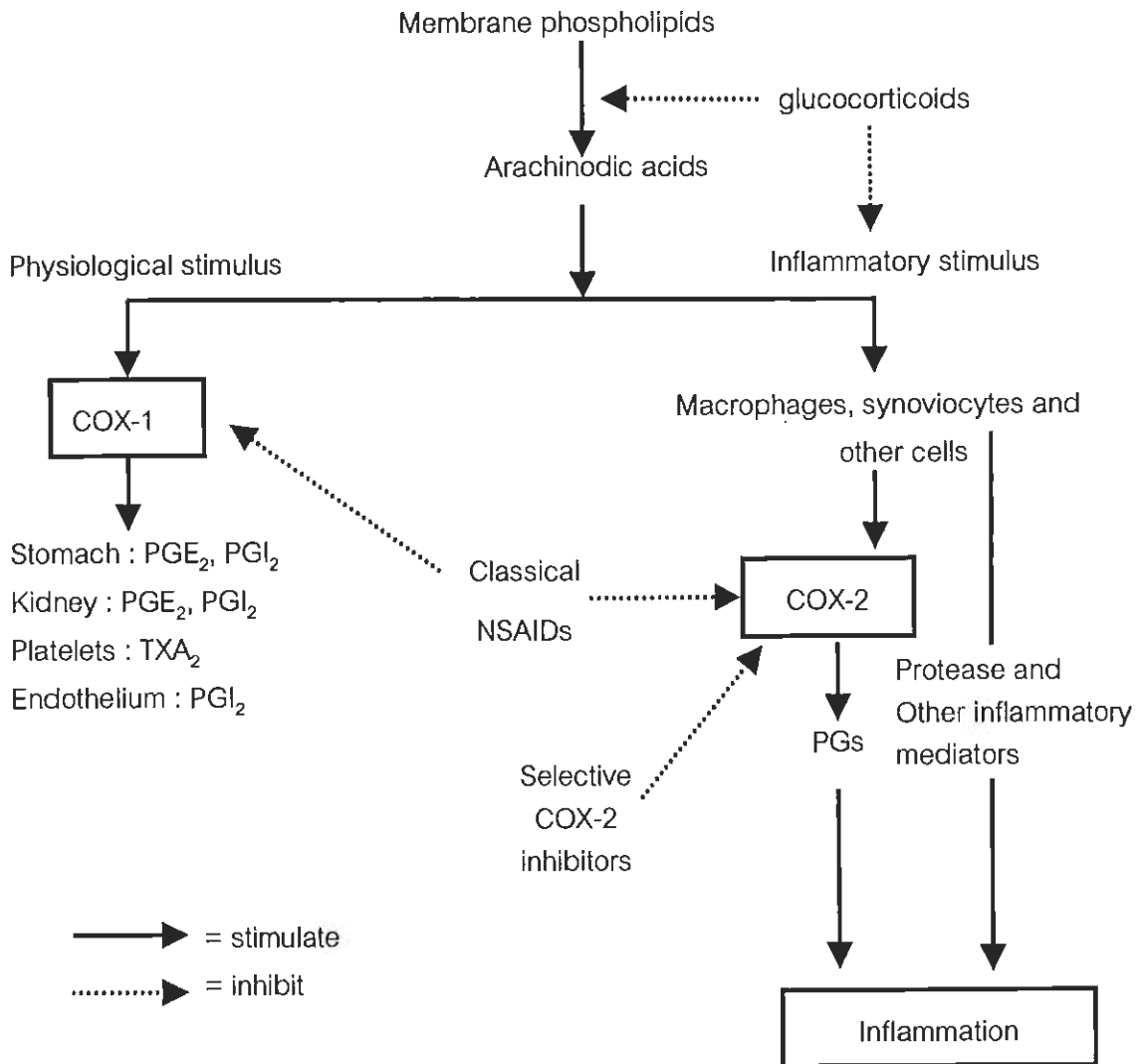
It is now recognized that the prostaglandin synthesis in humans is caused by the 2 cyclooxygenase (COX) enzymes, COX-1 and COX-2. The COX-1 enzyme is expressed constitutively, and is responsible for homeostasis of the body eg, vascular dilatation, mucous production in the stomach, platelet aggregation and the control of renal blood flow. The COX-2 enzyme, which is present in leukocytes, vascular smooth muscles and synoviocytes, is induced by a variety of stimulators including cytokines, endotoxins and mitogens. The prostaglandins produced by the COX-2 enzyme are responsible for inflammatory reaction. Inhibition of the COX-1 enzyme is responsible for adverse reactions, particularly in the gastrointestinal system (dyspepsia, ulcers and bleeding), while inhibition of the COX-2 enzyme will decrease inflammation. Traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit both COX-1 and COX-2 enzymes. The recent development of new drugs (both preferential COX-2 and specific COX-2 inhibitors), which have more selectivity to the COX-2 enzyme, possesses the same potency in decreasing pain and inflammation as non-specific COX inhibitors, but with a significant reduction in adverse GI reactions. These new classes of drugs might change the role of treatment for arthritis in the future.

Key words: cyclooxygenase, prostaglandins, NSAIDs, arthritis

ในปี ค.ศ. 1971 Vane และคณะ⁽¹⁾ ได้ตั้งสมมติฐานว่า ยา aspirin ที่สามารถใช้ในการระงับการอักเสบน่าจะเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ prostaglandins ซึ่งเป็นสารสำคัญในการก่อการอักเสบ ต่อมาในปี ค.ศ. 1976 Hemler และคณะ⁽²⁾ ค้นพบเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) หรือ prostaglandin endoperoxide synthetase (PGHS) ทำหน้าที่เปลี่ยน arachinodic acid ให้เป็นสารพวก prostanoids ซึ่ง ได้แก่ prostaglandins (PG) หลายชนิด เช่น PGG₂, PGH₂, PGF₂, PGI₂, PGD₂, PGE₂ และ thromboxane A₂ (TXA₂) จากการค้นพบเอนไซม์ COX นี้เอง ทำให้มีการค้นพบยาหลายขนาน ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ยาเหล่านี้ ได้แก่ indomethacin, ibuprofen, phenylbutazone, diclofenac, mefenamic acid, naproxen และ piroxicam เป็นต้น เนื่องจากยาเหล่านี้มีคุณสมบัติในการระงับการอักเสบได้ดีเช่นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) แต่ลักษณะโมเลกุลของยาไม่ใช่สารพวกสเตียรอยด์ จึงทำให้เรียกยาในกลุ่มนี้ว่า ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs) อย่างไรก็ตาม เมื่อได้มีการใช้ยากลุ่มนี้ไปเป็นระยะเวลาานาน ก็เริ่มพบผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลข้างเคียงทางด้านระบบทางเดินอาหาร ที่สำคัญคือ อาการระคายเคืองอาหาร กระเพาะอาหารเป็นแผล หรืออาจถึงขนาดกระเพาะอาหารทะลุ และอาการทางระบบไต ได้แก่ ไตอักเสบ (interstitial nephritis) อาการบวม ไตทำงานบกพร่อง และไตวาย

ในปี ค.ศ. 1990 Fu และคณะ⁽³⁾ ได้ค้นพบว่าเอนไซม์ COX นั้นมีอยู่ 2 ชนิด คือ COX-1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในสภาวะปกติและมีอยู่ในเซลล์ส่วนใหญ่ของร่างกาย ทำหน้าที่ควบคุมระบบสมดุลต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งการสร้างสารเมือกในกระเพาะอาหาร การควบคุมการไหลเวียนของเลือดผ่านไต และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด ในขณะที่เอนไซม์ COX-2 ปกติจะไม่มีหรือมีอยู่น้อย แต่สามารถพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocytes, macrophage และเซลล์เยื่อข้อ (synoviocytes) เมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้นด้วย bacterial lipopolysaccharides หรือสาร cytokines ต่าง ๆ ก็จะมีการสร้างเอนไซม์ COX-2 เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเอนไซม์ COX-2 นี้เองเป็นตัวสร้างสาร prostaglandins เช่นเดียวกัน แต่ prostaglandins ที่สร้างขึ้นมาจากเอนไซม์ COX-2 นี้จะมีบทบาทสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเกิดการอักเสบ (รูปที่ 1) ดังนั้น การได้รับยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั่ว ๆ ไป ซึ่งยับยั้งการทำงานของทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 จึงสามารถลดการอักเสบได้ดี แต่เนื่องจากยาไปลดการทำงานของเอนไซม์ COX-1 จึงก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ข้างต้นมาแล้ว ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 มาก จะมีผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารและไตมาก ในขณะที่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากก็จะมีความสามารถในการระงับการอักเสบได้ดี การวัดความสามารถของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ดูได้จากค่า IC₅₀ (ค่า IC₅₀ หมายถึงค่าที่ระดับความเข้มข้นของยาที่สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ COX-1 หรือ COX-2 ได้ร้อยละ 50) ดังนั้นยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่า COX-1 หรือ IC₅₀ COX-2/COX-1 มีค่าน้อย ก็จะเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบได้ดี แต่จะมีผลข้างเคียงต่อดับและไตน้อยความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ได้มีการศึกษาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1

รูปที่ 1 แสดงบทบาทของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ต่อการสร้าง prostaglandins(ตัดแปลงจาก Pairat M⁽⁴⁾ และ Vane JR⁽⁵⁾)



ตารางที่ 1 ค่า IC₅₀ (uM/L) ของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดต่าง ๆ ในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยการใช้ recombinant human enzyme^(6,7)

NSAIDs	COX-1 (95% CI)	COX-2 (95% CI)	COX-1/ COX-2	COX-2/ COX-1
Naproxen	2.7 (1.9-3.4)	50	0.05	18.5
Ibuprofen	13.88 (6.13-21.63)	80	0.17	5.8
Indomethacin	0.10 (0.07-0.13)	0.35 (0.32-0.39)	0.28	3.5
Diclofenac	0.059 (0.033-0.085)	0.031 (0.022-0.040)	1.9	0.5
Nimesulide	50	9.4 (5.7-13.2)	5.3	0.2
Meloxicam	36.6 (26.4-6.8)	0.49 (0.39-0.57)	74.6	0.01
Celecoxib	15.0	0.04	375	0.002
Rofecoxib	15.0	0.018	833	0.001

จากการที่พบว่าเอนไซม์ COX-2 มีบทบาทในการเกิดการอักเสบนี้เอง ทำให้มีการสังเคราะห์ยาในกลุ่มใหม่ๆ ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากขึ้น แต่ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 น้อยลงหรือไม่ยับยั้งการทำงานเลย และจากการที่ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ต่างกันนี้เอง ทำให้มีการจัดกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์โดยอาศัยความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ดังนี้⁽⁸⁾

1. COX-1 specific หมายถึงยาที่ยับยั้งแต่เฉพาะเอนไซม์ COX-1 ซึ่งในปัจจุบันยังไม่พบยาอะไรที่มีคุณสมบัติเช่นนี้ ยกเว้นยา aspirin ในขนาดต่ำเท่านั้น
2. COX nonspecific ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกันหรือยับยั้งเอนไซม์ COX-1 มากกว่าเอนไซม์ COX-2 ยาเหล่านี้ได้แก่ aspirin, ibuprofen, indomethacin, naproxen, ketoprofen, diclofenac, mefenamic acid, piroxicam และ nebumetone เป็นต้น
3. COX-2 preferential ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่าเอนไซม์ COX-1 โดยความสามารถในการยับยั้งมากกว่าในระดับ 2-100 เท่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam, nimesulide เป็นต้น
4. COX-2 specific ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ได้ดี โดยที่ไม่ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 หรือยับยั้งเพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่าเอนไซม์ COX-1 เป็นระดับมากกว่า 100-1,000 เท่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ celecoxib, rofecoxib เป็นต้น

บทความนี้จะเป็นการทบทวนวารสารเกี่ยวกับการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั้งกลุ่ม COX-2 preferential และ COX-2 specific ที่มีใช้ในประเทศไทย ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยเฉพาะข้อเสื่อมและข้ออักเสบรูมาตอยด์ เนื่องจากบทความเกี่ยวกับการใช้ยาต้าน

อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มีมาก จึงทำการรวบรวมจากวารสารทางการแพทย์ที่มีการตีพิมพ์ใน Medline และการประชุมวิชาการที่สำคัญ เท่านั้น

Meloxicam

Meloxicam เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีลักษณะของโมเลกุลเป็นกรด enolic มีการดูดซึมได้ดีจากทางกระเพาะอาหาร มีระยะเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 20 ชั่วโมง ทำให้สามารถรับประทานยาได้วันละครั้ง ระดับยาในเลือดจะถึงระดับสมดุลในระยะเวลา 3-5 วัน ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และมีการขับยาออกทางไตร้อยละ 50 และทางอุจจาระร้อยละ 50⁽⁹⁾

การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

1. การศึกษาแบบเปิด (open study)

Prouse PJ และคณะ⁽¹⁰⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิดโดยการใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 139 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 ตอบสนองต่อยาได้ดีหรือดีมาก และร้อยละ 41 ของผู้ป่วยไม่มีอาการปวดเลยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีเพียงร้อยละ 4 ที่ไม่ตอบสนองต่อยาในขนาดดังกล่าว ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจนทำให้ต้องหยุดการศึกษาพบได้ร้อยละ 11 แต่ไม่มีรายงานเลือดออกในทางเดินอาหารหรือกระเพาะอาหารทะเล Bevis PJ และคณะ⁽¹¹⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิด โดยใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย (อายุเฉลี่ย 70 ปี) ที่มีปัญหาไตบกพร่องเพียงเล็กน้อย มีผู้ป่วย 22 รายที่สามารถใช้ยาจนสิ้นสุดการวิจัย พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในค่า creatinine clearance และค่าอัตราส่วนระหว่าง N-acetyl-beta-glucosaminidase ต่อ creatinine เมื่อสิ้นสุดการศึกษา และไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่า blood urea nitrogen และค่าโปแตสเซียม

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo)

Lund B และคณะ⁽¹²⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน (double blind) เพื่อศึกษาผลของยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 140, 134 และ 137 รายตามลำดับ เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam ทั้งขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน มีการลดลงของอาการปวดในขณะที่มีการใช้ข้ออย่างชัดเจน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 มก/วัน สามารถลดอาการปวดขณะพักได้ด้วย

3. การศึกษาเปรียบเทียบ (comparative study)

Carrabba M และคณะ⁽¹³⁾ ในปี ค.ศ. 1995 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน และยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน โดยการใช้ยาเหน็บกันทั้งสองขนาน เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 325 ราย โดยอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา meloxicam ต่อยา piroxicam เท่ากับ 2:1 ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ตอบสนองดีต่อยาทั้งสองขนานและไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านความสามารถในการลดอาการ

ปวดและการประเณินโดยรวม Hoise J และคณะ⁽¹⁴⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา diclofenac SR ขนาด 100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 336 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านความสามารถในการลดอาการปวด และการประเณินโดยรวม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam จะมีการใช้ยา paracetamol เพื่อลดอาการปวดร่วมด้วยน้อยกว่า และพบว่าผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารและการถอนตัวออกจากการศึกษาพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา diclofenac Linden B และคณะ⁽¹⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน กับยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 255 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในความสามารถในการลดอาการปวด และการประเณินโดยรวม พบว่ายาทั้งสองขนานมีผลข้างเคียงทางด้านระบบทางเดินอาหารเท่ากัน (ร้อยละ 21 และ 23 ตามลำดับ) แต่การประเณินผู้ป่วยมีแนวโน้มในการชอบใช้ยา meloxicam มากกว่า Goie The HS และคณะ⁽¹⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1997 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน กับยา diclofenac SR ขนาด 100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 258 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างยา meloxicam และยา diclofenac ในการลดอาการปวดและการประเณินประสิทธิภาพโดยรวม ถึงแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam จะมีแนวโน้มที่ดีกว่าก็ตาม ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา diclofenac (ร้อยละ 26) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam (ร้อยละ 16)

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. การศึกษาแบบเปิด

Huskisson EC และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิดเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 18 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 357 ราย (อายุเฉลี่ย 56 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 66 สามารถรับประทานยาได้จนสิ้นสุดการศึกษา พบว่าอาการปวดข้อ อาการฝืดขัดในตอนเช้า จำนวนข้อที่ปวด ลดลง ในขณะที่การประเณินโดยรวมและความแข็งแรงของมือ (grip strength) ดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา มีผู้ป่วยร้อยละ 11.4 ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากไม่ได้ผลเท่าที่ควร ผู้ป่วยร้อยละ 28 มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ในจำนวนนี้ร้อยละ 3.9 จำเป็นต้องหยุดการศึกษา และพบผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่กระเพาะอาหารเป็นแผล เลือดออกในทางเดินอาหาร และกระเพาะอาหารทะลุร้อยละ 0.8

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

Lemmel EM และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1997 ได้ทำการศึกษาชนิดปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 468 ราย พบว่ายา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน สามารถลดจำนวนข้อที่ปวดและข้อที่อักเสบ และมีการประเณินโดยรวมทั้งแพทย์และผู้ป่วยได้ดี

กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างชัดเจน ยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน สามารถลดจำนวนข้อที่ปวดได้ดีกว่ายาหลอกเช่นกัน แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน แต่พบอุบัติการณ์ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารในกลุ่มยา meloxicam 15 มก/วัน ร้อยละ 16 ในขณะที่กลุ่มยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วันและยาหลอกเพียงร้อยละ 11

3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่นๆ

Wojtulewski JA และคณะ⁽¹⁹⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา naproxen ขนาด 750 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 379 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในด้านการลดลงของจำนวนข้อที่อักเสบและปวด และการประเมินโดยรวมโดยแพทย์และผู้ป่วย แต่จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากยาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควรพบในกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam มากกว่า อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam พบผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารน้อยกว่า (ร้อยละ 33 เปรียบเทียบกับร้อยละ 45) และกลุ่มที่ได้รับยา naproxen มีการลดลงของความเข้มข้นของเลือดมากกว่า รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของค่า blood urea nitrogen และ creatinine มากกว่า Reginster JY และคณะ⁽²⁰⁾ ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา meloxicam 2 ขนาดยา คือ 7.5 และ 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 423 ราย พบว่าจำนวนข้อที่ปวดและอักเสบลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาทั้ง 2 ขนาดยา และไม่พบความแตกต่างในการประเมินโดยรวมระหว่างยาทั้ง 2 ขนาด แต่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 มก/วัน จะมีการลดลงของอาการฟีดขัดในตอนเช้า และมีกำลังของมือดีกว่า

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

ถึงแม้ว่ารายงานที่กล่าวมานี้ จะแสดงให้เห็นว่ายา meloxicam ก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา diclofenac และยา naproxen ก็ตาม^(14,16,19) แต่การศึกษาถึงผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการใช้ยา meloxicam ได้มีการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษา คือ 1. The Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX-2 Inhibiting Therapies (SELECT) ซึ่ง Dequeker J และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำในปี ค.ศ. 1998 โดยทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วันในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 9656 ราย พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดในการลดอาการปวดเท่ากัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา meloxicam พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 22.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 27.9, $p < 0.001$) และอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหารหรือกระเพาะอาหารทะเลในผู้ป่วยกลุ่มยา piroxicam จะมากกว่ากลุ่มยา meloxicam 1.4 เท่า ส่วนการศึกษาที่ 2 คือ Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment (MELISSA) ซึ่ง Hawkey C และคณะ⁽²²⁾ ทำในปี ค.ศ. 1998 โดยทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา

diclofenac SR ขนาด 100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 9323 ราย พบว่ายา diclofenac สามารถลดอาการปวดและการประเอนโดยรวมได้ดีกว่ายา meloxicam แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารพบมากกว่าในกลุ่มยา diclofenac (ร้อยละ 19 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13, $p < 0.001$) พบปัญหาเลือดออกในทางเดินอาหารและกระเพาะอาหารทะเลทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน (7 รายกับ 4 ราย) และผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงพบในกลุ่มยา diclofenac มากกว่า (ร้อยละ 7.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 5.5, $p < 0.001$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาเนื่องจากยาไม่ได้ผลในกลุ่ม meloxicam มากกว่า (ร้อยละ 0.02 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.04)

Nimesulide

ยา Nimesulide เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน มีโมเลกุลที่มี sulfonanilide เป็นส่วนประกอบ ยาสามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ได้รับความยาในเลือดสูงสุดในระยะเวลา 1-2 ชั่วโมง มีระยะเวลาครึ่งชีวิตเท่ากับ 2-3 ชั่วโมง ทำให้ต้องให้ยาวันละ 2 ครั้ง ยาจะออกฤทธิ์นาน 6-8 ชั่วโมง ยาจะจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 99 ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) ที่เหลือขับออกทางอุจจาระ มีเพียงส่วนร้อยละ 1-3 เท่านั้นที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม

การศึกษาในโรคข้อเสื่อม

1. การศึกษาแบบเปิด

Reiner M⁽²³⁾ ในปี ค.ศ. 1982 ได้รายงานการใช้ยา nimesulide ขนาด 100-300 มก/วัน เป็นระยะเวลา 15 วัน ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหากระดูกคอเสื่อมจำนวน 11 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาดี และพบผลข้างเคียงน้อย Pochobradsky MG และคณะ⁽²⁴⁾ ในปี ค.ศ. 1991 ได้ทำการศึกษาการใช้ยา nimesulide แบบผู้ป่วยนอกในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 22,938 ราย ซึ่งได้รับยา nimesulide ขนาด 100-400 มก/วัน เป็นระยะเวลา 1-3 สัปดาห์ พบว่ายาสามารถลดอาการปวดได้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารร้อยละ 8 Dreiser RL และคณะ⁽²⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1993 ได้ทำการศึกษาแบบเปิด ด้วยการให้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 134 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี มีผู้ป่วย 108 รายที่อยู่ครบการศึกษา ผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงประมาณร้อยละ 50 เมื่อได้รับยาไปประมาณ 1 ปี พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้บ้าง แต่ไม่พบว่าอายุผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้น

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

Blardi P และคณะ⁽²⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1992 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 90 วัน ในการรักษาโรคข้อ

เสื่อม ในผู้ป่วยสูงอายุ จำนวน 40 ราย พบว่าอาการปวดขณะพักและการใช้ข้อลดลงอย่างชัดเจน ในกลุ่มที่ได้รับยา nimesulide Bourgeois P และคณะ⁽²⁷⁾ ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 50, 100 และ 200 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 1 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 392 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nimesulide มีอาการปวดลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่พบว่าผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหรือยาหลอก

3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Fossaluzza V และคณะ⁽²⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1989 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา naproxen ขนาด 500 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในการรักษาโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมในผู้สูงอายุจำนวน 40 ราย พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดลดอาการปวดในขณะหยุดพักและการใช้ข้อ รวมทั้งการเคลื่อนไหวข้อได้ดีเท่าเทียมกัน Dreiser RL และคณะ⁽²⁹⁾ ในปี ค.ศ. 1993 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน, ยา ketoprofen ขนาด 200 มก/วัน, ยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 60 ราย พบว่ายา nimesulide สามารถลดอาการปวดและมีการประเมินโดยรวมดีกว่ายา ketoprofen, piroxicam และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Lucker PW และคณะ⁽³⁰⁾ ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา etodolac ขนาด 600 มก/วัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 200 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในความสามารถลดอาการปวดระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด แต่การประเมินโดยแพทย์ผู้รักษาพบว่ายา nimesulide ให้ผลในการรักษาดีกว่า

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เป็นที่น่าสนใจว่าถึงแม้ยา nimesulide จะมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบมาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม แต่ยังไม่พบการศึกษาในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างชัดเจน

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

Porto A และคณะ⁽³¹⁾ ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านในการศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารโดยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร ระหว่างยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลานานกว่า 1 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดแผลในกระเพาะอาหารระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด

Celecoxib

เป็นยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ตัวแรก โมเลกุลของยาถูกจัดอยู่ในกลุ่ม pyrazole และมีส่วนของ sulfonamide เป็นส่วนประกอบ ยาจะถูกดูดซึมได้ดีจากระบบทางเดินอาหารได้ระดับยาในเลือดสูงสุดในระยะเวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง ยาจะจับกับโปรตีนในเลือดได้

ร้อยละ 97 ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยามีค่าประมาณ 8-12 ชั่วโมง ทำให้สามารถให้ยาได้วันละ 1-2 ครั้ง

การศึกษาในโรคข้อเสื่อม

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Simon LS และคณะ⁽³²⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 80, 200 และ 400 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 293 ราย พบว่า ยา celecoxib ทุกขนาดมีความสามารถในการลดอาการปวด และมีการประเมินโดยรวมของผู้ป่วยและแพทย์ดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน แต่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างยา celecoxib ในขนาดที่ต่างกัน Benson WG และคณะ⁽³³⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 100, 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 1003 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib ในทุกขนาด จะมีการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่วันที่ 2 ของการได้รับยา และดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ขนาด 200 และ 400 มก/วัน จะสามารถลดอาการปวดได้ดีเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้รับยา naproxen Zhao SZ และคณะ⁽³⁴⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 100, 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 1004 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจะมีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กำลังมีการศึกษาแบบปิดสองด้านที่ทำพร้อมกันทั่วโลกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงทางด้านกระเพาะอาหารของยา celecoxib เปรียบเทียบกับยา diclofenac และ naproxen (Successive celecoxib efficacy and safety studies in osteoarthritis: SUCCESS) ผลการศึกษาคาดว่าจะสำเร็จภายในปี 2543 นี้

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Simon และคณะ⁽³²⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาชนิดปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา celecoxib ขนาด 80, 400 และ 800 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 330 ราย พบว่ายา celecoxib ขนาด 400 และ 800 มก/วัน สามารถลดการอักเสบของข้อได้ดีเท่ากันและดีกว่ายาหลอก ในขณะที่ยา celecoxib ขนาด 80 มก/วัน ให้ผลไม่ต่างไปจากยาหลอก แต่พบว่าผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารจากการได้รับยา celecoxib ทั้ง 3 ขนาดจะไม่ต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก Geis และคณะ⁽³⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 400 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 655 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการตอบสนองต่อการรักษาเหมือนกันและมีอัตราการ

ถอนตัวออกจากการศึกษาเท่ากัน (ร้อยละ 7 และร้อยละ 8 ตามลำดับ) Simon LS และคณะ⁽³⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 200, 400 และ 800 มก/วัน, ยา naproxen 1000 มก/วัน และยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 1149 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ทุกขนาดและยา naproxen มีการตอบสนองที่ดีเท่ากันและดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

Simon LS และคณะ⁽³²⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เพื่อศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารของยา celecoxib ขนาด 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก ในคนปกติจำนวน 128 รายที่ได้รับยาดังกล่าวเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบอัตราการเกิดแผลในกระเพาะอาหารเมื่อทำด้วยการส่องกล้องตรวจ ของกลุ่มยาหลอก และ celecoxib เท่ากับร้อยละ 9-13 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา naproxen พบได้สูงถึงร้อยละ 72 ในการศึกษาของ Geis และคณะ⁽³⁵⁾ ที่เปรียบเทียบยา celecoxib กับยา diclofenac พบการถอนตัวเนื่องจากปัญหาทางเดินอาหารในกลุ่ม diclofenac มากกว่าชัดเจน (ร้อยละ 16 เปรียบเทียบกับร้อยละ 6, $p < 0.001$) Goldstein JL และคณะ⁽³⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1998 ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาด้านกระเพาะอาหารในการศึกษาโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา celecoxib ขนาด 25-400 มก/วัน จำนวน 6376 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน, ยา diclofenac ขนาด 100-150 มก/วัน หรือยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน จำนวน 2768 ราย หรือยาหลอก 2864 ราย เป็นเวลา 2-24 สัปดาห์ พบอุบัติการณ์ของเลือดออกในทางเดินอาหาร กระเพาะอาหารอุดตัน หรือทะลุ ในกลุ่มยาหลอกเท่ากับร้อยละ 0 ต่อปี, ยา celecoxib เท่ากับร้อยละ 0.20 ต่อปี ในขณะที่กลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดอื่นพบได้สูงถึงร้อยละ 1.68 ต่อปี การศึกษาของ Simon และคณะ⁽³⁷⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ที่เปรียบเทียบยา celecoxib กับยา naproxen พบแผลในกระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ทุกขนาดไม่ต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 4-6) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา naproxen ตรวจพบแผลในกระเพาะอาหารสูงถึงร้อยละ 26

Rofecoxib

ยา rofecoxib ได้ถูกจัดเป็นยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ตัวที่สองที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ยามีลักษณะโมเลกุลเป็นสาร furanone

การศึกษาในโรคข้อโรคข้อเสื่อม

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Ehrich EW และคณะ⁽³⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด 25 และ 125 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib มีการลดลงของอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อ

เทียบกับยาหลอก และพบว่ายา rofecoxib ทั้งสองขนาดมีประสิทธิภาพเท่ากัน Acevedo E และคณะ⁽³⁹⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด 12.5 และ 25 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 693 ราย พบว่ายาทั้งสองขนาดสามารถลดอาการปวดและช่วยให้ผู้ป่วยทำงานได้มากขึ้นได้เท่ากัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา diclofenac มีอาการข้างเคียงทางกระเพาะอาหารมากกว่า Geba GP และคณะ⁽⁴⁰⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบระหว่างยา rofecoxib ขนาด 12.5 มก/วัน, ยา nebumetone ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในผู้ป่วยจำนวน 1042 ราย พบว่าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อยา rofecoxib, ยา nebumetone และยาหลอก ร้อยละ 55, 47.9 และ 26.8 ตามลำดับ ซึ่งการตอบสนองต่อยา rofecoxib และยา nebumetone ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่ายา rofecoxib มีประสิทธิภาพดีกว่ายา nebumetone Truitt K และคณะ⁽⁴¹⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 12.5 และ 25 มก/วัน, ยา nebumetone ขนาด 1500 มก/วัน และยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมที่มีอายุมากกว่า 80 ปีจำนวน 341 ราย พบว่าทั้งยา rofecoxib และยา nebumetone มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและมีการประเมินโดยรวมดีเท่ากันและดีกว่ายาหลอก Day R และคณะ⁽⁴²⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด 12.5 และ 25 มก/วัน, ยา ibuprofen 2400 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 809 ราย พบว่ายา rofecoxib และยา ibuprofen สามารถลดอาการปวดและสามารถทำให้ผู้ป่วยเดินได้ดีขึ้นเท่ากัน และดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน

การศึกษาในโรคโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Schnitzer TJ และคณะ⁽⁴³⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 5, 25 และ 50 มก/วัน กับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 658 ราย ที่เป็นมานาน 10 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rofecoxib ขนาด 25 และ 50 มก/วัน มีการลดลงของจำนวนข้อที่อักเสบและข้อที่ปวดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน ในขณะที่ยา rofecoxib ขนาด 5 มก/วัน ให้ผลไม่ต่างไปจากยาหลอก และผู้ป่วยสามารถทนยา rofecoxib ได้ดี

การศึกษาด้านผลข้างเคียง

Laine L และคณะ⁽⁴⁴⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารด้วยการส่องกล้องตรวจ ในการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 25 และ 50 มก/วัน กับยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 742 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib มีรอยโรคในกระเพาะอาหารน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen อย่างชัดเจน (ร้อยละ 9.6 ในกลุ่ม rofecoxib 25 มก, ร้อยละ 14.7 ในกลุ่ม rofecoxib

50 มก, และร้อยละ 45.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen) Lanza FL และคณะ⁽⁴⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้ศึกษาแบบปิดสองด้านในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 170 ราย เปรียบเทียบผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหาร ระหว่างยา rofecoxib ขนาด 250 มก/วัน, ยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน, ยา aspirin ขนาด 2600 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 7 วัน ด้วยการส่องกล้องตรวจ พบว่าการตรวจพบรอยโรคในกระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib, ibuprofen, aspirin และยาหลอก เท่ากับ ร้อยละ 12, 71, 95 และ 8 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib ไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก Watson DJ และคณะ⁽⁴⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1999 ได้รวบรวมรายงานการศึกษาการใช้ยารักษากระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยา rofecoxib, ibuprofen, diclofenac และ nebumetone จำนวน 4921 ราย พบว่าอัตราการใช้ยารักษากระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่นๆ อย่างชัดเจน (ร้อยละ 9.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15.6)

โดยสรุป จากการศึกษาต่างๆ ข้างต้นได้แสดงให้เห็นว่ายาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 (ทั้งในกลุ่ม preferential COX-2 และ specific COX-2 inhibitor) มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและรักษาอาการอักเสบในโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ดีเท่ากับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีใช้มาก่อนหน้านี้ (non-specific COX inhibitors) แต่พบว่าผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารน้อยกว่า อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ยาในกลุ่ม preferential COX-2 inhibitor ในขนาดที่สูงขึ้นจะสามารถพบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นได้บ้าง ซึ่งต่างไปจากกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ที่ผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารไม่ต่างไปจากยาหลอกเมื่อใช้ในขนาดที่สูงขึ้น ดังนั้น ยาเหล่านี้จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ หรือในรายที่มีปัญหาหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
2. Hemler M, Lands WEM, Smith WL. Purification of the cyclo-oxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzymes. *J Biol Chem* 1976; 251: 5575-9.
3. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and suppression prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-40.
4. Pairat M, Churchill L, Engelhardt G. Differential inhibition of cyclooxygenase 1 and 2 by NSAIDs. In: Bazen N, Botting J, Vane JR, editors. *New targets in inflammation. Inhibitors of COX-2 or adhesion molecules*. London: Kluwer Academic Publishers, 1996: 23-38
5. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scan J Rheumatol* 1996; 25 (suppl): 9-12
6. Churchill L, Graham A, Shih CK, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology* 1996; 4: 125-35.
7. Lipsky P, Abramson SB, Crofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-303.
8. Hawkey CJ. Cox-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14
9. Turck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996; 35 Suppl 1:13-6

10. Prouse PJ, Bevis PJ, Bluhmki E, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 1996; 18: 429-39
11. Bevis PJ, Bird HA, Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 56-60
12. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 32-7
13. Carrabba M, Paresce E, Angelini M, et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind, randomized, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 343-55
14. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 39-43
15. Linden B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 35-8
16. Goei TH, Lund B, Distel MR, et al. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 283-8
17. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 29-34
18. Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 282-90
19. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 22-8
20. Reginster JY, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, three-week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 17-21
21. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX- inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946-51
22. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-45
23. Reiner M. Nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis: a pilot study for assessing the minimal effective dose. *J Int Med Res* 1982; 10: 92-8
24. Pochobradsky MG. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp.Clin.Res.* 1991;17(3):197-204.
25. Dreiser RL, Benevelli DC. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 270-4
26. Blardi P. Effectiveness and tolerability of nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. *Int J Tissue React* 1992; 14: 263-8
27. Bourgeois P. Multi-centre double-blind study to define the most favorable dose of nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14: 39-50
28. Fossaluzza V. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res* 1989; 17: 295-303
29. Dreiser RL, Riebenfeld D. Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. Double-blind studies in comparison with piroxicam, ketoprofen and placebo. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): I91-5
30. Lucker PW. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14: 29-38
31. Porto A. Double-blind study evaluating by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on the gastric mucosa in osteoarthritic patients. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14: 33-8
32. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo- controlled trials in

- osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-602
33. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105
 34. Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1269-78
 35. Geis GS, Stead H, Morant S, et al. Efficacy and safety of celecoxib. A specific cox-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Suppl): S196
 36. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein F, et al. Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, is associated with a lower incidence of serious upper gastrointestinal events in arthritis patients than comparator NSAIDS. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl): S 280
 37. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8
 38. Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-47
 39. Acevedo E, Romanowicz A, van der Heide D, et al. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a one year clinical trial. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 858
 40. Geba GP, Polis AB, Dixon ME, et al. Rofecoxib results in superior clinical response compared to nebumetone in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl): S144
 41. Truitt K, Ettinger Jr, Schnitzer T, et al. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy and overall safety in treating osteoarthritis patients aged 80 years or older. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 859
 42. Day R, Luza A, Casteneda O, et al. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 860
 43. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21: 1688-702
 44. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83
 45. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-7
 46. Watson DJ, Harper S, Zhao P, et al. Treatment with rofecoxib required less gastrointestinal (GI) co-medication and fewer GI procedures than non-specific cyclooxygenase inhibitors (NSAIDS). *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl): S403