

การใช้ NSAIDS ในการรักษาโรคอื่นนอกเหนือจากโรคทางรูห์มาติก

รัตนวดี ณ นคร

หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และรูห์มาโตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Non-rheumatologic uses of NSAIDS

Ratanavadee Nanagara M.D.

Allergy-Immunology and Rheumatology Unit, Department of Medicine,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

NSAIDS have several salient indications outside of their roles in rheumatology. The established roles encompass treatment of primary dysmenorrhea, thromboembolic disorders, patent ductus arteriosus in prematurity, pain, fever, superficial thrombophlebitis, idiopathic pericarditis, post-cardiac injury syndrome, pleurisy, chronic erythema nodosum, idiopathic urticarial vasculitis, Bartter's syndrome and some cases in diarrheogenic islet-cell tumor. Human and animal studies are being done on the use of NSAIDS in septicemic shock, immunodeficient patient as immunostimulant, acute pain in ureteral and biliary colic, and prophylaxis of intestinal tumor. Topical use of NSAIDS did not include in this review.

ในปัจจุบัน NSAIDS มีบทบาทมากขึ้นในการรักษาโรคต่างๆ นอกเหนือไปจากโรคทางรูห์มาติก, ในทางปฏิบัติ โรคที่ยอมรับกันว่าสามารถใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาได้ ได้แก่ การปวดกระดูกข้อ, thromboembolic disorders, patent ductus arteriosus ในทารกคลอดก่อนกำหนด, ใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวด ลดไข้, superficial thrombophlebitis, เชื้อหุ้มหัวใจอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ, post-cardiac injury syndrome, อาการเจ็บหน้าอกจากเชื้อหุ้มปอด

อักเสบ, chronic erythema nodosum, urticarial vasculitis ที่ไม่ทราบสาเหตุ, Bartter's syndrome, และใช้ได้ผล บางรายในผู้ป่วยที่มีอาการท้องเดินจาก islet-cell tumor ส่วนที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทั้งทางคลินิก และในสัตว์ทดลองได้แก่ การใช้ NSAIDS ในการรักษาภาวะ septicemic shock, ใช้เป็นยากระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องทางอิมมูน, ใช้บรรเทาอาการปวดที่เกิดจากการหดเกร็งของท่อไต และท่อทางเดินน้ำดี

และยังมีการศึกษาถึงผลของยาในการลดอัตราการเกิดเนื้องอกในลำไส้ใหญ่ เป็นต้น สำหรับ NSAIDS ที่เตรียมในรูปยาใช้ภายนอก (topical use) นั้นไม่ได้รวบรวมไว้ในที่นี้ — X —

บทนำ

เป็นเวลากว่าศตวรรษที่เรารู้จักกับ aspirin ซึ่งถือเป็นต้นกำเนิดของยาในกลุ่ม non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) ยาตัวนี้เริ่มใช้กันตั้งแต่ปี ค.ศ.1899 ก่อนที่จะมียาในกลุ่ม corticosteroid ออกมาใช้เสียอีก, ตัวถัดมาได้แก่ phenylbutazone และ indomethacin ตามลำดับ หลังปี ค.ศ.1970 เป็นต้นมาวิวัฒนาการของยาในกลุ่มนี้ได้รุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว จนในปัจจุบันมีที่ใช้กันในทางเวชปฏิบัติมากกว่า 25 ชนิด

Prostaglandins (PGS) เป็นสารที่ถูกค้นพบขึ้นเป็นครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ.1930, แต่งานวิจัยของ PGS เริ่มโด่งดังขึ้นหลังปี ค.ศ.1960 เป็นต้นมา มีรายงานมากมายเกี่ยวกับผลของ PGS ต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ ตัวที่สำคัญได้แก่ PGE และ PGF ซึ่งถูกค้นพบโดย Bergstrom และคณะ ในปี ค.ศ.1971 Vane⁽¹⁾ จึงพบว่า ASA และยาในกลุ่ม NSAIDS นั้นออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ โดยการยับยั้งการสร้าง PGS นี้เอง อีก 4 ถึง 5 ปีถัดมาถึงได้มีการค้นพบ Thromboxane (TX)⁽²⁾ และ Prostacyclin (PGI₂)⁽³⁾ ขึ้น PGS ทั้งสองนี้มีบทบาทต่อการไหลเวียนของเลือดมากกว่าสมาชิกตัวอื่น ๆ ของ PGS จนถึงปัจจุบันนี้เราทราบว่า PGS มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของร่างกายเกือบทุกระบบ อีกทั้งยังก่อให้เกิดพยาธิสภาพบางอย่างได้ ดังนั้นยาในกลุ่ม NSAIDS ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGS จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคได้อีกหลายอย่างนอกเหนือ

ไปจากโรคทางรูห์มาติก ซึ่งเป็นที่รู้จักกันมานาน

ในการรวบรวมการใช้ยาในกลุ่มนี้ ผู้เขียนได้แยกไว้เป็นสองตอน กล่าวคือ การใช้ NSAID ในการรักษาโรคอื่น ๆ นอกเหนือจากโรคทางรูห์มาติกที่เป็นที่ยอมรับกันว่าได้ผลในเวชปฏิบัติ และ การใช้ยาในการรักษาโรคที่มีแนวโน้มว่าจะอาจใช้ได้ในอนาคต แต่ยังไม่ได้ใช้กันในทางปฏิบัติ ซึ่งในกรณีหลังนี้ยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาวิจัยทั้งในทางคลินิกหรือในสัตว์ทดลอง

การใช้ NSAIDS ในการรักษาโรคอื่น ๆ นอกเหนือจากโรคทางรูห์มาติกที่ใช้กันในเวชปฏิบัติ

1. การปวดระดูปฐมภูมิ (Primary dysmenorrhea) : การปวดระดูปฐมภูมิหมายถึง การปวดระดูที่ไม่มีพยาธิสภาพ เกิดขึ้นเพราะมดลูกหดตัวบ่อยและรุนแรงเป็นเหตุให้เกิดภาวะการขาดเลือดอยู่นาน⁽⁴⁾ ในหญิงที่มีอาการปวดระดูจะมีระดับ PGF_{2α} สูงกว่าปกติ^(5,6) ซึ่งสามารถยับยั้งได้โดยการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDS การใช้ indomethacin, ibuprofen, naproxen และ mefenamic acid ในการรักษาจะช่วยบรรเทาอาการปวดระดูได้มาก และผลที่ได้ดีกว่าการใช้ Aspirin การบริหารยาอาจเลือกได้ในหลายลักษณะ⁽⁷⁾ เช่น ibuprofen 400 มก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 6 วัน คือเริ่มให้ 3 วัน ก่อนที่จะมีระดูและให้ต่ออีก 3 วันขณะมีระดู ซึ่งวิธีนี้มีข้อเสียที่ไม่อาจบริหารยาได้ในกรณีที่ระดูมาไม่สม่ำเสมอ หรือให้ indomethacin กิน 50 มก. ทันทีเมื่อเริ่มมีอาการปวดระดู และให้ต่ออีก 2 ครั้งใน 24 ชั่วโมง หรือ naproxen กิน 550 มก. เมื่อเริ่มมีอาการปวดระดูและให้ต่อ 225 มก. ทุก 6 ชั่วโมง การรักษาได้ผลดีร้อยละ 84⁽⁸⁾ แต่พบมีผลแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารได้ร้อยละ 10

2. Thromboembolic disorders : TXA_2 และ PGI_2 เป็น PGS ที่มีผลต่อเกร็ดเลือดและผนังหลอดเลือด โดย TXA_2 ซึ่งสร้างจากเกร็ดเลือดจะมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มกันและทำให้หลอดเลือดบีบตัว ในขณะที่ PGI_2 ซึ่งสร้างจากผนังหลอดเลือดจะออกฤทธิ์ขัดขวางการจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือดและขยายหลอดเลือด คุณลักษณะของ TXA_2 และ PGI_2 มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพบางอย่างคือ TXA_2 จากเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นในภาวะ arterial thrombosis, deep vein thrombosis, myocardial infarction และ diabetes mellitus สรุปได้ว่าถ้าอัตราส่วน PGI_2/TXA_2 ลดลง จะมีแนวโน้มให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด

ผลของ ASA ต่อ TXA_2 และ PGI_2 , พบว่าถ้าให้ ASA ในขนาด 40-80 มก.ต่อวัน⁽⁹⁾ จะลดการสร้าง TXA_2 ได้ร้อยละ 78 และลดการสร้าง PGI ได้เพียงร้อยละ 35 แต่ถ้าให้ในขนาด 325 มก.⁽¹⁰⁾ต่อวัน จะลดการสร้าง TXA_2 และ PGI_2 ได้ร้อยละ 99 และ 75 ตามลำดับฤทธิ์ของ ASA ต่อ TXA_2 จะอยู่ได้นานตลอดชีวิตของเกร็ดเลือดคือ 10 วัน⁽¹¹⁾ แต่ฤทธิ์ต่อ PGI_2 อยู่ได้เพียง 2-3 วันเท่านั้น^(12,13)

ดังนั้นในการใช้ ASA ในการป้องกันการเกิด thromboembolic disorders ควรพิจารณาใช้ ASA ในขนาดต่ำ ๆ เท่านั้น จึงจะทำให้อัตราส่วนของ PGI_2/TXA_2 เพิ่มขึ้นได้ การให้ในขนาดสูง ๆ ไม่มีประโยชน์ เพราะจะออกฤทธิ์ยับยั้ง PGI ได้มากขึ้น

3. Patent ductus arteriosus (PDA) ในทารกคลอดก่อนกำหนด^(14,15,16,17) ductal endothelium ของทารกในครรภ์จะสร้าง PGE_2 และ PGI_2 เพื่อทำให้มีการขยายของ ductal artery ภายหลัง

จากการคลอด TXA_2 ซึ่งถูกสร้างขึ้นจากปอดของทารก ร่วมกับปริมาณของ oxygen ในเลือดที่สูงขึ้นจะทำให้ ductal artery บีบตัวปิด การรักษา PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 35 สัปดาห์) ที่ไม่สามารถควบคุมภาวะ cardiac failure ได้ อาจใช้วิธีการที่เรียกว่า artificial closure ของ ductus ได้แก่ การให้ดม 40% oxygen เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง สามารถทำให้ ductal artery ปิดได้ร้อยละ 50 หรือใช้ indomethacin ในการรักษา ซึ่งขนาดของยาที่ให้ผลดีที่สุดนั้นยังไม่มีข้อสรุป แต่ไม่ควรเกิน 0.6 มก./กก./วัน โดยอาจเลือกวิธีบริหารยาโดยให้ครั้งเดียว 0.3 มก./กก.ก่อน, ถ้าไม่ได้ผลให้ได้อีก 0.1 มก./กก.ซ้ำได้ไม่เกิน 2 ครั้ง หรือใช้ในรูปแบบของสารละลาย 1 มก./มล.เตรียมใน 0.2 M. phosphate buffer pH 7.2 ให้ในขนาด 0.1 - 0.2 มก./กก. โดยการกินหรือสวนเก็บทางทวารหนัก และถ้าจำเป็นอาจให้ซ้ำเป็นครั้งที่ 2 หรือครั้งที่ 3 ใน 8-12 ชั่วโมง และ 18-24 ชั่วโมง ตามลำดับ การใช้ยาในขนาดที่สูงกว่านี้มักเกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเลือดออกง่าย การรักษาโดยใช้ NSAIDS นี้ได้ผลร้อยละ 50-80 (Holiday et al. 1979, Alpert et al. 1979) ในบางรายงานได้ผลสูงถึงร้อยละ 100 (Obeyesekere et al. 1980) การรักษาจะได้ผลน้อยลงถ้าใช้กับทารกที่มีอายุเกิน 14 วันไปแล้ว หากใช้วิธีการดังกล่าวไม่ได้ผลต้องพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดต่อไป

ข้อควรระวัง ห้ามใช้ indomethacin ในการรักษา PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีปัสสาวะออกน้อย มีภาวะ hyperbilirubinemia และมี bleeding disorders เพราะจะเกิดผลแทรกซ้อนได้มาก

4. Pain^(7,18) : ยาตัวใหม่ๆในกลุ่ม NSAID นอกเหนือจาก ASA มีฤทธิ์แก้ปวดเกือบทุกตัว เช่น diflunisol, mefenamic acid, ibuprofen, naproxen และ indomethacin ใช้ได้ผลดีเฉพาะ somatic pain แต่สำหรับ visceral pain นั้นไม่ค่อยได้ผล นอกจากนี้ ASA ยังใช้บรรเทาอาการปวดที่มีสาเหตุจากหลอดเลือด (vascular pain) ได้ เช่น ปวดศีรษะไมเกรน เป็นต้น

5. Fever : ใช้เกิดจากการกระตุ้นของสาร exogenous pyrogens หลายอย่างผ่าน interleukin-1 ไปมีผลทำให้การหลั่ง PGE₁ ที่ hypothalamus เป็นเหตุให้อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้นโดยออกฤทธิ์ผ่านทาง c-AMP ASA มีฤทธิ์ลดใช้โดยยับยั้งการสร้าง PGE₁ ในสมองทำให้หลอดเลือดบริเวณผิวหนังขยายตัวระบายความร้อน และมักจะมีเหงื่อออกหลังไข้ลดได้ การใช้ ASA หรือยาในกลุ่ม NSAIDS เพื่อการลดไข้ นั้นเป็นเพียงการรักษาประคับประคองเท่านั้น ไม่ควรใช้ในกรณีที่ยังไม่ได้ในการหาสาเหตุ เพราะจะบดบังอาการโดยเฉพาะที่เกิดจากการติดเชื้อ และอาจทำให้การติดเชื้อรุนแรงกว่าที่ควรจะเป็นได้

ในผู้ป่วยที่เป็นไข้ไม่ทราบสาเหตุ (FUO) อาจพิจารณาใช้ NSAIDS ในการลดไข้เฉพาะกรณีที่ยังสงสัยว่าไข้นั้นอาจเกิดจาก connective tissue diseases โดยที่ต้องแยกสาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อ granulomas และ malignancy ออกให้ได้ก่อน⁽¹⁹⁾

6. Superficial thrombophlebitis สาเหตุอาจเกิดจากการมี intenal injury (เรียกว่า chemical phlebitis) หรือเกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุก็ได้ ตรวจพบมีการอักเสบของหลอดเลือดดำได้ผิวหนัง พร้อมกับมีไข้ ซึ่งควรแยกให้ได้จาก bacterial cellulitis หรือ lymphangitis เสียก่อน ให้

การรักษาโดยประคบความร้อน, ยกแขนหรือขาขึ้นให้สูงเพื่อให้อาการบวมยุบลง และอาจให้ ASA หรือ indomethacin ในระยะเวลาสั้น ๆ เพื่อช่วยลดการอักเสบของหลอดเลือดและเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียง

7. Viral หรือ idiopathic pericarditis⁽²⁰⁾ พบอุบัติการณ์สูงในวัยหนุ่มสาว มีไข้ร่วมกับอาการเจ็บหน้าอก มักเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส 10-12 วัน ให้การรักษาตามอาการ เช่น อาการเจ็บหน้าอกใช้ ASA ในขนาดที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ถ้าอาการไม่ดีขึ้นอาจเลือกใช้ NSAIDS ตัวอื่น เช่น indomethacin 25-75 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ถ้าอาการรุนแรงกว่านี้ให้พิจารณาใช้ corticosteroid ก่อนที่จะใช้ยาดังกล่าว ควรแน่ใจว่าให้การวินิจฉัยถูกต้องแล้ว ไม่ใช่เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อวัณโรค ระยะเวลาของการใช้ยามักให้กินยาต่อ 1 สัปดาห์หลังจากที่อาการดีขึ้นแล้วจึงค่อยลดขนาดลง ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจะกลับเป็นซ้ำได้ แต่โอกาสเกิดซ้ำจะน้อยลงถ้าเลยระยะเวลา 2 ปีไปแล้ว ในรายที่มีอาการมากหรือเป็นซ้ำบ่อย ควรพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัด

8. Post-cardiac injury syndrome⁽²⁰⁾ : เป็นอาการของ acute pericarditis ที่เกิดตามหลังการผ่าตัดหัวใจ การบาดเจ็บต่อหัวใจ หรือ myocardial infarction มักเกิดตามหลังสาเหตุดังกล่าวในเวลา 1-4 สัปดาห์ เชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ต่อกล้ามเนื้อหรือเยื่อหุ้มหัวใจ ส่วนมากอาการไม่รุนแรงและตอบสนองดีต่อการให้ ASA หรือ indomethacin แต่ถ้าอาการหนัก เช่น มี cardiac tamponade ต้องเจาะระบายน้ำออกร่วมด้วย

9. Pleurisy : อาการเจ็บหน้าอกที่เกิดจากเยื่อหุ้มปอดอักเสบที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสหรือโรคทาง connective tissue อาจให้ NSAIDS ลดการอักเสบและบรรเทาอาการเจ็บหน้าอกได้

10. Chronic recurrent erythema nodosum^(21,22) : EN เป็น inflammatory subcutaneous nodules พบบ่อยที่บริเวณหน้าแข้งทั้งสองข้าง กดเจ็บ มักเป็นในผู้หญิง อาจมีไข้และปวดข้อร่วมด้วย เกิดจากปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อการติดเชื้อจากการใช้ยาบางชนิด หรือพบร่วมกับ inflammatory bowel diseases ให้การรักษาที่สาเหตุ การให้ salicylate จะช่วยบรรเทาโรคที่ผิวหนังและอาการไข้ ปวดข้อได้ดี

11. Idiopathic urticarial vasculitis^(21,22) : เป็น vasculitis ที่มีลักษณะของผื่นคล้ายลมพิษ แต่ปรากฏอยู่นานเกิน 24 ชั่วโมง มีอาการเจ็บมากกว่าคัน เกิดร่วมกับไข้และปวดข้อ เมื่อหายแล้วเหลือเป็นสีคล้ำ ตรวจพบ ESR สูง และ complement ต่ำ บางรายมีไตอักเสบได้เล็กน้อย การรักษาต้องทำการตรวจค้นหาสาเหตุก่อน เช่น โรคทาง connective tissue ประวัติการใช้ยา แต่ส่วนใหญ่มักหาสาเหตุไม่พบ ถ้าอาการไม่หนักให้ indomethacin ได้ผลดี แต่ถ้าเป็นมากต้องให้ corticosteroid

12. Bartter's syndrome⁽²³⁾ เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย hypokalemia (เกิดจากการสูญเสียโปแตสเซียมไปทางปัสสาวะ) ระดับ renin และ aldosterone ใน plasma สูง ความดันโลหิตเป็นปกติ และไม่สูงขึ้นเมื่อให้ angiotensin II เข้าหลอดเลือด และท้ายสุดก็มีการเพิ่มจำนวนของเนื้อไตในส่วน juxtaglomerular apparatus มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เชื่อว่าพยาธิกำเนิดมีจุดเริ่มต้นที่หน้าที่ของไตส่วน

tubule ที่เก็บโปแตสเซียมไว้ไม่ได้ เป็นเหตุให้โปแตสเซียมในเลือดลดต่ำลง ซึ่งจะกระตุ้นให้ไตสร้าง PGE₂ และ PGI₂ เพิ่มมากขึ้น และ PGS ทั้งสองนี้เองเป็นตัวกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone ทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดยิ่งต่ำลงอีก และมีภาวะ metabolic alkalosis ตามมา เนื่องจาก PGI₂ มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด จึงต้านฤทธิ์กันกับ angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดบีบตัว ผู้ป่วยจึงมีความดันอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งที่มี aldosterone ขึ้นสูง

การให้ยาในกลุ่ม NSAIDS เช่น indomethacin, ibuprofen หรือ aspirin จะยับยั้งการสร้าง PGS ทำให้ระบบ renin-angiotensin และ aldosterone กลับมาปกติได้ แต่ระดับของโปแตสเซียมจะยังคงต่ำอยู่ จึงต้องให้กินทดแทนด้วย นอกจากยาในกลุ่มนี้แล้ว ยังมียาตัวอื่นที่อาจเลือกใช้ได้ เช่น การใช้ spironolactone ในการสกัดกั้น aldosterone หรือใช้ยาในกลุ่ม r-blocker ในการสกัดกั้นการหลั่ง renin ได้ด้วย β -blocker

13. Diarrheogenic islet-cell tumor (VIP-oma)⁽²⁴⁾ หรือ Pancreatic cholera เป็นโรคที่มีอาการท้องเดินอย่างรุนแรงมีสาเหตุจากฮอร์โมนซึ่งหลั่งออกมาจาก islet-cell tumor ฮอรโมนเหล่านี้ได้แก่ vasoactive intestinal peptides, (VIP), human pancreatic polypeptides, gastric inhibitory polypeptide และ PGS โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะมี VIP เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดอาการท้องเดิน อุจจาระจะมีลักษณะเป็นน้ำจำนวนมากกว่า 750 มล.ต่อวัน อาจออกมากถึง 1-5 ลิตรต่อวันได้

การรักษาต้องผ่าตัดเอาเนื้องอกออกหลังจากที่ได้แก้ไขภาวะการขาดสารน้ำและเกลือแร่เรียบร้อยแล้ว ซึ่งในบางรายอุจจาระออกมากทำให้แก้ไข

ลำบาก การใช้ indomethacin เพื่อสกัดกั้น PGS อาจทำให้จำนวนอุจจาระลดลงได้ ทำให้การเตรียมตัวก่อนผ่าตัดกระทำได้สะดวกยิ่งขึ้น แต่การใช้ indomethacin จะได้ผลมากหรือน้อยขึ้นกับว่าผู้ป่วยนั้น ๆ มีระดับของ PGS ที่หลังมาจากเนื้องอกของตับอ่อนมากน้อยเพียงใด

แนวโน้มของการใช้ยาในอนาคต

1. Septicemic shock⁽²⁴⁾ : การศึกษาด้าน hemodynamic ของ septicemic shock พบว่า แรงต้านทานในหลอดเลือดส่วนปลายลดลงในระยะแรกของ shock จาก mediators ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดหลายชนิด ได้แก่ kinin, β -endorphin, enkephalin และยังมีกรร่วของ plasma ออกจากหลอดเลือดเนื่องจากสารพวก leukotriene และจากการกระตุ้นระบบ complement เมื่อเข้าสู่ระยะ shock หลอดเลือดจะบีบตัวเพื่อให้แรงต้านส่วนปลายสูงขึ้นกว่าปกติ ในระยะนี้พบมี TXA_2 สูงขึ้นชัดเจน การรักษาภาวะ septicemic shock ในระยะนี้จึงมุ่งให้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น dopamine หรือใช้ยาในกลุ่ม NSAIDS เพื่อลดการสร้าง TXA_2 ลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ดีขึ้น

2. Immunoregulator^(25,26,27) : มีหลักฐานยืนยันว่าในคนที่มีการะพรวงอิมมูนถ้าให้ indomethacin จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ โดยเฉพาะ delay type hypersensitivity เชื่อว่ายาออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง PGE ซึ่ง PG ตัวนี้มีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบอิมมูนฟั้งเซลล์อย่างสลับซับซ้อนมาก

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ naproxen sodium ในการรักษาอาการปวดที่เกิดจากการหดเกร็งของท่อไตและท่อทางเดินน้ำดี⁽²⁸⁾ โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นเลือดในขนาด 275 มก.

พบว่าได้ผลดี นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของ NSAIDS กับการเกิดมะเร็งในลำไส้ใหญ่⁽²⁹⁾ พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งได้

ตราบไคที่งานวิจัยทางด้าน prostaglandins และ NSAIDS ยังรุดหน้าอยู่ โอกาสที่เราจะนำยากลุ่มนี้มาใช้ในการบำบัดพยาธิสภาพต่าง ๆ ก็มีมากขึ้นตามลำดับ อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ในการบำบัดรักษาผู้ป่วย ควรมีข้อบ่งชี้ที่แน่นอน กำนึงถึงผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ และความเสี่ยงของผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นได้เสมอ การใช้ยาในการรักษาที่ยังไม่มีข้อสรุปหรือใช้ยาโดยคิดว่าน่าจะจะได้ผลจากกลไกการออกฤทธิ์ อาจจะได้ผลเสียมากกว่าที่จะได้ผลดี ในการรักษาผู้ป่วยนั้น ๆ

References

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. Nature (New Biology) 1971; 231: 232-5.
2. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: A new group of biologically active compound derived from prostaglandin endoperoxidases. Proc Natl Acad Sci 1975; 72: 2994-8.
3. Johnson RA, Morton DR, Kinner JH, et al. The chemical structure of prostaglandin (prostacyclin). Prostaglandin 1976; 12: 915-28.
4. Akerlund M, Andersson KE, Ingemarsson I. Effect of terbutaline on myocardial activity, uterine blood flow & lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhea. Br J Obstet Gynecol 1976; 80: 673-8.
5. Pickles VR. A plain muscle stimulant in the menstruum. Nature 1957; 180: 1198-9.
6. Eglington G, Raphael RA, Smith GN, et al. The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. Nature 1963; 200: 960.
7. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 2nd ed. California: Lange, 1984.
8. Ososky HJ. Advances in clinical obstetric and gynecology. vol.2, Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
9. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in arteriosclerotic patients. N Engl J Med 1983; 308: 800-5.

10. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978; 61: 314-9.
11. Marcus AJ. The role of lipids in platelet function: with particular reference to the arachidonic acid pathway. *J Lipid Res* 1978; 19: 793-826.
12. Baenziger NL, Dillender MJ, Majerus PW. Culture human skin fibroblasts and arterial cells produce a labile platelet-inhibitory prostaglandin. *Biochem Res Commun* 1977; 78: 294-301.
13. Czervionke RL, Hoak JC, Fry GL. Effect of aspirin on thrombin-induced adherence of platelets to cultured cells from the blood vessel walls. *J Clin Invest* 1978; 62: 847-56.
14. Jordan SC, Oive Scott. *Heart Disorders in Paediatrics*. 2nd ed. London: Butterworths & Co Ltd, 1981.
15. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in premature infant. *N Engl J Med*. 295: 526, 1976.
16. Heyman MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295: 530, 1976.
17. Friedman Z, Whitman V, Maisels MJ, et al. Indomethacin deposition, and indomethacin induced platelet dysfunction in premature infants. *J Clin Pharmacol* 18: 272, 1978.
18. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, et al. *Text book of Rheumatology*. vol 1. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1985. pp 752-73.
19. Petersdorf RG, Root RK. Chills and Fever, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald E. et al (eds). New York: Mc Graw-Hill, 1987. Chap 9, pp 50-57.
20. Colucci WS, Braunwald E. Viral or idiopathic form of acute pericarditis and post cardiac injury syndrome in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald E. et al (eds.). New York: McGraw Hill, 1987. chap 193, pp 1011.
21. Lichtenstein J, Flowers F, Sherertz EF. Non-steroidal antiinflammatory drugs: Their use in dermatology. *Int J Dermatol* 1987; 26(2): 80-87.
22. Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. *Andrew's Diseases of the skin*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1982.
23. Coe FL, Kathpalia S. Hereditary Tubular Disorders, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald E. et al (eds.). New York: McGraw Hill, 1987. Chap 228, pp 1207.
24. Schumer W. Modern concepts of treatment of septic shock. *Curr Surg* 1982; 39: 1-4.
25. Goodwin JS, Murphy S, Bankhurst AD, et al. Partial reversal of cellular immune defect in common variable immunodeficiency with indomethacin. *J Clin Lab Immunol* 1: 197-199, 1978.
26. Goodwin JS, Sclinger DS, Messner RP, et al. Effect of indomethacin in vivo on humoral and cellular immunity in humans. *Infect Immun* 19: 430-433, 1978.
27. Goodwin JS Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on immune function. *Semin in Arthritis and Rheumatism* 1983; 13(1): 134-43.
28. Cavrini P, Bufalino L, Gardini F. Treatment of acute pain of ureteral and biliary colic with naproxen sodium administered by the parenteral route. *J Clin Pharmacol Res* 1986; 6(6): p 495-500.
29. Pollard M, Luckert PH, Schmidt MA. The suppressive effect of pyroxicam on autochthonous intestinal tumors in the rat. *Cancer Lett* 1983 Nov; 21(1): p 56-61.
30. Eveus RP. Nonrheumatologic uses of NSAIDS. *Drug Intell Clin Pharm* 1984 Jan; 18(1): p 52-5.