



การใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้สูงอายุ

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ผู้เขียนบทความ

2.50 หน่วยกิต

สิริสุข พละภิญโญ*, ทกัยทิพย์ หอมแสงประดิษฐ์#,
วาทินี ลิ้มเลิศมงคล#, ปานชิวัน อินอ่อน#

* อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกษัชกรชุมชน บริษัท ซูรุส: ประเทศไทย (จำกัด)

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เมื่อศึกษาบทความจบแล้ว ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่อไปนี้

- 1) เกสัชวิทยาของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- 2) อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- 3) แนวทางการเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้สูงอายุ

บทคัดย่อ

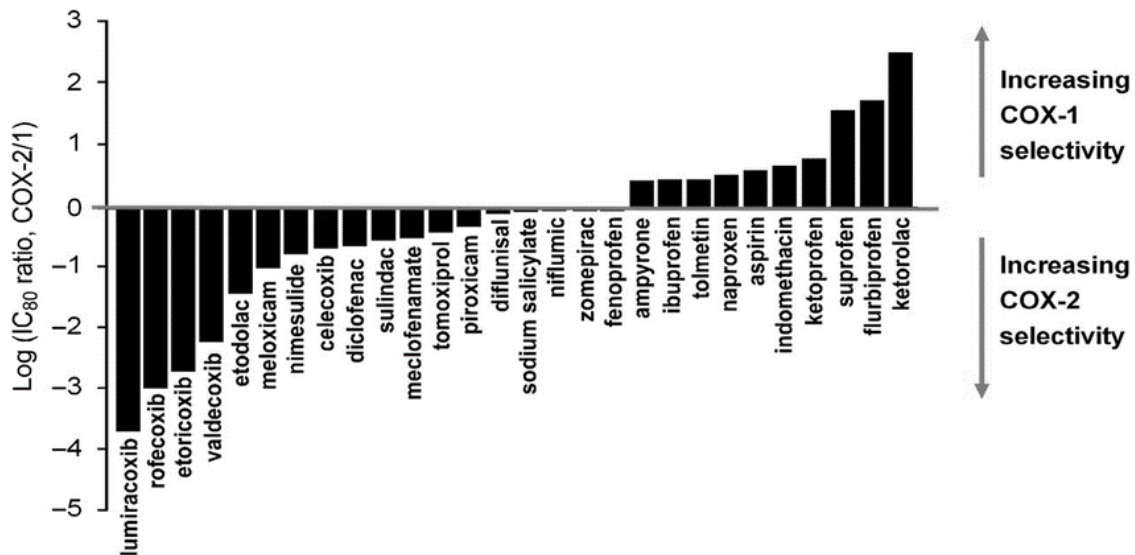
ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติเนื่องจากเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อลดอาการปวดและการอักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งเป็นอาการนำอาการสำคัญที่เป็นเหตุผลให้ผู้ป่วยเข้ารับบริการในสถานพยาบาลโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมักมีโรคที่เกี่ยวข้องกับความปวด เช่น ปวดข้อเข่าจากภาวะข้อเสื่อม หรือ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและเอ็นจากการที่มีกิจกรรมเคลื่อนไหวร่างกายลดลง แม้ว่า NSAIDs จะมีประโยชน์ในการบรรเทาความทุกข์ทรมานจากความปวดในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่ก็มีความเสี่ยงจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้หลายประการซึ่งอาจมีความชุกและอันตรายมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ เช่น ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ความเป็นพิษต่อหัวใจและหลอดเลือด ความเป็นพิษต่อไต และ อันตรกิริยากับยาอื่นที่ผู้สูงอายุใช้อยู่เป็นประจำ1 บทความนี้จะจึงมีขึ้นเพื่อทบทวนองค์ความรู้เกี่ยวกับเภสัชวิทยาของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้ และ แนวทางการเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้สูงอายุ

เภสัชวิทยาของ NSAIDs

NSAIDs ออกฤทธิ์ลดการอักเสบโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenases (COXs) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์สารสื่อการอักเสบ เช่น prostaglandins และ thromboxanes² สารสื่อการอักเสบในตระกูล prostaglandins (PG) ได้แก่ PGE₂, PGI₂ และ PGD₂ มีฤทธิ์เพิ่มการไหลเวียนเลือดเข้าสู่บริเวณที่เนื้อเยื่อถูกกระทบกระเทือนทำให้มี vascular permeability มากขึ้นจึงทำให้เกิดการบวมและร้อน ร่วมกับการเหนี่ยวนำเซลล์ leukocyte และกระตุ้น T_H2 cell differentiation ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อตามมา นอกจากนี้สารสื่อการอักเสบในตระกูล prostaglandin ที่ถูกเหนี่ยวนำขึ้นยังทำให้ threshold ในการรับรู้ความปวดของเซลล์ประสาท nociceptor ลดต่ำลงนำไปสู่ peripheral sensitization และการรับส่งสัญญาณความปวดในไขสันหลังไปสู่สมองมีมากขึ้นซึ่งนำไปสู่ central sensitization ดังนั้นจึงทำให้ผู้ป่วยรู้สึกปวดเมื่อนเนื้อเยื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น³

เนื่องจากพบว่าเอนไซม์ COX มีอย่างน้อย 2 isoforms ได้แก่ COX-1 และ COX-2 ซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกันโดย COX-1 จะทำหน้าที่ในสภาวะปกติเพื่อช่วยรักษาสสมดุลของร่างกายเช่นการสร้างเมือกปกป้องผนังกระเพาะอาหาร การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และการไหลเวียนของเลือดผ่านไต ในขณะที่ COX-2 จะถูกเหนี่ยวนำให้มีการ การปวด การขยายตัวของหลอดเลือด⁴ ยาที่ไม่มีความจำเพาะในการยับยั้ง COX ซึ่งเป็น NSAIDs ที่มีการใช้มานานแล้ว (traditional NSAIDs; tNSAIDs) เช่น aspirin, indomethacin, mefenamic acid, naproxen, piroxicam และ ibuprofen จึงมักพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อเยื่อทางเดินอาหาร เช่น การเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้มากกว่ายาซึ่งเลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 (selective COX-2 inhibitors; COXIBs)⁵

การจัดแบ่ง NSAIDs ตามความจำเพาะในการยับยั้ง COX โดยประเมินจากค่า IC₈₀ ในการยับยั้ง COX-2/COX-1 มีรายละเอียดดังรูปที่ 1 ซึ่งจะเห็นว่า NSAIDs บางชนิดเช่น diclofenac, etodolac และ meloxicam มีความจำเพาะต่อ COX-2 ในระดับใกล้เคียงกับ celecoxib แต่ไม่นิยมจัดยาเหล่านี้เป็น COXIBs เพราะในขนาดใช้ในเวชปฏิบัติอาจมีฤทธิ์ต่อ COX-1 ด้วยและเป็นยาที่มีการใช้ก่อนที่จะมีการจัดกลุ่มยา COXIBs^{6,7} นอกจากนี้ฤทธิ์ลดการอักเสบและบรรเทาปวดแล้ว NSAIDs ยังมีผลลดไข้จากการขัดขวางการสร้าง PGE₂ ซึ่งเกิดจากการยับยั้ง COX บาง isoform ในสมองส่วน anterior hypothalamus โดยพบฤทธิ์นี้ได้ทั้ง tNSAIDs และ selective COX-2 inhibitors ทั้งนี้ฤทธิ์ทั้งสามประการคือฤทธิ์ลดการอักเสบ ฤทธิ์บรรเทาปวด และฤทธิ์ลดไข้ของ NSAIDs มีความแตกต่างกันระหว่างยาแต่ละชนิดและขึ้นกับขนาดใช้ยา^{5,6,8}



รูปที่ 1 การจัดแบ่ง NSAIDs ตามความจำเพาะในการยับยั้ง COX โดยประเมินจากค่า IC₈₀ ในการยับยั้ง COX-2/COX-1⁶

ฤทธิ์การยับยั้ง COX ของ NSAIDs ส่วนใหญ่เป็นแบบผันกลับได้ (reversible inhibition) แต่ aspirin มีกลไกการยับยั้ง COX โดยทำปฏิกิริยา acetylation กับเอนไซม์ดังกล่าวซึ่งทำให้ผลการยับยั้งเอนไซม์นั้นเกิดขึ้นโดยถาวร (irreversible inhibition) ดังนั้นผลของ aspirin จึงขึ้นกับความเร็วในการสร้างเอนไซม์ COX ขึ้นใหม่ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในเนื้อเยื่อแต่ละส่วน สำหรับเกล็ดเลือดซึ่งไม่มีความสามารถในการสร้าง COX ขึ้นใหม่ได้ ผลของ aspirin ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจึงมีอายุเทียบเท่ากับอายุของเกล็ดเลือดคือประมาณ 8 ถึง 12 วัน^{5, 6, 9}

NSAIDs แต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพทางคลินิกที่ใกล้เคียงกัน^{9, 10} โดยส่วนใหญ่ NSAIDs มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีและจับกับโปรตีนในน้ำเลือดในสัดส่วนที่สูง¹¹ sulindac และ parecoxib เป็น NSAIDs ที่อยู่ในรูปบรรพเภสัช (prodrug) ซึ่งต้องถูกเปลี่ยนแปลงเป็น sulindac sulfide และ valdecoxib ก่อนจึงจะออกฤทธิ์ควรระวังการเลือกใช้นี้ในผู้ป่วยการทำงานของตับผิดปกติ⁹ ความแตกต่างของโครงสร้างทางเคมีของ NSAIDs แต่ละชนิดมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ NSAIDs โดยเฉพาะค่าครึ่งชีวิต (half-life) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ NSAIDs แต่ละชนิด¹ NSAIDs แต่ละชนิดจึงมีความเหมาะสมในการใช้ในสถานการณ์ที่ต่างกัน เช่น ในการรักษาอาการปวดอักเสบแบบเฉียบพลันหรือลดไข้ควรเลือกใช้ NSAIDs ที่มีการออกฤทธิ์เร็ว แต่ถ้าเป็นการรักษาอาการปวดอักเสบแบบเรื้อรังอาจมีความเหมาะสมที่จะใช้ NSAIDs ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวและออกฤทธิ์ได้นานเพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วยเนื่องจากไม่จำเป็นต้องบริหารยาบ่อยครั้ง ความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ NSAIDs นอกจากจะมีผลต่อประสิทธิภาพและความร่วมมือในการใช้ยาแล้ว ยังมีผลต่อความปลอดภัยในการใช้ยาด้วยเนื่องจากยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกายระบบต่างๆ ได้มากกว่ายาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น¹² เภสัชจลนศาสตร์ของ NSAIDs ที่มีการใช้แพร่หลายในเวชปฏิบัติมีรายละเอียดดังตารางที่ 1¹³

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของ NSAIDs ที่มีการใช้แพร่หลายในเวชปฏิบัติ¹³

NSAIDs	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	วิธีหลักในการเปลี่ยนแปลงยา	การขับออกทางน้ำดี (% ของยาทั้งหมด)	การขับออกทางไต (% รูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง)
Aspirin	14-20 นาที	Hydrolysis, glucuronide conjugation	0	<2
Celecoxib	11-16	Conjugation	ไม่มีข้อมูล	2
Diclofenac	1-2	Oxidation	10-20	<1
Ibuprofen	2-2.5	Oxidation	0	<1
Indomethacin	4.5-6	Oxidation, conjugation	ส่วนใหญ่	60-70
Meloxicam	13-20	Oxidation	ส่วนใหญ่	<0.25
Mefenamic acid	3-4	Conjugation	0	<6
Naproxen	12-15	Conjugation, oxidation	0	<1
Piroxicam	30-86	Oxidation	0	<5

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ NSAIDs ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาโดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร การแข็งตัวของเลือด และการหดตัวของหลอดเลือด อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ ได้แก่ ผู้สูงอายุ เด็ก สตรีตั้งครรภ์ สตรีที่กำลังให้นมบุตร ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยทางเดินหายใจอุดกั้น ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยวิฤต และผู้ป่วยที่มีการใช้ยาซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคประจำตัวที่กล่าวมานี้ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ NSAIDs จำแนกตามระบบร่างกาย มีรายละเอียดดังตารางที่ 2⁹ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs

สามารถพบได้ทุกช่วงการใช้ยาแม้แต่การใช้ยาเป็นระยะเวลาสั้น ๆ หรือ การใช้ยาสลับกับการหยุดใช้ยาเป็นระยะ (intermittent dosing หรือ drug holidays) อย่างไรก็ตามพบว่าอาการไม่พึงประสงค์บางประการอาจมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาและขนาดยาที่เพิ่มขึ้นก็เป็นได้ ดังนั้นจึงควรใช้ยาในกลุ่มนี้ด้วยความระมัดระวังตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา⁹

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ NSAIDs จำแนกตามระบบร่างกาย^{1, 9, 11, 14}

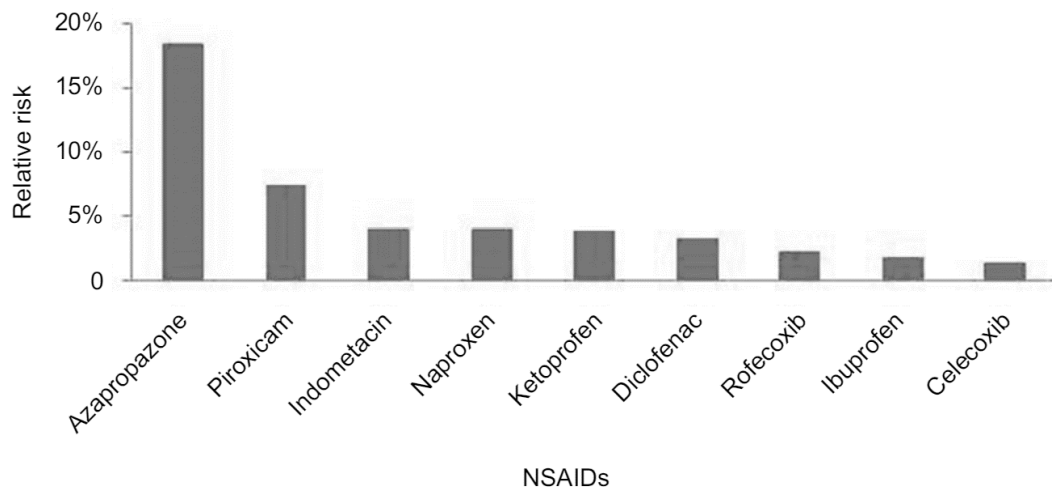
ระบบร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์
ระบบทางเดินอาหาร	อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ ปวดท้องหรือรู้สึกไม่สบายท้อง กรดไหลย้อน แผลเปื่อยในทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง เลือดออกในทางเดินอาหาร ทางเดินอาหารทะลุ
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	ภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงขึ้น ภาวะหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง
ตับและน้ำดี	ระดับเอนไซม์ transaminase สูงกว่าปกติ ตับอักเสบ ท่อน้ำดีอักเสบอุดตัน ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคตับรุนแรงขึ้น (เช่น ภาวะเลือดออกง่าย และ ภาวะไตวายเนื่องจากโรคตับหรือที่เรียกว่า hepatorenal syndrome)
ไต	ระดับ creatinine และ BUN สูงกว่าปกติ ระดับโซเดียมและโพแทสเซียมสูงกว่าปกติ การทำงานของไตลดลง บวม น้ำ ความดันโลหิตสูง ไตอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน
การหยุดไหลของเลือด	การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลง ค่า PT/PTT ยาวขึ้น การหยุดไหลของเลือดช้าลง
ระบบหายใจ	อาการภูมิแพ้จมูกกำเริบ อาการโรคหืดกำเริบ หลอดลมอักเสบ
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน	- ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่ไม่ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน (pseudo-hypersensitivity) อาการ คือ ผื่นลมพิษ ภูมิแพ้จมูกกำเริบ ผู้ป่วยมักมีอาการปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ NSAIDs ทุกชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 รวมถึง aspirin - ปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (true hypersensitivity) เช่น การเกิดผื่นชนิด fixed drug eruption, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), maculopapular rash (MP rash) เป็นต้น มักเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเมื่อได้รับยา NSAIDs ที่จำเพาะ ผู้ป่วยสามารถใช้ยา NSAIDs ที่มีโครงสร้างต่างจากยาที่แพ้ได้ เนื่องจากพบการแพ้ข้ามกลุ่มได้น้อย

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดต่อระบบทางเดินอาหารเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดจากการใช้ NSAIDs โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาหารไม่ย่อยหรือรู้สึกไม่สบายท้องได้บ่อยถึงร้อยละ 20 อย่างไรก็ตามอาการที่ผู้ป่วยให้ข้อมูลอาจไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดท้องรุนแรงแต่กลับไม่พบแผลในทางเดินอาหารเมื่อได้รับตรวจวินิจฉัยโดยการส่องกล้อง ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีแผลเลือดออกในทางเดินอาหารอาจไม่มีอาการปวดหรือไม่สบายท้องใด ๆ เลยก็เป็นได้⁹ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารสันนิษฐานได้ว่าเกี่ยวข้องกับอย่างน้อย 2 กลไกคือการยับยั้ง COX-1 ซึ่งทำให้กระบวนการป้องกันตนเองของทางเดินอาหารมีประสิทธิภาพลดลงร่วมกับคุณสมบัติทางเคมีของยาซึ่งทำให้เกิดการระคายเคืองได้โดยตรง⁹ ดังนั้นแม้การให้ tNSAIDs โดยการฉีดหรือการทาผิวหนังซึ่งไม่ได้ผ่านทางเดินอาหารโดยตรงก็สามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้กลับพบว่า การตั้งตำรับยา tNSAIDs ให้หลีกเลี่ยงการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหาร เช่น enteric-coated preparations กลับไม่ช่วยลดอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด¹⁵ ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่ากลไกหลักของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ tNSAIDs ต่อทางเดินอาหารเกิดจากการยับยั้ง COX-1 และนำไปสู่ความพยายามในการพัฒนายาที่เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 (COXIBs) ขึ้นซึ่งพบว่ามีความปลอดภัยต่อ

ทางเดินอาหารมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา NSAIDs ต่อเนื่องระยะยาว เช่น ในผู้ป่วยข้อเสื่อม และ ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis)¹⁶

ปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยส่งเสริมให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจาก tNSAIDs ได้แก่ สูงอายุ การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาที่มีผลระคายเคืองทางเดินอาหารเช่น corticosteroids การใช้ NSAIDs ขนาดสูง และ การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs มากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกัน^{17, 18} เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่าง tNSAIDs ด้วยกันจะพบว่า ibuprofen มีอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่ายาอื่น ในขณะที่ indomethacin, naproxen และ piroxicam มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารค่อนข้างมาก (รูปที่ 2)^{12, 19} การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ร่วมด้วยพบว่าเพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดหรือ NSAIDs อย่างใดอย่างหนึ่งโดยสันนิษฐานว่าเป็นผลจากอันตรกิริยาระหว่างยาทั้งสองกลุ่มทำให้มีค่า INR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก⁹



รูปที่ 2 ความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนของ NSAIDs ชนิดต่าง ๆ¹⁹

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจาก tNSAIDs สามารถดำเนินการได้อย่างน้อย 4 แนวทาง^{15, 18} ได้แก่

- 1) การให้ยาที่ลดความเป็นกรดในทางเดินอาหารเช่น proton pump inhibitors (PPIs) ร่วมกับยา tNSAIDs
- 2) การให้ misoprostol ซึ่งเป็น analog ของ prostaglandin ที่ลดลงจากการใช้ tNSAIDs
- 3) การเปลี่ยนจาก tNSAIDs ไปใช้ COXIBs แทน
- 4) การเปลี่ยนจาก tNSAIDs ไปใช้ยาทาเฉพาะที่แทน

อย่างไรก็ตามกลับพบว่าทางเลือกทั้ง 4 แนวทางที่กล่าวมานี้ต่างก็มีข้อจำกัดในบางสถานการณ์แตกต่างกัน เช่น ข้อจำกัดของ misoprostol ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิดท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ที่รุนแรงจนเกิดภาวะขาดน้ำ หรือมีผลทำให้ความดันโลหิตลดต่ำมาก เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงยาไม่พึงประสงค์การหดเกร็งของมดลูก มีเลือดออกจากช่องคลอด จึงระมัดระวังในหญิงที่มีแนวโน้มตั้งครรภ์และห้ามใช้ยากับสตรีมีครรภ์ เพราะมีความเสี่ยงต่อภาวะท้องนอกมดลูก ภาวะแท้ง การคลอดก่อนกำหนด หรือทารกในครรภ์พิการ และการนำไปใช้ในทางที่ผิดซึ่งอาจสร้างปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาและลดประสิทธิภาพในการปกป้องทางเดินอาหารลง ในขณะที่ COXIBs นั้นเป็นทางเลือกที่มีราคาสูงมากกว่า tNSAIDs หลายเท่า นอกจากนี้ยังมีข้อกังวลในความปลอดภัยต่อระบบร่างกายอื่นโดยเฉพาะระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งจากประวัติการใช้พบว่ามียาที่เป็นสมาชิกของ COXIBs คือ rofecoxib ถูกถอนออกจากการจำหน่ายในท้องตลาดเนื่องจากสาเหตุที่กล่าวมานี้²⁰ ดังนั้นทางเลือกในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารที่อาจถือได้ว่าเหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทยจึงเป็นการใช้ยา PPIs ร่วมกับ tNSAIDs ซึ่งนอกจากจะมีประสิทธิภาพดีและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (cost-effectiveness) ในขณะนี้มีการพัฒนาสูตรตำรับยาสูตรผสมของ PPIs และ tNSAIDs เช่น naproxen/esomeprazole^{21, 22} หรือ

aspirin/esomeprazole²³ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดและความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารใกล้เคียงกับการใช้ COXIBs และอาจเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของระบบหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามการใช้ PPIs ควรเป็นไปอย่างสมเหตุสมผลเนื่องจากการใช้ PPIs เป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อสุขภาพของผู้ป่วยอีกหลายประการ เช่น เพิ่มโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรัง (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 10-20) เพิ่มโอกาสเกิดกระดูกหัก (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 30-40) เพิ่มโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อม (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 4-8) เพิ่มโอกาสขาดสารอาหารบางชนิด (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 60-70) และ เพิ่มโอกาสติดเชื้อในทางเดินอาหาร (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 0-600)¹⁹ สำหรับการใช้น้ำยา tNSAIDs ชนิดยาทาเฉพาะที่พบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยารับประทานในการบรรเทาปวดจากข้อเสื่อมแต่มีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมต่ำจึงมีความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการใช้ tNSAIDs ชนิดรับประทาน¹¹

แม้ว่าการใช้ยา PPIs ร่วมกับ tNSAIDs จะช่วยลดโอกาสและความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนบนได้ดังกล่าวไปข้างต้น แต่ในความเป็นจริงแล้วพบว่าการใช้ยา PPIs ร่วมกับ tNSAIDs ไม่สามารถป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนล่างได้และมีข้อมูลบางการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนล่างจากยา tNSAIDs มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับความนิยมในการใช้ยา PPIs ร่วมกับ tNSAIDs ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน^{4, 24} สันนิษฐานว่าเป็นเพราะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนล่างจาก tNSAIDs ไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรด-ด่างในลำไส้โดยตรง จึงไม่ได้ประโยชน์จากการลดความเป็นกรดจากยา PPIs²⁵ แต่ในทางกลับกันการใช้ยา PPIs อาจมีผลรบกวนสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และทำให้มีน้ำดีในลำไส้เพิ่มขึ้นจึงทำให้เกิดการทำลายเยื่อของผนังลำไส้จาก tNSAIDs ได้มากขึ้น^{4, 24-26} อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนล่างสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ COXIBs เช่นกันแต่มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า tNSAIDs จากการศึกษาลักษณะเยื่อในทางเดินอาหารส่วนล่างด้วย capsule endoscopy พบว่าการใช้ celecoxib มีผลทำลายเยื่อผนังลำไส้น้อยกว่าการใช้ ibuprofen หรือ naproxen ร่วมกับ omeprazole^{27, 28}

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ในภาวะปกติการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดถูกควบคุมด้วยสมดุลการทำงานของ COX-1 และ COX-2 โดย COX-1 จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง thromboxane A₂ (TXA₂) ซึ่งเหนี่ยวนำการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ในขณะที่ COX-2 จะกระตุ้นการหลั่ง prostacyclin (PGI₂) จาก endothelial cell ของหลอดเลือดซึ่งมีหน้าที่ขัดขวางการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ดังนั้นการใช้ยา COXIBs ที่เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 จึงเพิ่มโอกาสในการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด²⁹ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่บ่งชี้ว่า NSAIDs อาจมีกลไกอื่นที่ทำให้เยื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีความไวต่ออนุมูลอิสระมากขึ้น¹¹ ข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกหลายการวิจัยพบว่าการใช้ rofecoxib และ parecoxib/valdecoxib มีผลเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และการมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thrombosis) และนำไปสู่การยกเลิกจำหน่ายในที่สุด³⁰⁻³²

ข้อมูลจากผลการวิจัย Adenomatous prevention with celecoxib (APC) trial ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกที่มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ผลการใช้ celecoxib ในการป้องกัน colorectal adenomas พบว่าการใช้ celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยมี relative risk (RR) เท่ากับ 2.6 (95% CI 1.1-6.1) เมื่อเทียบกับยาหลอก และความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นเป็น RR 3.4 (95% CI 1.5-7.9) ในผู้ใช้ celecoxib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง³³ ผลการวิจัยที่พบความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ celecoxib มีลักษณะแปรผันตามขนาดยาที่ใช้และระยะเวลาการใช้ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Solomon และคณะที่พบว่าความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจาก celecoxib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้งนั้นมี hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.1 (95% CI 0.6-2.0) ในขณะที่ HR จะเพิ่มขึ้นเป็น 1.8 (95% CI 1.1-3.1) และ 3.1 (95% CI 1.5-6.1) สำหรับ celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งและ 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ³⁴

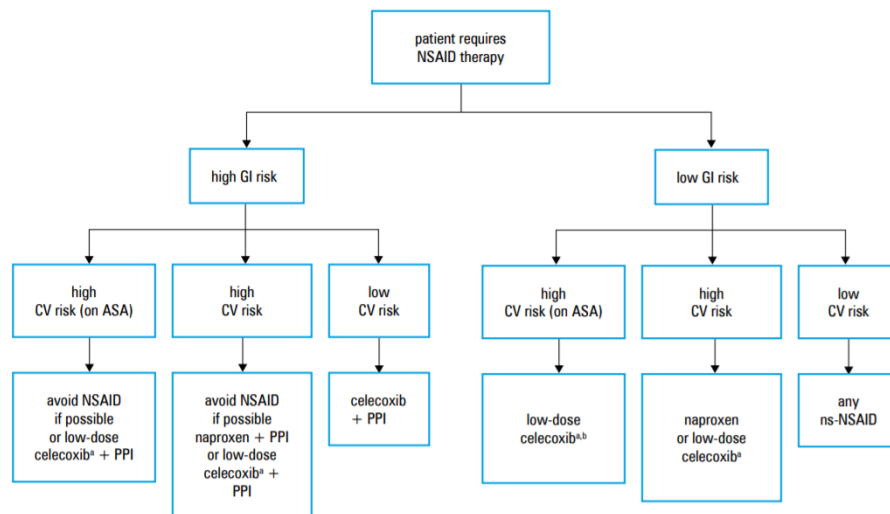
The celecoxib long-term arthritis safety study (CLASS) ซึ่งเปรียบเทียบผลตอบสนองต่อการใช้น้ำยา NSAIDs ขนาดสูง 3 ชนิด คือ celecoxib 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง, ibuprofen 800 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งและ diclofenac 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

เพื่อติดตามความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารและระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า celecoxib มีความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารสูงกว่ายาอื่น ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ³⁵

The multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long term (MEDAL) program ซึ่งประกอบด้วยงานวิจัยทางคลินิกย่อยๆ สามารถวิจัยได้แก่ the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (EDGE) trial, EDGEII trial และ MEDAL study ได้มีขึ้นด้วยวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดอันตรายต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ COXIBs โดยเฉพาะ etoricoxib เปรียบเทียบกับ tNSAIDs คือ diclofenac ในผู้ป่วยโรคข้อซึ่งต้องใช้ยากลุ่มนี้ต่อเนื่องระยะยาว ผลการวิจัยพบว่าอัตราการเกิด cardiovascular events (CVEs) ในกลุ่มที่ใช้ etoricoxib เท่ากับ 1.24 ต่อ 100 patient-years ในขณะที่ diclofenac พบ 1.30 ต่อ 100 patient-years คิดเป็น hazard ratio เท่ากับ 0.95 (95% CI 0.81-1.11)³⁶ แม้ว่าการวิจัยนี้จะสรุปว่า etoricoxib มีความเสี่ยงต่ออันตรายของระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างจาก tNSAIDs คือ diclofenac อย่างไรก็ตามมีข้อควรตระหนักถึงข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ diclofenac ซึ่งเป็นตัวเปรียบเทียบนั้นเป็น tNSAIDs ที่มีอัตราการเกิด CVEs สูงกว่า tNSAIDs อื่นจึงอาจทำให้ผลการวิจัย MEDAL แสดงผลว่า etoricoxib ไม่เพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ^{37, 38}

ผลการวิจัยของ Gislason และคณะพบว่าการใช้ NSAIDs ทั้งชนิดที่เป็น tNSAIDs และ COXIBs ในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อตายซ้ำ (reinfarction) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดย hazard ratio (HR) ในการเสียชีวิตจากการใช้ rofecoxib เท่ากับ 2.8 (95% CI 2.41-3.25), จากการใช้ celecoxib เท่ากับ 2.57 (95% CI 2.15-3.08), จากการใช้ ibuprofen เท่ากับ 1.5 (95% CI 1.36-1.67) และเท่ากับ 2.4 (95% CI 2.09-2.80) ในผู้ป่วยที่ใช้ diclofenac³⁷ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยรูปแบบ meta-analysis หลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา NSAIDs ทั้ง tNSAIDs และ COXIBs มีความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดแต่มีระดับความเสี่ยงที่แตกต่างกันโดย naproxen เป็น NSAIDs ที่มีแนวโน้มความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาอื่น^{5, 10, 39, 40}

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการใช้ NSAIDs ในทางปฏิบัติต้องเป็นไปอย่างรอบคอบเพื่อที่จะรักษาสมาดุลของความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งสัมพันธ์กับการยับยั้ง COX-2 และ ความเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารซึ่งสัมพันธ์กับการยับยั้ง COX-1 แนวทางการเลือกใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารและระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยสรุปดังรูปที่ 3¹⁰



รูปที่ 3 แนวทางการเลือกใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อระบบทางเดินอาหารและระบบหัวใจและหลอดเลือด¹⁰

เนื่องจาก ibuprofen เป็นยาที่พบการใช้บ่อยในทางปฏิบัติซึ่งอาจทำให้เกิดความเข้าใจคลาดเคลื่อนได้ว่าเป็นยาที่ปลอดภัยกว่า NSAIDs อื่นซึ่งไม่เป็นจริงดังข้อมูลข้างต้น¹⁰ นอกจากนี้การใช้ ibuprofen ร่วมกับ aspirin ยังอาจลดประสิทธิภาพของ aspirin ในการป้องกันหลอดเลือดอุดตันได้เนื่องจาก ibuprofen แย่งจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์ของ aspirin ดังนั้นสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำในการใช้ ibuprofen ร่วมกับ aspirin โดยหากเป็นไปได้ควรรับประทาน ibuprofen หลัง immediate-release aspirin อย่างน้อย 30 นาที แต่หากจะใช้ aspirin ภายหลังการรับประทาน ibuprofen ควรเว้นช่วงห่างอย่างน้อย 8 ชั่วโมง⁴¹ ในกรณีที่ไม่สามารถจัดสรรเวลารับประทานยาทั้งสองชนิดให้เป็นไปตามคำแนะนำข้างต้นได้อาจพิจารณาใช้ celecoxib แทน ibuprofen เนื่องจากการใช้ celecoxib ในขนาดที่แนะนำไม่มีผลรบกวนการออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดของ aspirin⁴²⁻⁴⁴

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต

การใช้ยา NSAIDs ทั้ง tNSAIDs และ COXIBs สามารถนำไปสู่ภาวะบวม น้ำและความดันโลหิตที่เพิ่มสูงขึ้นประมาณ 5 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจาก PGE₂ และ PGI₂ มีบทบาทสำคัญต่อการไหลเวียนเลือดผ่านหน่วยกรองของไต การใช้ NSAIDs จึงส่งผลให้ประสิทธิภาพการกรองของไตลดลงโดยเฉพาะในผู้ที่มีความบกพร่องของไตหรือตับ หรือ มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ ผู้ที่มีการใช้ยา ยับยั้ง angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin II antagonists ร่วมด้วย¹¹ นอกจากนี้ยังพบว่า NSAIDs อาจมีความเป็นพิษต่อไตโดยตรงทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อไต (interstitial nephritis) และเร่งการเสื่อมของโรคไต เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ใช้ NSAIDs ต่อเนื่องจะปริมาตรเนื้อไตลดลงและเพิ่มโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที หรือ ผู้ที่มีการใช้ยาที่มีความเป็นพิษต่อไตหรือมีผลต่อการทำงานของไต เช่น ACEIs, aminoglycosides และยาขับปัสสาวะ (ดังแสดงในตารางที่ 3)^{1, 9}

อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับและน้ำดี

การใช้ยา NSAIDs อาจสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบและความผิดปกติของทางเดินน้ำดีโดยเฉพาะ sulindac และ diclofenac ซึ่งพบรายงานความผิดปกติของระดับเอนไซม์ transaminase ได้บ่อยกว่ายาอื่น ในขณะที่ celecoxib และ etoricoxib อาจมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับน้อยกว่ายาอื่น^{9, 45} อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับจาก NSAIDs ที่พบส่วนใหญ่มีรูปแบบที่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ตับโดยตรง (hepatocellular type) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงหรือมีความผิดปกติของตับร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ ควรใช้ NSAIDs ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ NSAIDs อาจทำให้ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแย่ลง เช่น ทำให้การแข็งตัวของเลือดช้าลง เพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร และ การเกิด hepatorenal syndrome⁹ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายเกิดเมื่อการทำงานของตับแย่ลงทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง จึงมีความดันใน portal system เพิ่มขึ้น ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ endotoxin และ proinflammatory cytokines ชนิดต่าง ๆ มีผลทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง โซเดียมและน้ำเพิ่มขึ้นจึงนำไปสู่ภาวะไตวาย

อาการไม่พึงประสงค์ในหญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร

NSAIDs ไม่จัดเป็น teratogenic agent ในมนุษย์แต่ในสัตว์ทดลองพบว่า NSAIDs สามารถขัดขวางการฝังตัวของ blastocyst ได้ซึ่งอาจทำให้การปฏิสนธิและตั้งครรภ์ล้มเหลว⁹ ในหญิงมีครรภ์ระยะใกล้คลอดจะมีการเหนี่ยวนำให้ COX-2 ใน endometrium มีการทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มระดับของ PGE₂ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเหนี่ยวนำให้เกิดการคลอด ดังนั้นการใช้ยา NSAIDs ในไตรมาสสุดท้ายอาจมีผลชะลอการคลอดได้ นอกจากนี้การใช้ NSAIDs ยังทำให้แรงการปิดของ ductus arteriosus ของทารกในครรภ์ทำให้การไหลเวียนเลือดของทารกผิดปกติโดยเฉพาะที่มีอายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์ และพบความผิดปกติของผนังกันหัวใจเช่นมีการตีบของ ductus arteriosus และ oligohydramnios ดังที่มีรายงานจากการใช้ NSAIDs เพื่อป้องกัน/ชะลอการคลอดก่อนกำหนด (preterm labor)⁴⁶ นอกจากนี้การใช้ NSAIDs โดยเฉพาะ tNSAIDs และ aspirin ยังเพิ่มโอกาสที่ทั้งตัวมารดา

และทารกแรกคลอดจะมีภาวะเลือดออกหลังคลอดได้ แม้จะเป็นการใช้ยาในขนาดต่ำ ๆ ก็ตาม⁴⁷ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ในภาวะตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

ข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ NSAIDs ในหญิงให้นมบุตรยังมีค่อนข้างจำกัด NSAIDs เป็นยาที่มีการกระจายตัวผ่านน้ำนมได้และมีการจับกับโปรตีนในเลือดค่อนข้างดีจึงอาจแย่งจับกับ bilirubin และทำให้เกิดภาวะkenicterus ได้ นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ของทารกที่ดื่มนมมารดาตามที่กล่าวไปข้างต้น หญิงให้นมบุตรจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ยกเว้นในกรณีจำเป็นซึ่ง NSAIDs ที่มีข้อมูลความปลอดภัยในหญิงให้นมบุตรและแนะนำโดย the American Academy of Pediatrics ได้แก่ ibuprofen, indomethacin และ naproxen⁹

ตารางที่ 3 ตัวอย่างรายการยาที่มีผลต่อการทำงานของไต

(ดัดแปลงจาก CJSN, 2018 Dec;13: 1897–1908 และ Postgrad Med. 1996 Dec;100(6):83-4, 87-8, 91)

ยาที่มีผลทำให้เกิด Pre renal injury	ยาที่มีผลทำให้เกิด Intrinsic renal injury	ยาที่มีผลทำให้เกิด Post renal cause
<p>ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยากลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น tacrolimus, cyclosporine</p> <p>ยาขับปัสสาวะ เช่น hydrochlorothiazide, furosemide</p> <p>ยาลดความดันโลหิต กลุ่ม Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) เช่น captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, moexipril หรือ Angiotensin-receptor blockers (ARBs) เช่น losartan, valsartan, candesartan, irbesartan</p>	<p>ยากดภูมิคุ้มกันหรือยาเคมีบำบัด ได้แก่ methotrexate, platins, ifosfamide</p> <p>ยาลดความดันโลหิต ได้แก่ hydralazine</p> <p>ยาด้านเชื้อรา ได้แก่ amphotericin B</p> <p>ยาด้านไวรัส ได้แก่ acyclovir</p> <p>ยาด้านเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminoglycoside เช่น amikacin, tobramycin - Vancomycin - Beta-lactams เช่น penicillin, cloxacillin, ceftriaxone, cefdinir เป็นต้น - Quinolones เช่น ciprofloxacin, levofloxacin เป็นต้น - อื่น ๆ ได้แก่ sulfonamides, rifampicin, colistin 	<p>ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ methotrexate</p> <p>ยาด้านไวรัส ได้แก่ acyclovir</p> <p>Protease Inhibitors เช่น darunavir, indinavir, ritonavir เป็นต้น</p>

อาการไม่พึงประสงค์ในเด็ก

การใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยเด็กมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นเดียวกับในผู้ป่วยผู้ใหญ่ นอกจากนี้พบว่าการใช้ aspirin เพื่อลดไข้ในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อไวรัสอยู่อาจกระตุ้นให้เกิด Reye's syndrome ซึ่งเป็นอาการผิดปกติของระบบประสาทร่วมกับภาวะตับอักเสบรุนแรงที่มีอันตรายร้ายแรงถึงแก่ชีวิต⁴⁸⁻⁵⁰ แม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ aspirin และการเกิดภาวะนี้ยังไม่ได้รับการยืนยันอย่างชัดเจน แต่เนื่องจากภาวะนี้มีอันตรายรุนแรงจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ aspirin เพื่อลดไข้ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี⁴⁹

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา NSAIDs

ยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ซึ่งแสดงออกได้หลายรูปแบบอาการและมีความรุนแรงที่แตกต่างกันไป ดังต่อไปนี้^{9, 51, 52}

- ปฏิกริยาภูมิไวเกินที่ไม่ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน (pseudo-hypersensitivity)
 - NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD): ผู้ป่วยที่มีประวัติลมพิษเรื้อรังมีอาการลมพิษขึ้นเมื่อได้รับ NSAIDs ทุกชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 รวมถึง aspirin
 - Multiple NSAID-induced urticaria/angioedema (mNIUA): ผู้ป่วยซึ่งไม่มีประวัติลมพิษเรื้อรังมีอาการลมพิษขึ้นเมื่อได้รับ NSAIDs ทุกชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 รวมถึง aspirin
 - ASA-exacerbated respiratory disease (AERD) หรือ NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): ผู้ป่วยมีอาการทางจมูกและทางเดินหายใจเมื่อได้รับ NSAIDs ทุกชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 รวมถึง aspirin
- ปฏิกริยาภูมิไวเกินจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (true hypersensitivity)
 - Single NIUA/anaphylaxis (sNIUAA): ผู้ป่วยมีอาการลมพิษหรือ angioedema หรือ anaphylaxis เมื่อได้รับ NSAID ชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียวหรืออาจมีการแพ้ NSAIDs อื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน การแพ้ลักษณะนี้เป็นการแพ้ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเกี่ยวข้องกับ immunoglobulin E (IgE) และ mast cell ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักสามารถใช้ยา NSAIDs ที่มีโครงสร้างต่างจากยาที่แพ้ได้เนื่องจากพบการแพ้ข้ามกลุ่มได้น้อย
 - Single NSAID induced delayed reactions (sNIDR): ผู้ป่วยมีอาการผื่นที่เกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อ NSAID ชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียวหรืออาจมีการแพ้ NSAIDs อื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน เช่น fixed drug eruption, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), maculopapular rash (MP rash), ปอดอักเสบ และ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ

ปฏิกริยาภูมิไวเกินที่ไม่ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันสามารถพบการแพ้ข้ามกลุ่มระหว่าง aspirin กับ tNSAIDs ชนิดอื่นได้ เนื่องจากการยับยั้ง COX-1 จะทำให้มีการสังเคราะห์ cysteine-leukotriene (Cys-LT) เพิ่มขึ้นซึ่ง Cys-LT เป็นสารสื่อการอักเสบที่มีฤทธิ์กระตุ้นหลอดลมและทางเดินหายใจโดยตรง ทำให้หลอดเลือดขยายตัว กระตุ้นการทำงานของ mast cell และ eosinophil นอกจากนี้ยังพบว่า การยับยั้ง COX-2 อาจมีผลลด PGE₂ ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบด้วย ผลรวมจากการใช้ tNSAIDs และ aspirin จึงเพิ่มโอกาสที่จะเกิดการบวมและหดตัวของหลอดลม การอักเสบของเยื่อโพรงจมูก การบวมของหลอดเลือดใต้ผิวหนังและเยื่อต่าง ๆ^{9, 52} ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ NSAIDs ได้แก่ ประวัติการเป็นโรคหืด มีติ่งเนื้อในโพรงจมูก (nasal polyps) ประวัติผื่นลมพิษเรื้อรัง และประวัติการแพ้ยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs โดยเฉพาะ tNSAIDs ในผู้ป่วยที่มีประวัติเหล่านี้ สำหรับ COXIBs ซึ่งมีผลน้อยต่อการยับยั้ง COX-1 พบว่ามีโอกาสเกิดการแพ้ข้ามกลุ่มได้น้อยจึงอาจใช้ได้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ tNSAIDs หรือเป็นโรคหืดหลอดลม⁹ สำหรับผู้ป่วยที่มีปฏิกริยาภูมิไวเกินประเภท sNIUAA และ sNIDR ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีประวัติแพ้และยาอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน (ตารางที่ 4) แต่สามารถใช้ NSAIDs อื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีต่างกลุ่มได้อย่างระมัดระวัง^{8, 51, 52}

ตารางที่ 4 กลุ่มทางเคมีของ NSAIDs^{8, 51}

กลุ่มทางเคมี	NSAIDs
Enolic acids	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Pyrazoles	Phnylbutazone, oxyphenbutazone
Salicylic acid derivatives	Acetylsalicylic acid, salsalate, difunisal, choline salicylate, sulfasalazine
Indole and indene acetic acids	Indomethacin, etodolac, sulindac,
Hetero-aryl acetic acids	Diclofenac, ketorolac
Fenamates	Meclofenamate, mefenamic acid
Propionic acids	Ibuprofen, naproxen, naproxen sodium, fenoprofen, ketoprofen
Diarylheterocycles	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib, etoricoxib

แนวทางการเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs ได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไปเนื่องจากความเสื่อมของตับและไตทำให้มีอัตราการขจัดยาลดลงและมีความไวต่อยามากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้สูงอายุมักมีโรคประจำตัวหลายประการ โรคเหล่านี้อาจส่งเสริมการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAIDs ได้โดยตรงหรืออาจทำให้ผู้ป่วยต้องมีการใช้ยาหลายขนาน จึงเพิ่มโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยากับ NSAIDs ได้เพิ่มขึ้น¹ (ตารางที่ 5) ดังนั้นคำแนะนำตามเกณฑ์ Beers (Beers criteria) ซึ่งปรับปรุงโดย the American Geriatric Society ในปี ค.ศ. 2015 จึงระบุว่าผู้ป่วยสูงอายุควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs รวมถึง aspirin ในขนาดสูง¹

ตารางที่ 5 อันตรกิริยาระหว่าง NSAIDs กับยาที่ใช้บ่อยในผู้สูงอายุ¹

กลุ่มยา	อันตรกิริยา
Antiplatelets	เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin II antagonists	ลดการทำงานของไตอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำและความดันโลหิตสูง
Beta-blockers	ลดการทำงานของไตอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำและความดันโลหิตสูง
Calcium antagonists	ลดการทำงานของไตอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำและความดันโลหิตสูง
Corticosteroids	เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร
Digitalis glycosides	เพิ่มระดับยา digoxin ในเลือด
Diuretics	ลดการทำงานของไตอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำและความดันโลหิตสูง
Methotrexate	การขจัดยา methotrexate ทางไตลดลง เพิ่มโอกาสเกิดพิษจากยา
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร
Warfarin และ anticoagulants อื่น ๆ	เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวชเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยมากในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs แต่พบว่าในผู้สูงอายุจะมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวชเพิ่มมากขึ้น อาการที่พบในรายงาน ได้แก่ ภาวะวุ่นวาย โรครจิต ซึมเศร้า วิดกกังวล หวาดระแวง เพื่อ คลุ้มคลั่ง และ ประสาทหลอน กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวชจาก NSAIDs ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่สันนิษฐานว่าเกี่ยวข้องกับการทำงานของ prostaglandins ในสมอง¹ นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว การศึกษาโดย Walker และคณะพบว่าการใช้ NSAIDs เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการหกล้มโดยมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นถึง 10 เท่าในผู้สูงอายุที่เป็นผู้ป่วยใน⁵³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา meta-analysis โดย Woolcott และคณะที่พบว่าการใช้ NSAIDs ในผู้สูงอายุมี OR ต่อการหกล้มเท่ากับ 1.21 (95% CI 1.01-1.44) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้สูงอายุที่ไม่ได้ใช้ยา⁵⁴

ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเข้ารับหัตถการต่าง ๆ ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้แจ้งรายการยาต่าง ๆ ที่ใช้อยู่ให้แพทย์และบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ ทราบเพื่อวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม เนื่องจาก tNSAIDs มีผลต่อการหยุดไหลของเลือด ดังนั้นจึงอาจมีความจำเป็นต้องหยุดใช้ tNSAIDs เป็นระยะเวลาหนึ่งก่อนเข้ารับหัตถการ การพิจารณาความจำเป็นและระยะเวลาที่เหมาะสมในการหยุดใช้ tNSAIDs รวมถึง aspirin ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบโดยคำนึงถึงข้อบ่งชี้ของ tNSAIDs และความเสี่ยงของการเสียเลือดควบคู่กันไป เช่น หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดและเข้ารับหัตถการที่มีโอกาสเสียเลือดน้อยก็อาจไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ aspirin แต่หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางและต้องเข้ารับการผ่าตัดที่มีโอกาสเสียเลือดมากควรให้ผู้ป่วยหยุดใช้ aspirin เป็นเวลาอย่างน้อย 7-10 วัน สำหรับการหยุด tNSAIDs ก่อนการเข้ารับหัตถการอาจพิจารณาให้เป็นเวลาประมาณ 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต เช่น หยุดยาเป็นเวลา 2, 3 และ 10 วันก่อนเข้ารับหัตถการสำหรับผู้ที่ใช้ยา ibuprofen, naproxen และ piroxicam ตามลำดับ⁵

เอกสารอ้างอิง

1. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-50.
2. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ.* 2013;346:f3195.
3. Rodriguez L. Pathophysiology of pain: implications for perioperative nursing. *Aorn j.* 2015;101(3):338-44.
4. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res.* 2017;15(4):446-55.
5. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2017;17(2):97-107.
6. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosboll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1015-23.
7. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(8):733-48.
8. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64.
9. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician.* 2009;80(12):1371-8.
10. Mosleh W, Farkouh ME. Balancing cardiovascular and gastrointestinal risks in patients with osteoarthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A summary of guidelines from an international expert group. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2):68-75.
11. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
12. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International.* 2012;32(6):1491-502.
13. Davies NM, Skjodt NM. Choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the right patient: a pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(5):377-92.

14. Bahadur S, Keshri L, Pathak K. Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis. *Curr Drug Saf.* 2011;6(5):310-7.
15. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):206-22.
16. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;325(7365):619.
17. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991;115(10):787-96.
18. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr.* 2017;40(3):91-3.
19. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res.* 2018;11:361-74.
20. Roubille C, Martel-Pelletier J, Davy JM, Haraoui B, Pelletier JP. Cardiovascular adverse effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013;12(1):55-67.
21. Dhillon S. Naproxen/esomeprazole fixed-dose combination: for the treatment of arthritic symptoms and to reduce the risk of gastric ulcers. *Drugs Aging.* 2011;28(3):237-48.
22. Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Hochberg MC. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials. *Ann Med.* 2011;43(8):594-605.
23. Burness CB, Scott LJ. Acetylsalicylic acid/esomeprazole fixed-dose combination. *Drugs Aging.* 2012;29(3):233-42.
24. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1314-22, 22.e1-5.
25. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine.* 2015;13:55.
26. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(12):1861-76.
27. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):133-41.
28. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1211-22.
29. Martinez-Gonzalez J, Badimon L. Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks. *Curr Pharm Des.* 2007;13(22):2215-27.
30. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(11):1092-102.
31. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefl A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1081-91.
32. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. *N Z Med J.* 2005;118(1226):U1755.
33. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355(9):873-84.
34. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117(16):2104-13.
35. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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):1247-55.

36. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-81.
37. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-13.
38. Soubrier M, Rosenbaum D, Tatar Z, Lahaye C, Dubost JJ, Mathieu S. Vascular effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Joint Bone Spine*. 2013;80(4):358-62.
39. Pawlosky N. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike? *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(2):80-3.
40. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications. *Drug Safety*. 2014;37(11):897-902.
41. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634-42.
42. Lee W, Suh JW, Yang HM, Kwon DA, Cho HJ, Kang HJ, et al. Celecoxib does not attenuate the antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel in healthy volunteers. *Korean Circ J*. 2010;40(7):321-7.
43. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijine N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1060-3.
44. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(2):124-32.
45. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Hepatology*. 2018;2018:5253623.
46. Slater DM, Zervou S, Thornton S. Prostaglandins and prostanoid receptors in human pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9(3):118-24.
47. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD004659.
48. Barzaga Arencibia Z, Choonara I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children. *Drug Saf*. 2012;35(12):1119-25.
49. Schror K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):195-204.
50. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome—insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):351-3.
51. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):727-49.
52. Hermans MAW, Otten R, Karim AF, van Maaren MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy! *Neth J Med*. 2018;76(2):52-9.
53. Walker PC, Alrawi A, Mitchell JF, Regal RE, Khanderia U. Medication use as a risk factor for falls among hospitalized elderly patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(23):2495-9.
54. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60.