


การเปรียบเทียบผลต่อไทรระหว่างยาซีลีคอกซิบและนาพรอกเซน
ในผู้ป่วยสูงอายุ ณ โรงพยาบาลราชวิถี



นางสาว ศศิพร แดงทองดี

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

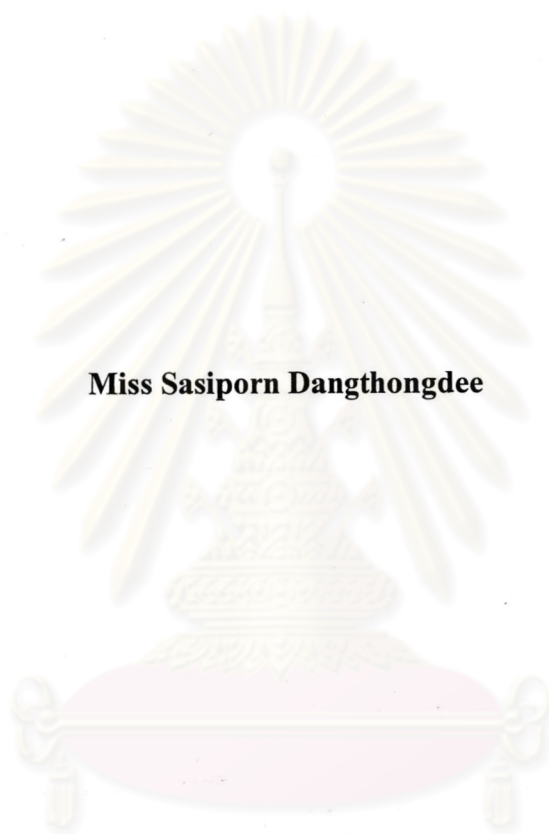
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1197-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARISON OF RENAL EFFECTS BETWEEN CELECOXIB
AND NAPROXEN IN ELDERLY PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL**



Miss Sasiporn Dangthongdee

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1197-2

ศศิพร แดงทองดี: การเปรียบเทียบผลต่อไตระหว่างยาซิติลคอกซิบและนาพรอกเซน ในผู้ป่วยสูงอายุ ณ
โรงพยาบาลราชวิถี (COMPARISON OF RENAL EFFECTS BETWEEN CELECOXIB AND NAPROXEN
IN ELDERLY PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา: ผศ. วันชัย ตรียะประเสริฐ
อ.ที่ปรึกษาร่วม: น.พ.สูงชัย อังธารารักษ์: 177 หน้า. ISBN 974-17-1197-2

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลต่อไตระหว่างยาซิติลคอกซิบและนาพรอกเซน โดยศึกษาในผู้ป่วย
สูงอายุที่มีภาวะโรคข้อและกล้ามเนื้อ 48 ราย ณ แผนกอายุรกรรมโรคข้อ โรงพยาบาลราชวิถี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการ
ศึกษานี้มีภาวะความดันโลหิตสูงและ/หรือมีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ในขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุสุขภาพดีมีเป็นจำนวน
น้อย หลังจากผู้ป่วยหยุดรับประทานยาแก้ปวดลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) อย่างน้อย 2 สัปดาห์
ผู้ป่วยจะได้รับยานาพรอกเซน 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยาซิติลคอกซิบ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2
สัปดาห์และสลับชนิดยาในอีก 2 สัปดาห์ถัดมา โดยก่อนและหลังรับประทานยาผู้ป่วยจะได้รับการวัดค่าการทำงานของไต
(อัตราการกรองของเสียจากโกลเมอรูลา, ครีเอตินีนในเลือด, ยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ความดันโลหิตตัวบน, ความดัน
โลหิตตัวล่าง, ความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย, กลีออแร, ภาวะบวม) รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่าง
การศึกษา

ผลการศึกษาพบว่ายาซิติลคอกซิบ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีผลลดการทำงานของไตได้ใกล้เคียงกับนา-
พรอกเซน 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยทั้งหมด, ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง, ผู้ป่วยที่มีไตปกติและผู้ป่วยที่มีการทำ
งานของไตบกพร่อง โดยการทำงานของไตมีแนวโน้มลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง (ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่
ไตปกติหรือไตบกพร่อง) และพบว่าซิติลคอกซิบ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งมีผลลดการทำงานของไตได้มากกว่านาพรอก-
เซน 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง (ที่มีการทำงานของไตปกติ) แต่ไม่มีความแตกต่างกัน
ทางสถิติ ($p=0.075$) ปัจจัยอื่นๆเช่น เพศ, ระดับกรดยูริกไม่มีผลลดการทำงานของไตจากยานาพรอกเซนและซิติลคอกซิบ
ผลต่อความดันโลหิตพบว่านาพรอกเซนมีผลเพิ่มความดันโลหิตตัวบนได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิต
สูง (ทั้งในผู้ป่วยที่ได้ยาลดความดันโลหิตและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต) ($p=0.04$) ในขณะที่ยา
ซิติลคอกซิบไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตทั้งในผู้ป่วยความดันปกติและผู้ป่วยความดันโลหิตสูง นาพรอกเซนและ
ซิติลคอกซิบไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงกลีออแรในเลือดหรือการขับถ่ายกลีออแรออกจากไต เมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าค่า
การทำงานของไตทั้งหมดในผู้ป่วยสามารถกลับคืนสู่ปกติได้หลังจากหยุดยานาพรอกเซนและซิติลคอกซิบ

อุบัติการณ์การเกิดภาวะบวมจากยานาพรอกเซนมากกว่าซิติลคอกซิบแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.181$)
โดยภาวะบวมจากยานาพรอกเซนสัมพันธ์กับการคั่งของเกลือโซเดียมและการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตตัวบน
นอกจากนี้อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ จากยานาพรอกเซนมากกว่าซิติลคอกซิบแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ
เช่นกัน ($p=0.138$) และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือความผิดปกติของค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการแต่อย่างใด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิติ..... ศศิพร แดงทองดี
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา..... 2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4376623033: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD : CELECOXIB/ NAPROXEN/ RENAL EFFECTS/ ELDERLY PATIENTS

SASIPORN DANGTHONGDEE: COMPARISON OF RENAL EFFECTS BETWEEN CELECOXIB AND NAPROXEN IN ELDERLY PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, M.Sc. IN PHARM. THESIS CO-ADVISOR: SUNGCHAI ANGTHARARAK, M.D. 177 PP. ISBN 974-17-1197-2

The purpose of this study was to compare renal effects between celecoxib and naproxen. The study was conducted in forty-eight elderly patients with musculoskeletal problems in Rheumatology Clinic at Rajavithi Hospital. Majority of patients in this study were hypertensive patients and/or renal insufficiency while minority of them were healthy. After 2 week wash out of any previous receiving NSAIDs, the patients were allocated to receive 500 mg twice daily dose of naproxen or 200 mg twice daily dose of celecoxib for 2 weeks and then crossover for another 2 weeks. The renal effects (creatinine clearance, serum creatinine, blood urea nitrogen, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure, electrolyte, edema) and other adverse effects were monitored at the end of each period.

Celecoxib, 200 mg twice daily, and naproxen, 500 mg twice daily, had shown similar decrease of renal functions in all patients, hypertensive patients, normal renal and renal insufficiency patients. Renal function had a tendency to decline in hypertensive patients (either normal or renal insufficiency). Celecoxib 200 mg twice daily caused greater decrease in renal function than naproxen 500 mg twice daily in hypertensive patients (normal renal) but not statistical significance ($p=0.075$). Other factors (such as male gender, high uric acid level) did not relate to deterioration of renal function after naproxen and celecoxib use. Naproxen significantly increased systolic blood pressure in hypertensive patients (either treated or untreated hypertension) ($p=0.004$) while celecoxib did not significantly affect blood pressure in normal blood pressure patients and hypertensive patients. Neither naproxen nor celecoxib showed effect on serum electrolyte and electrolyte excretion in urine. Renal functions could return to baseline at the end of study when the drug was withdrawn.

The occurrence of edema from naproxen was higher than that of celecoxib but not statistical significance ($p=0.181$). Edema in naproxen group related to sodium retention and destabilization of systolic blood pressure. In addition, the occurrences of other adverse drug reactions from naproxen were higher than those of celecoxib but also not statistical significance ($p=0.138$). None of the patients developed serious adverse effects, vital sign and other laboratory abnormalities.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Sasiporn Dangthongdee*
 Field of study.....Clinical Pharmacy.....Advisor's signature.....*Wanchai Treyprasert*
 Academic year.....2002.....Co-advisor's signature.....*S. Anthon*

ACKNOWLEDGEMENT

Firstly, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Assistant Professor Wanchai Treyaprasert of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his advice, continual guidance, suggestion and encouragement throughout the course of study.

To my thesis co-advisor, Doctor Sungchai Anghtharak, M.D., Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital. I express my deeply appreciation for his constructive guidance, interest and his time he devoted to helpful discussion and suggestions entire the course of this study.

I also wish to express my gratitude to all staffs of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their suggestions and kindness.

A special appreciation is extended to Mrs. Thiemjun Sundararjun of the Pharmacy Department, Rajavithi Hospital for her kindness and helpful guidance.

My grateful appreciation is sincerely given to all staffs in the Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital for their helpful cooperation and support in providing many facilities.

My honest thanks are extended to all patients participated in my study for their generous cooperation.

Thank are also due to Chulalongkorn University for providing financial support, Pharmacia (Thailand), Ltd. for granting celecoxib (Celebrex[®]), Roche (Thailand), Ltd. for granting naproxen (Naprosyn LE[®]) and International Capsule CO., Ltd. for granting capsules to fulfill this study.

Finally, I am most grateful to my parents, my family and my friends for their encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

All deficiencies in this study are solely my own responsibilities.

CONTENTS

	Page
Thai abstract.....	iv
English abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of tables.....	ix
List of figures.....	xii
List of abbreviations.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
• Background and rational.....	1
• Objectives.....	3
• The significance of the study.....	3
II LITERATURES REVIEW.....	4
• Mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).....	4
• Cyclooxygenase.....	5
• Prostaglandins and thromboxane.....	7
• Complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.....	12
• Classes of NSAIDs.....	17
• Highly selective COX-2 inhibitors.....	18
• Complications of highly selective COX-2 inhibitors.....	20
• Drugs review.....	37
III MATERIALS AND METHODS.....	47
• Materials.....	47
• Methods.....	47
• Study design.....	51

CONTENTS (Cont.)

	Page
• Subjects.....	51
• Sample size.....	52
• Step of the study.....	53
• Procedure of primary outcomes.....	57
• Data presentation and statistical analysis.....	58
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	59
• Patients.....	59
• Demographic data.....	59
• Comparison different methods for predicting creatinine clearance...63	63
• Subgroup of patients.....	64
• Primary outcomes evaluation.....	67
• Secondary outcomes evaluation.....	110
V CONCLUSION.....	114
References.....	116
Appendices.....	129
Biography.....	177

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Physiologic functions of prostaglandins and thromboxane.....	8
2. Renal actions of prostaglandins.....	9
3. Classes of NSAIDs based on COX-1/COX-2 IC ₅₀ ratio.....	17
4. Available highly selective COX-2 inhibitors.....	18
5. Patients especially recommended use of highly selective COX-2 inhibitors.....	19
6. Different patterns of inhibition TxA ₂ and PGI ₂ by low dose aspirin, non-selective NSAIDs and highly selective COX-2 inhibitors.....	22
7. Localization of COX and possible functions in renal human.....	23
8. Adverse renal effects during 6- month treatment period of celecoxib when compared with non selective NSAIDs.....	26
9. Adverse renal effects of rofecoxib when compared with non-selective NSAIDs.....	27
10. Comparison of renal effects between celecoxib and rofecoxib.....	29
11. Comparison of renal effects between highly selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs.....	30
12. Case reports of renal adverse events associated with highly selective COX-2 inhibitors therapy.....	31
13. Overall schedule of each subject.....	56
14. Summary of primary and secondary outcomes collection.....	56
15. Demographic data of the patients.....	61
16. Comparison the laboratory data of patients at baseline.....	63
17. Comparison of predicted creatinine clearance from two methods.....	63
18. Subgroup of patients based on renal functions.....	65
19. Subgroup of patients based on blood pressure level.....	66

LIST OF TABLES (Cont.)

Table	Page
20. CrCl, Scr, BUN before and after receiving naproxen (all patients and subgroup of patients based on renal function).....	69
21. Mean change of CrCl, Scr, BUN after receiving naproxen (all patients and subgroup of patients based on renal function).....	70
22. CrCl, Scr, BUN before and after receiving celecoxib (all patients and subgroup of patients based on renal function).....	71
23. Mean change of CrCl, Scr, BUN after receiving celecoxib (all patients and subgroup of patients based on renal function).....	72
24. CrCl, Scr, BUN before and after receiving naproxen (subgroup of patients based on blood pressure level).....	75
25. Mean change of CrCl, Scr, BUN after receiving naproxen (subgroup of patients based on blood pressure level).....	76
26. CrCl, Scr, BUN before and after receiving celecoxib (subgroup of patients based on blood pressure level).....	77
27. Mean change of CrCl, Scr, BUN after receiving celecoxib (subgroup of patients based on blood pressure level).....	78
28. Characteristics of hypertensive patients with normal renal functions.....	73
29. Mean change of creatinine clearance observed in hypertensive patients with normal renal functions.....	74
30. SBP, DBP and MAP before and after receiving naproxen.....	89
31. Mean change of SBP, DBP and MAP after receiving naproxen.....	90
32. SBP, DBP, MAP before and after receiving celecoxib.....	91
33. Mean change of SBP, DBP and MAP after receiving celecoxib.....	92
34. Mean change of SBP after naproxen and celecoxib treatment between treated and untreated hypertension.....	99

LIST OF TABLES (Cont.)

Table	Page
35. Sodium, potassium in serum and urine before and after receiving naproxen and celecoxib.....	102
36. Primary outcomes before and after washout naproxen and celecoxib.....	106
37. Patients who were identified edema according to edema criteria.....	107
38. Blood pressure, electrolyte in patients developed edema from naproxen and celecoxib.....	109
39. Secondary outcomes in naproxen and celecoxib treatment.....	112
40. Mean change of Hgb and Hct observed in all patients (N=48).....	113


 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Synthesis pathway and physiologic functions of prostaglandins and thromboxane.....	6
2. Efficacy and side effects of NSAIDs due to mechanism of actions.....	7
3. Renal action of prostaglandins.....	10
4. Renal actions of PGE ₂ and PGI ₂	11
5. Factors that may influence safety of NSAIDs in an individual patients.....	25
6. Differences and similarities between COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs	34
7. Chemical structure of celecoxib.....	37
8. Chemical structure of naproxen.....	43
9. The study flow chart.....	55
10. Number of patients up to end of study.....	60
11. Mean change of creatinine clearance (CrCl) in the patients.....	83
12. Mean change of serum creatinine (Scr) in the patients.....	84
13. Mean change of blood urea nitrogen (BUN) in the patients.....	85
14. Change of creatinine clearance (CrCl) after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	86
15. Change of serum creatinine (Scr) after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	86
16. Change of blood urea nitrogen (BUN) after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	87
17. Mean change of systolic blood pressure (SBP) in the patients.....	94
18. Mean change of diastolic blood pressure (DBP) in the patients.....	95
19. Mean change of mean arterial blood pressure (MAP) in the patients.....	96

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure	Page
20. Change of systolic blood pressure (SBP) after treatment of naproxen and celecoxib in each treatment.....	97
21. Change of diastolic blood pressure (DBP) after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	97
22. Mean change of serum sodium and potassium all patients (N=48).....	103
23. Mean change of sodium and potassium excretion all patients (N=48).....	103
24. Change of serum sodium after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	104
25. Change of serum potassium after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	104
26. Change of sodium excretion in urine after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	105
27. Change of potassium excretion in urine after treatment of naproxen and celecoxib in each patient.....	105

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

BMI	body mass index
BP	blood pressure
BSA	body surface area
BUN	blood urea nitrogen
Cr	creatinine
CrCl	creatinine clearance
DBP	diastolic blood pressure
GFR	glomerular filtration rate
H	height
HT	hypertension
K	potassium
LBW	lean body weight
LFT	liver function test
MAP	mean arterial blood pressure
min	minute
mmHg	millimeter mercury
no	number
Na	sodium
SBP	systolic blood pressure
Scr	serum creatinine
SD	standard deviation
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
Ucr	urine creatinine
Wt	weight