บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ภาวะการอักเสบเป็นภาวะที่ร่างกายพยายามกำจัดเชื้อโรคออกจากร่างกายเพื่อจัดการกับเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ และนำสารก่ออันตรายหรือเซลล์ที่ตายออกไปจากบริเวณนั้น เพื่อเตรียมให้ร่างกายสร้างกระบวนการซ่อมแซมที่มีประสิทธิภาพต่อไป โดยการอักเสบเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อจุลชีพ แรงกระแทก สารเคมี ความร้อน/ความเย็น ซึ่งภายหลังจากการที่เนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บจะมีการหลั่งสารเคมีหลายชนิดที่บริเวณเนื้อเยื่อนั้น ก่อให้เกิดอาการสำคัญที่บ่งบอกถึงภาวะอักเสบ 5 ประการคือ เจ็บปวด บวม ร้อน แดงและสูญเสียหน้าที่ โดยปลายประสาทที่ได้รับบาดเจ็บจะหลั่งสารเปปไทด์ออกมา ทำให้หลอดเลือดขยายตัว มีเลือดคั่งจนทำให้มีความอุ่นและแดงของผิวหนังบริเวณนั้น รวมถึงการรั่วของของเหลวจากหลอดเลือดมาที่ช่องว่างภายในเซลล์ ทำให้บวม การเคลื่อนตัวมาของเซลล์เม็ดเลือดขาวหลายชนิดเพื่อทำลายเชื้อโรคและเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ เหล่านี้ล้วนเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการอักเสบทั้งสิ้น (Livingston and Chambers, 2000) การแสดงออกของอาการทางคลินิกและพยาธิสภาพต่างๆ ต่อภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นได้แก่ การตอบสนองของระบบซิมพาเทติก ระบบฮอร์โมน และรวมถึงระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะส่งผลให้การฟื้นฟูของเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บเป็นไปอย่างล่าช้า

ความเจ็บปวดซึ่งเป็นอาการหนึ่งในกระบวนการอักเสบที่พบในมนุษย์และสัตว์ ประกอบด้วย visceral pain และ somatic pain และสามารถแบ่งอาการเจ็บปวดตามระยะเวลาที่แสดงอาการได้ 2 กลุ่มคือ ความเจ็บปวดแบบเฉียบพลันและความเจ็บปวดแบบเรื้อรังโดยมีกลไกที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดในทางสรีรวิทยา 3 ชนิดด้วยกัน คือ

1. กลไก input เป็นสัญญาณนำเข้าที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแบ่งแยกย่อยได้เป็น nociceptive pain คือความเจ็บปวดที่เกิดจากตัวรับที่อยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ และ peripheral neurologic pain คือความเจ็บปวดที่เกิดจากประสาทรอบนอก

2. กลไก processing หมายถึงกระบวนการประมวลผลสัญญาณประสาท ในระบบประสาทส่วนกลางโดยจะเกิดขึ้นภายหลังการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ

3. กลไก output ซึ่งเป็นกลไกที่ระบบต่างๆ ของร่างกายตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมเป็นเหตุให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด (Bonica, 1977; Helme et al., 1990; Renn and Dorsey, 2005)

Nociception หมายถึงกระบวนการที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นของสิ่งที่เป็นอันตรายต่อร่างกายโดยผ่านการเข้าใจว่าเป็นความเจ็บปวดโดยสมอง ซึ่งจะประกอบไปด้วยกระบวนการ Transduction คือการเปลี่ยนสิ่งที่มากระตุ้นที่เป็นอันตรายไม่ว่าจะเป็นทางกลไก เคมี หรือความร้อน ให้เป็นพลังงานไฟฟ้าที่ตัวรับความเจ็บปวดส่วนปลาย (ปลายประสาทอิสระที่รับความรู้สึก) ถือเป็นกระบวนการแรกของความเจ็บปวด สามารถยับยั้งได้ด้วยยาลดอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ยาระงับปวดกลุ่มฝิ่น และการระงับความรู้สึกเฉพาะที่ ต่อมาจะเกิดการ transmission ผ่านระบบประสาทส่วนปลายคือ เซลล์ประสาทลำดับที่หนึ่งโดยเส้นใยประสาท ซึ่งเส้นใยประสาทจะรวมถึง เส้นใย A-delta (fast) ซึ่งจะเป็นตัวทำให้เกิด sharp pain เส้นใย C (slow) จะทำให้เกิด secondary dull throbbing pain และเส้นใย A-beta (tactile) ซึ่งจะมี threshold ในการถูกกระตุ้นต่ำที่สุด การระงับความรู้สึกเฉพาะที่และ alpha-2 agonist สามารถลดการส่งสัญญาณความเจ็บปวดหรือ กระบวนการ transmission ได้ จากนั้นเมื่อเซลล์ประสาทลำดับที่หนึ่ง synapse กับเซลล์ประสาทลำดับที่สองใน dorsal horn ของไขสันหลังก็จะเกิด modulation แล้วพวก neuropeptides ซึ่งไม่ได้จำกัดอยู่เพียงแค่ glutamate, aspartate และ substance P ก็จะถูกหลั่งออกมาเพื่อช่วยและเพิ่มกำลังของสัญญาณความเจ็บปวดใน ascending projection neurons ในเวลาเดียวกัน สารสื่อประสาทต่างๆ (serotonergic และ noradrenergic) ใน descending analgesic systems ก็จะช่วยทำให้มีการตอบสนองต่อความเจ็บปวด โดยการระงับความรู้สึกเฉพาะที่ ส่วน alpha-2 agonists, ยาระงับปวดกลุ่มฝิ่น, NSAIDs, tricyclic antidepressants (TCA's), serotonin-selective reuptake inhibitors (SSRIs) และ NMDA receptor antagonists ก็จะมีอิทธิพลต่อช่วงการเกิด modulation สุดท้ายเมื่อส่วน cortex ของสมองส่วน cerebrum ตอบสนองต่อสัญญาณความเจ็บปวดซึ่งส่งมาจากเซลล์ประสาทลำดับที่สามก็คือ การเกิดกระบวนการรับรู้ความเจ็บปวด หรือ perception ซึ่งสามารถยับยั้งได้โดยการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย ยาระงับปวดกลุ่มฝิ่น และยากลุ่ม alpha-2 agonists (ภาพที่ 2) (Lascelles, 2000)

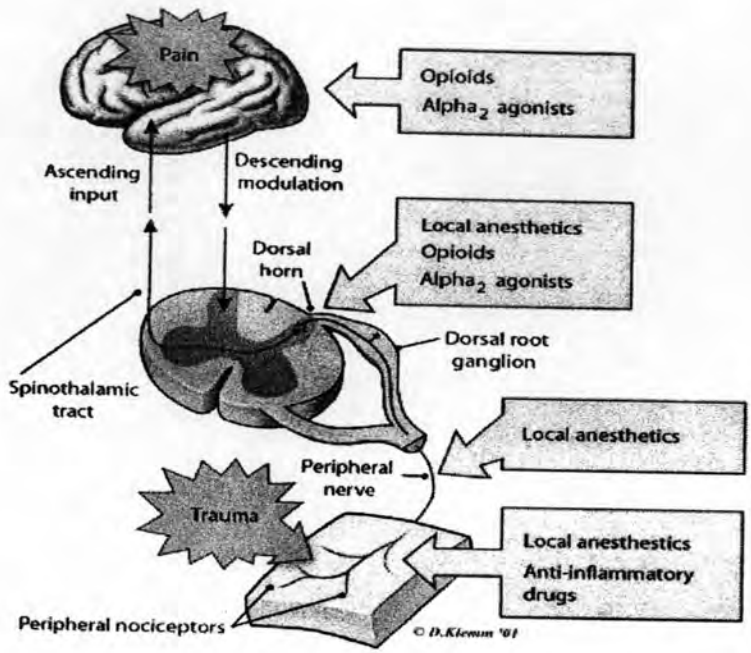
Hyperresponsiveness (ความไวรับเพิ่มขึ้น) คือหลักของพยาธิสภาพของความเจ็บปวดแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงในการตอบสนองของระบบประสาท (neuroplasticity) ส่วนปลายและส่วนกลาง peripheral sensitization เกิดขึ้นเมื่อเนื้อเยื่อเกิดการอักเสบซึ่งทำให้เกิดมีการหลั่ง mediators ต่างๆ ออกมาส่งผลให้ลด thresholds ของตัวรับ

ความเจ็บปวดลง ทำให้การตอบสนองต่อสิ่งที่มากระตุ้นที่ทำให้ความเจ็บปวดนั้นเพิ่มขึ้น (primary hyperalgesia) (Livingston and Chambers, 2000; มาริษศักร์, 2007)

Central sensitization หมายถึงการเพิ่มขึ้นของ excitability ของเซลล์ประสาทในไขสันหลัง และเป็นสื่อตัวหนึ่งในการกระตุ้นการทำงานของ NMDA ของเซลล์ประสาทใน dorsal horn ซึ่งผลสุดท้ายก็คือมีพื้นที่ตัวรับมากขึ้น (บริเวณรอบที่ไม่ได้เกิดการเสียหาย หรือก็คือ secondary hyperalgesia) และมีการตอบสนองว่าเจ็บปวดต่อสิ่งที่มากระตุ้นซึ่งไม่ได้ก่อให้เกิดความเจ็บปวด (โดยเส้นใย A-beta fibers ซึ่งก็คือการเกิด allodynia) เมื่อเกิดการรวมกันของ peripheral และcentral sensitization จะส่งผลให้เพิ่มความแรงและระยะในการเกิดความเจ็บปวดขึ้น เนื่องจากการตอบสนองต่อความเจ็บปวดมีความซับซ้อนมาก และเกี่ยวข้องกับหลายกลไกในตัวสัตว์ จึงเป็นการยากที่จะสามารถเลือกให้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพในสัตว์ป่วยทุกราย ซึ่งสิ่งที่สำคัญที่สุดที่จะต้องคำนึงถึงก็คือ preemptive analgesia ซึ่งจะเป็นการให้การระงับปวดก่อนที่จะมีการเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองของความเจ็บปวด ซึ่งก็จะช่วยยับยั้งไม่ให้เกิด peripheral และ central sensitization ขึ้น

ส่วนอาการไข้เป็นภาวะที่ร่างกายเกิดการสร้างพลังงานความร้อนเพิ่มมากขึ้น อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ การบาดเจ็บ หรือแม้แต่การได้รับสารพิษ ซึ่งสาเหตุดังกล่าวนั้นจะไปกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวในร่างกายชนิด โมโนไซต์ และโพลีมอร์นิวเคลียร์ ลิวโคไซต์ หลั่งสารก่อไข้ที่เรียกว่า endogenous pyrogen โดยเฉพาะที่รู้จักกันดีก็คือ interleukin -1 ซึ่งจะไปมีผลกระตุ้นให้สมองส่วน ไฮโปธาลามัส ให้หลั่งสาร PGEs ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดไข้ (Blatteis et al., 2000; Dinarello, 2004)

การจัดการกับความเจ็บปวด มักใช้ยาระงับความเจ็บปวดซึ่งมีอยู่ด้วยกันหลายประเภท แต่ละประเภทจะสามารถระงับความรู้สึกเจ็บปวดในระดับที่แตกต่างกันออกไปเช่น ยาระงับปวดกลุ่มฝิ่นและ ketamine จะยับยั้งที่ระดับสมองและไขสันหลัง การระงับความรู้สึกเฉพาะที่จะขัดขวางการนำกระแสประสาทที่เส้นใยในการรับความรู้สึกส่วนปลายโดยตรง สำหรับยากลุ่ม NSAIDs จะปรับหรือป้องกันการกระตุ้นหรือ transduction ที่ตัวรับ nociceptors (Caroll, 2002; Hellyer and Fails, 2003)



ภาพที่ 2 แสดงการจัดการกับความเจ็บปวดในระดับต่าง ๆ ของกลไกรับความรู้สึกเจ็บปวด (Gottschalk and Smith, 2001)

กลไกการออกฤทธิ์ของ NSAIDs

NSAIDs มีฤทธิ์แก้อักเสบ แก้ปวดและลดไข้ ผ่านทางหลายกลไกการออกฤทธิ์แต่ที่ได้รับความสนใจมากที่สุดคือ ฤทธิ์ที่มีผลต่อการยับยั้งการสร้าง PGs โดยที่ NSAIDs ยับยั้งเอนไซม์ COX ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid เป็นเอนไซม์ endoperoxidase และเอนไซม์ตัวนี้จะเปลี่ยนตัวเองเป็น TXA_2 และ prostacyclin อย่างไรก็ตาม ในกลไกการระงับปวดของ NSAIDs บางตัวไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง PGs กลไกอื่นที่เป็นไปได้ในการบรรเทาการอักเสบของ NSAIDs คือยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และการผลิต superoxide

ฤทธิ์ระงับปวดของ NSAIDs จะมีผลต่อระบบประสาททั้ง central และ peripheral system โดยยับยั้งการสร้าง PG จากส่วนกลางและกระตุ้น descending serotoninergic pathway เป็นผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง แตกต่างจากยาระงับปวดกลุ่มฝิ่นที่จะไม่ออกฤทธิ์เช่นนี้ นอกจากนี้ NSAIDs ยังมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นในการลดการอักเสบได้แก่ ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ PGs โดยแย่งจับที่ตัวรับ, ยับยั้งการเคลื่อนที่และการชุมนุมของเม็ดเลือด

ขาว, ป้องกันการปลดปล่อยเอนไซม์จากไลโซโซม (เช่น aspirin), ต้านฤทธิ์และยับยั้งการสร้าง bradykinin (เช่น ketoprofen) และยับยั้งการสร้าง rheumatoid factor เช่น piroxicam เป็นต้น (Maddison and Johnston, 1992) ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของ NSAIDs สามารถแบ่งได้ตามหัวข้อดังนี้

1. ฤทธิ์บรรเทาอาการอักเสบ (anti-inflammation) การอักเสบเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน เกิดจากปฏิกิริยาการตอบสนองของเซลล์ในร่างกายที่มีต่อสิ่งกระตุ้นหรือสารที่เป็นอันตราย เกี่ยวข้องทั้งภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์และชนิดน้ำ (humoral and cellular immunity) อาการอักเสบที่ปรากฏเป็นผลมาจากการที่สารสื่อ (mediators) หรือตัวกระตุ้นอื่นที่ไปกระตุ้นปลายประสาททำให้รู้สึกปวด สารสื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้แก่ PGs, histamine และ leukotriene ในบรรดาสารสื่อเหล่านี้ตัวที่มีบทบาทมากคือ PGs โดยเหตุที่ยามีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGs จึงมีฤทธิ์ลดการอักเสบได้ สำหรับการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการอักเสบไม่ใช่ฤทธิ์ของ PGs แต่เป็นฤทธิ์ของ leukotriene B_4 (LTB_4) ซึ่งมีฤทธิ์แรงในการดึงดูดเม็ดเลือดขาวให้มาชุมนุมบริเวณอักเสบ (chemotaxis) leukotriene เป็นสารที่สร้างขึ้นโดยเอนไซม์ LOX และโดยทั่วไปเอนไซม์นี้ไม่ไวต่อ NSAIDs ดังนั้นระดับยาที่ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้ มักไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเอนไซม์ LOX แต่ปัจจุบันได้มีการค้นพบยา NSAIDs บางตัวมีที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดคือทั้ง COX และ LOX เช่น tepoxalin เป็นต้น

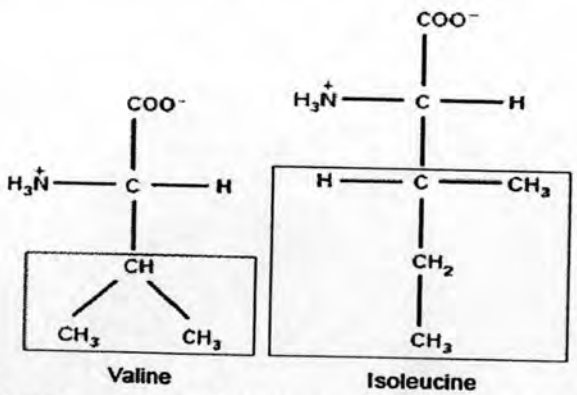
2. ฤทธิ์บรรเทาปวด (analgesia) PGs (ไม่ว่าจะเป็น PGE_2 ,PGE_1 และ PGF_{2a}) มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่รับความรู้สึกเจ็บปวดให้ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอกและสารสื่อภายในร่างกาย เช่น bradykinin และ histamine เป็นต้น มีผู้พบว่า PGs ทำให้ร่างกายไวต่อความเจ็บปวดโดยลด threshold ของเส้นประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวด (Maddison and Johnston, 2002) ดังนั้นเมื่อ NSAIDs ยับยั้งการสร้าง PGs จึงบรรเทาปวดได้ นอกจากนี้การที่ NSAIDs ลดการอักเสบได้ช่วยส่งผลในการบรรเทาความเจ็บปวดด้วย และยังอาจมีกลไกอื่นเกี่ยวข้องด้วย เช่น ฤทธิ์ยับยั้งความเจ็บปวดที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส หรืออาจมีฤทธิ์ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระ

3. ฤทธิ์ในการลดไข้ (antipyresis) แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ NSAIDs ในการลดไข้ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการสร้าง PGsในระบบประสาทส่วนกลาง (อาจเป็นที่ไฮโปทาลามัส) เนื่องจากเชื่อว่า PGs เป็นสื่อในการแสดงฤทธิ์ของสารก่อไข้ในร่างกายและทำให้ความสมดุลในการสร้างและการกำจัดความร้อนที่ไฮโปทาลามัสเสียไปทำให้

อุณหภูมิของร่างกายเพิ่มขึ้น ด้วยเหตุนี้เมื่อ NSAIDs ยับยั้งการสร้าง PGs ที่สมองได้ จึงมีฤทธิ์ในการลดไข้

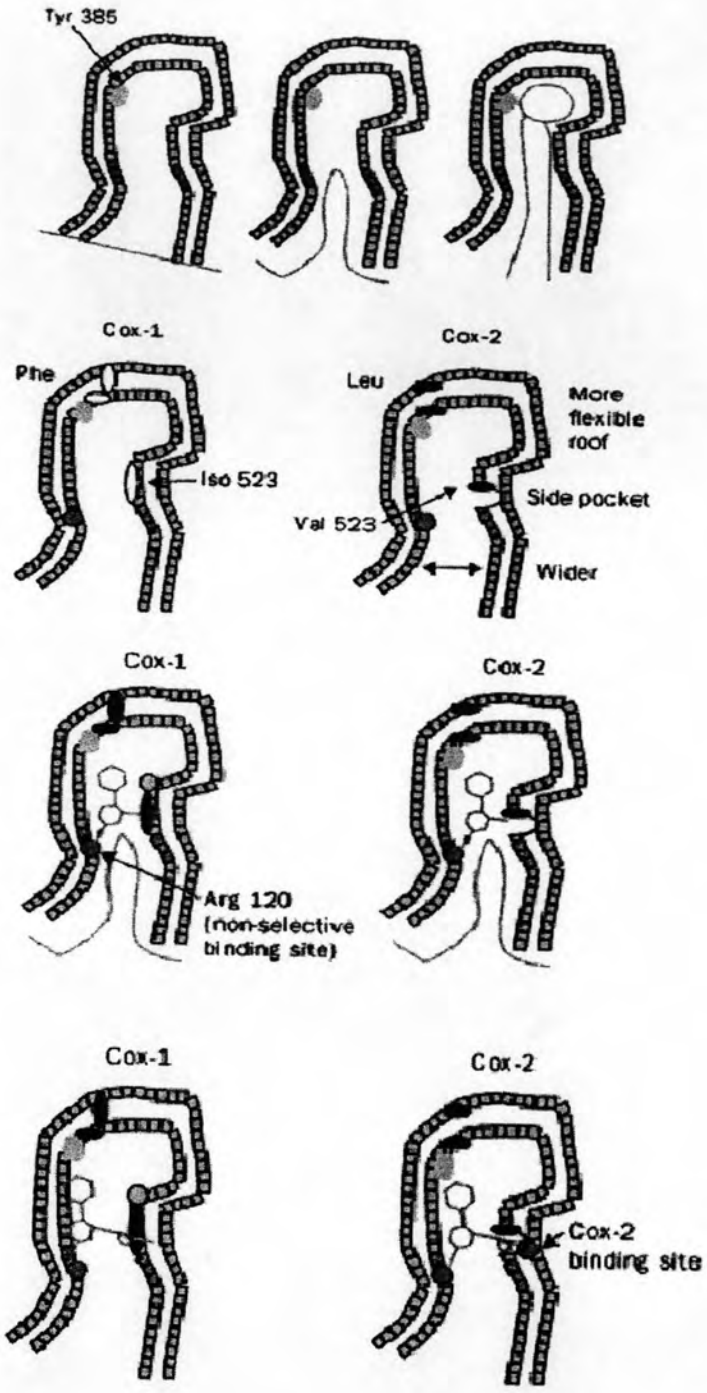
การออกฤทธิ์ของยาต่อ COX-1 และ COX-2

จากการศึกษาในคนพบว่า COX-1 และ COX-2 เป็นเอนไซม์ที่คล้ายกัน ประกอบด้วยช่อง (channel) ที่แคบและยาวโดยมีปลายคล้ายเข็มกลัด (hairpin bend) โดย COX ทั้ง 2 isoforms เป็น membrane associated ดังนั้น arachidonic acid จะถูกปล่อยจากเยื่อหุ้มเซลล์ที่ถูกทำลายซึ่งอยู่ติดกับช่องเปิดของ enzyme channel (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น hydrophobic คือ ไม่ชอบน้ำ) จะถูกดูดเข้าไปและหมุนรอบปลายที่เป็นเข็มกลัด ต่อมาออกซิเจน 2 อะตอมถูกแทรกเข้าไปและดึงเอาอนุมูลอิสระออก ส่งผลให้เกิดวงแหวนที่มีคาร์บอน 5 อะตอม ซึ่งเป็นลักษณะของ PGs ยากลุ่ม NSAIDs จะออกฤทธิ์ต้าน COX โดยจับกับกรดอะมิโน arginine ที่ตำแหน่ง 120 บริเวณด้านล่างใน hydrophobic channel ของ active site เนื่องจากส่วน hydrophobic channel นี้มีลักษณะแคบยาวเป็น hairpin จึงทำให้ arginine ที่ตำแหน่ง 120 นี้โค้งงอมาอยู่ใกล้กับตำแหน่งที่ 523 โดยตำแหน่งนี้จะแตกต่างกันใน COX ทั้ง 2 isoforms คือ COX-1 จะเป็นกรดอะมิโน isoleusine ส่วน COX-2 จะเป็นกรดอะมิโน valine ซึ่งมีโมเลกุลเล็กกว่าเนื่องจากมีกลุ่ม methyl 1 กลุ่ม (ภาพที่ 3) โมเลกุลของ valine ที่เล็กกว่าใน COX- 2 นั้นทำให้เกิดช่องว่างในผนังของช่องเปิดทำให้เกิดเป็นปล่อง (side-pocket) อันเป็นส่วนสำคัญที่มีผลต่อความจำเพาะของยาต่อ isoform หนึ่งๆ นอกจากนี้พบว่าการเกิด cyclooxygenase activity จะเกิดที่ tyrosine ตำแหน่งที่ 385 โดยเปลี่ยน arachidonic acid เป็น PGs ดังนั้นยาจะไปขัดขวางที่กึ่งกลางช่องทำให้สารตั้งต้นเข้าไปไม่ถึง tyrosine ที่ตำแหน่ง 385 จึงยับยั้งการผลิต PGs ได้ แต่ที่ isoleucine ตำแหน่งที่ 523 ของ COX-1 มีความเกะกะมากกว่า (steric hindrance) valine ที่ตำแหน่ง 523 ของ COX-2



ภาพที่ 3 แสดงความแตกต่างของกรดอะมิโน valine และ isoleucine

(National Institute of General Medical Sciences, 2007)



ภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์ PGs และการยับยั้ง COX-1 และ COX-2

(Hawkey, 1999)

ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ COX-1 ดีกว่าเนื่องจากมีขนาดเล็กพอดีกับการสร้างพันธะเป็น salt bridge กับ arginine ที่ตำแหน่ง 120 และ isoleucine ที่ตำแหน่ง 523 ได้พอดี ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ต่อ COX-2 ดีกว่าก็อาจจะเนื่องจากยามีบางส่วนที่จะยื่นลงไปสร้างพันธะใน side pocket เป็น salt bridge กับ arginine ที่ตำแหน่ง 120 กับ valine ที่ตำแหน่ง 523 ได้พอดีเช่นกัน (Hawkey, 1999) ดังอธิบายได้ในภาพที่ 4

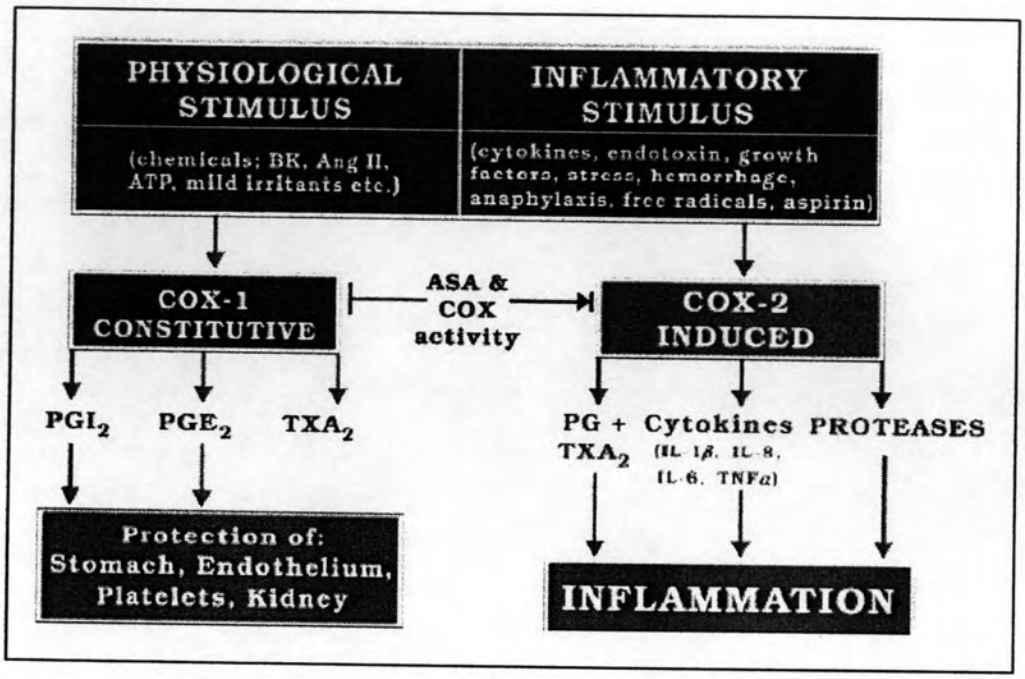
เนื่องจากยาที่จำเพาะต่อ COX-2 มากจะออกฤทธิ์ต่อ COX-1 น้อย เพราะปัญหาความเกะกะของโมเลกุลที่เข้าไปยัง COX-1 ไม่ได้ แต่พอดีกับ side pocket ของ COX-2 ส่วนยาที่จำเพาะต่อ COX-1 มากจะยับยั้ง COX-2 น้อย เพราะขนาดที่เล็กเกินไปทำให้ยาสร้างพันธะได้พอดีกับ COX-1 และไม่สามารถมีส่วนที่ยื่นลงไปสร้างพันธะได้พอดีกับ COX-2 ใน side pocket จึงยังมีสารตั้งต้นหลุดลอดเข้าไปได้ (Hawkey, 1999) จากแนวคิดนี้เองจึงนำไปพัฒนายาที่จำเพาะต่อ COX-2 เพื่อลดอาการข้างเคียง แต่สำหรับในสัตว์นั้นไม่ว่าจะเป็นสุนัข แมว หรือสัตว์อื่นๆ ยังไม่มีรายงานถึงโครงสร้างหรือลำดับกรดอะมิโนของเอนไซม์ COX จึงอาจเป็นไปได้ว่าโครงสร้างเอนไซม์ COX ในสัตว์อาจมีความแตกต่างกับในคน ซึ่งสามารถจำแนกชนิด NSAIDs โดยอาศัยความจำเพาะต่อisoforms ของเอนไซม์ COX และ LOX ได้ดังต่อไปนี้คือ

1. NSAIDs ดั้งเดิม ได้แก่ NSAIDs ที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน โดยมี IC_{50} ของ COX-2 > COX- 1 เช่น aspirin

2. ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่า COX-1 (selective COX-2 inhibitor) ได้แก่ NSAIDs ที่มี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 น้อยกว่า 1 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam รวมทั้ง วีดาโพรเฟน และกรดโทลเฟนามิก

3. ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2 (specific COX-2 inhibitor) ได้แก่ NSAIDs ที่มี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 น้อยกว่า 0.01 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ celecoxib, rofecoxib

4. ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX และ LOX (dual inhibitors) เช่น tepoxalin เป็นต้น



ภาพที่ 5 แสดง PGs ชนิดต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากเอนไซม์ COX-1 และ COX-2

(Brzozowski et al., 2006)

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs

1. การเกิดแผลในทางเดินอาหาร เกิดเนื่องจาก PGs หลายชนิด เช่น PGE_2 และ PGI_2 ซึ่งปกติจะช่วยยับยั้งการหลั่งกรดและเคลือบกระเพาะอาหารโดยกระตุ้นการหลั่งไบคาร์บอเนตและเมือก PGE_2 ยังยับยั้งการหลั่ง gastrin, TXA_2 ช่วยทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม ทำให้เลือดที่ไหลออกมากลายเป็นลิ่มเลือดและหยุดไหล เมื่อ COX ถูกยับยั้ง LOX pathway จะเด่นขึ้น ทำให้เกิด leukotrienes (LT) มากขึ้น ซึ่ง LTC_4 มีฤทธิ์แรงในการทำให้เส้นเลือดบริเวณกระเพาะอาหารหดตัวและจากการศึกษาพบว่าสารนี้มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดอันตรายต่อกระเพาะอาหารด้วยฤทธิ์สารพิษต่าง ๆ เช่น แอลกอฮอล์ง่ายขึ้น ดังนั้นสารนี้จึงอาจมีส่วนร่วมในการทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารเนื่องจาก NSAIDs ด้วย การเกิดแผลในทางเดินอาหารเนื่องจากการใช้ NSAIDs จะพบได้จากการใช้ NSAIDs เกือบทุกชนิด แม้จะมีความรุนแรงแตกต่างกันไปตามแต่ชนิดของยา ซึ่งแผลดังกล่าวจะพบที่บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้ โดยอาจเกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลัน และแบบเรื้อรัง (Feldman, 1990)

2. การเกิดพิษต่อไต ไตเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่ขับถ่ายของเสียออกจากร่างกายซึ่งสามารถขับออกได้โดย 2 กลไกหลัก คือ glomerular filtration แบบ passive diffusion โดยกรองของเสียผ่านทาง renal corpuscles และ tubular function โดยการขับของเสียแบบ active secretion ออกจากไตทาง renal tubular cells

โกลเมอรูลัสจะทำหน้าที่คล้าย semi-permeable membrane ยอมให้เฉพาะสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กๆ เท่านั้นกรองผ่านได้ ส่วนสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ๆ เช่นโปรตีนจะไม่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้ แต่อาจจะถูกขับออกจากไตได้โดยทาง tubular secretion ซึ่งความเป็นพิษต่อไตของยากลุ่มนี้เกิดจากการที่ยาไปมีผลทำให้การสังเคราะห์ PGs ต่างๆ ที่ไตลดลง (Brater, 1999)

2.1 บทบาทของ PGs ต่อการทำงานของไตมีดังนี้ (Philips and Johnson, 1987) (ภาพที่ 6)

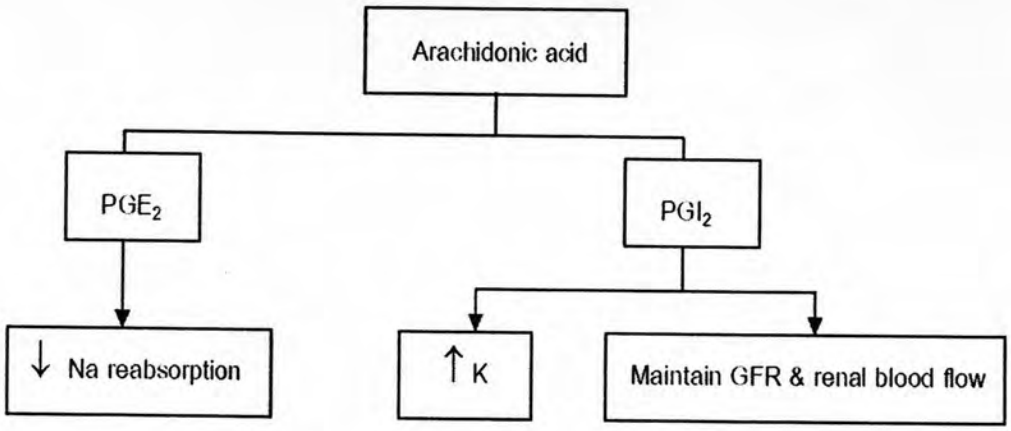
2.1.1 ปรับสมดุลเลือดไปเลี้ยงไตในภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตน้อย

2.1.2 ผลต่อการขับโซเดียมออกทางไต

2.1.3 ขัดขวางการทำงานของ antidiuretic hormone (ADH)

2.1.4 กระตุ้นการหลั่ง renin

2.1.5 ปรับสมดุลชิมพาเทติค (ทำให้เกิด vasodilatation)



ภาพที่ 6 แสดงบทบาทของ PGs ต่อการทำงานของไต

(Philips and Johnson, 1987)

เมื่อการสร้าง PGs ถูกรบกวนจากการใช้ยา NSAIDs จะทำให้มีเลือดไปเลี้ยงที่ไตและมีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดต่ำลง ตามปกติแล้วร่างกายจะมีสาร PGs คือ PGI_2 ในโกลเมอรูลัส และ PGE_2 ในส่วนเมดัลลาของไต คอยขัดขวางไม่ให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดอย่างรุนแรงจึงสามารถป้องกันภาวะไตขาดเลือดได้ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง การควบคุมปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตขึ้นกับ PGs เป็นหลัก กล่าวคือจะมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ COX เพื่อให้เกิดการสร้าง PGs เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อคงแรงดันเลือดที่ไปเลี้ยงไต (maintenance renal hemodynamics) และทำให้เกิดภาวะสมดุลย์ของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte homeostasis) การให้ยาในสัตว์กลุ่มเสี่ยงนี้จึงอาจทำให้เกิดปัญหาไตวายได้ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรระมัดระวังเป็นอย่างยิ่งเช่นเดียวกับการให้ยา NSAIDs ต่อเนื่องเป็นเวลานานในสัตว์ที่มีอาการปวดหรืออักเสบชนิดเรื้อรัง เนื่องจากอาจพบผลข้างเคียงดังกล่าว

2.2 การใช้ยากลุ่ม NSAIDs จะทำให้เกิดผลต่อไตในหลายๆ รูปแบบดังนี้

2.2.1 ลดอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (GFR)

2.2.2 การคั่งของเกลือโซเดียม (sodium retention) และภาวะบวมน้ำ (edema) ในคนพบได้ร้อยละ 3-5 ในกลุ่ม nonselective NSAIDs โดยเกิดจากการยับยั้ง PGE_2 ซึ่งในสภาวะปกติ PGE_2 ลดการดูดกลับของเกลือโซเดียมที่บริเวณ thick ascending (Henle's loop) และ collecting ducts การใช้ NSAIDs จึงทำให้เกิดการดูดกลับของเกลือโซเดียม

2.2.3 ความดันโลหิตสูง (hypertension) การใช้ NSAIDs มีผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ systolic blood pressure และ diastolic blood pressure (Johnson et al., 1994)

2.2.4 Hyperkalemia พบได้น้อย เป็นผลมาจาก NSAIDs สามารถยับยั้งการหลั่ง renin-aldosterone system ทำให้การขับออกของ potassium ลดลง ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hyperkalemia คือผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ร่วมด้วย การเกิด hyperkalemia สามารถกลับสู่ปกติได้หลังจากหยุดยา

2.2.5 อาการอื่นๆ ซึ่งพบได้น้อย เช่น nephrotic syndrome with interstitial nephritis และ papillary necrosis (Whelton, 2001)

ตัวอย่างการเกิดความเป็นพิษจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ต่อการทำงานของไต ได้แก่ การใช้ยาในสัตว์ป่วยที่มีความผิดปกติของกระดูกและกล้ามเนื้อ ซึ่งต้องให้ยาเป็นเวลานานติดต่อกัน (ส่วนใหญ่มักจะเป็นในสุนัข) นั่นอาจเพราะมียากลุ่ม NSAIDs เพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ได้ในแมว การใช้ยาส่วนใหญ่จึงเป็นการใช้แบบ extra-label use ทำให้ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยามากเท่าที่ควร (Lascelles et al., 2007)

การประเมินค่าการทำงานของไต

การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา สามารถสังเกตจากอาการที่ผิดปกติของสัตว์ ลักษณะ/ปริมาณของน้ำปัสสาวะ รวมทั้งการตรวจกรองค่าเลือดหาภาวะ azotemia ในทางคลินิกนั่นคือ ค่า creatinine และ blood urea nitrogen (BUN) สูงกว่าปกติ

โดยทั่วไปจะพบความผิดปกติดังกล่าวนี้ก็ต่อเมื่อไตสูญเสียการทำงานไปกว่า 70% หรือ 2 ใน 3 ของทั้งหมด (Ross, 1995; King et al., 2006)

ซึ่งเมื่อถึงระยะนี้แล้ว การให้การรักษาอาจไม่สามารถแก้ไขภาวะความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ เนื่องจากโดยหลักการแล้วการตรวจค่าการทำงานของไตที่เริ่มมีความผิดปกตินั้น หากยิ่งสามารถตรวจสอบได้เร็ว ก็ยิ่งจะเป็นประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยมากขึ้นตามลำดับ (Remuzzi et al., 2002) ความผิดปกติของไตในระยะแรกๆ นั้น สัตว์อาจจะไม่แสดงอาการทางคลินิกที่ผิดปกติแต่อย่างใด แต่เมื่อตรวจค่า GFR อาจพบว่าลดลงได้ โดยเฉพาะเมื่อลดลงมากกว่า 50% ของค่าปกติ (Stockham and Scott, 2002) และในแมวที่มีภาวะ azotemia อาจมีค่า GFR ต่ำกว่า 1.0-1.3 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัมน้ำหนักตัว (Twardock and Krawiec, 1996) จึงถือกันว่าค่า GFR นี้เป็นตัวชี้วัดหรือเป็นพารามิเตอร์ที่ดีในการประเมินตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต (Chew and DiBartola, 1989) ซึ่งสามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้เร็วกว่าการตรวจค่าทางเคมีเลือดดังที่กล่าวมาแล้ว

ค่าปกติของ GFR ในแมวแต่ละตัวอาจมีความแตกต่างกันออกไป โดยปกติจะอยู่ในช่วง 2.9-3.0 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม (Baggot, 2001) ค่า GFR สามารถคำนวณได้โดยเริ่มต้นจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal plasma flow) ซึ่งคิดเป็น 20-25% ของ cardiac output นั่นคือประมาณ 15 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัมน้ำหนักตัว (Guyton and Hall, 2000) และประมาณ 20% ของ renal blood flow จะไปยังหน่วยกรองที่โกลเมอรูลัสซึ่งเมื่อเทียบต่อหนึ่งหน่วยเวลาก็คือค่า GFR นั่นเอง ซึ่งหากพบการเปลี่ยนแปลงของค่า GFR จะเป็นการบ่งบอกถึงการทำงานของไตที่เริ่มมีความผิดปกติ และมักจะยังตรวจไม่พบความผิดปกตินี้จากการตรวจค่าทางเคมีของเลือด (ค่า creatinine และ BUN) โดยเราสามารถวัดค่า GFR ได้หลายวิธีซึ่งแบ่งได้เป็น 2 วิธีหลักคือ การฉีดสาร indicator เข้าสู่ร่างกาย แล้วหาอัตราที่สารถูกกำจัดทิ้งจากกระแสเลือด และอีกหลักการหนึ่งคือการหาอัตราขับทิ้งของสาร indicator โดยไต ซึ่งวิธีนี้จำเป็นจะต้องหาอัตราการขับทิ้งของสารในปัสสาวะ (ชลลดา และคณะ, 2004)

วิธีมาตรฐานในการประเมิน GFR คือ การหาอินนูลินเคลียรานซ์ (Windfeldet al., 2003) อินนูลินเป็นสารที่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้ทางเดียว โดยที่จะไม่ถูกขับออก หรือถูกดูดซึมกลับทางท่อไตเลย แต่การหาค่า GFR ด้วยวิธีนี้มีขั้นตอนในการตรวจค่อนข้างยุ่งยาก (Finco et al., 1981) ต้องกระทำในห้องปฏิบัติการ โดยทำการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จึงต้องมีการคาท่อสวนปัสสาวะไว้ตลอดเวลา (King et al., 2006) ซึ่งไม่เหมาะจะนำมาใช้

ในทางคลินิก และไม่สามารถวัดค่าการทำงานของไตแต่ละข้างแยกจากกันได้ ในช่วง 20 ปีผ่านมา จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคต่างๆ ในการประเมินค่าการทำงานของไตที่มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่วัดด้วยวิธี อินนูลินเคลียรานซ์ ให้สะดวกและรวดเร็วยิ่งขึ้น (Michael and Harold, 2004) ไม่ว่าจะเป็นการวัดเคลียรานซ์ของสารต่างๆ เช่น creatinine และสารทึบรังสี (iohexol) โดยการฉีดเข้าร่างกายเพียงครั้งเดียวร่วมกับการเก็บตัวอย่างเลือด (Brown et al., 1996) พบว่าวิธีนี้สามารถประเมินค่า GFR ได้ใกล้เคียงกับวิธีการหาเคลียรานซ์ของสาร creatinine ที่ได้รับโดยการฉีดเข้าร่างกายโดยไต ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในสุนัขและแมวกันอย่างกว้างขวางโดยมีค่าสหสัมพันธ์อยู่ในช่วง 0.947 to 0.992 (Stevens et al., 2006) นอกจากนี้ยังมีการนำเอาสารเภสัชรังสีมาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อหาค่าเคลียรานซ์และนำมาประเมินหาค่า GFR ในสัตว์ต่างๆ เช่น สุนัขและม้า ได้แก่ ^{99m} Technetium diethylene triamine penta-acetic acid (^{99m}Tc-DTPA) (Krawiec et al., 1986; Gleadhill et al., 1999) ได้อีกด้วย สำหรับเทคนิคอื่นๆ ที่มีการพัฒนาเพื่อศึกษาประเมินค่าการทำงานของไตได้แก่ เทคนิค scintigraphy ซึ่งมีรายงานการศึกษาทั้งในคน (Flemming et al., 1991) และสัตว์ (Gleadhill, 1996) โดยใช้สารเภสัชรังสีที่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น และมีความสามารถแผ่รังสีแกมม่าพลังงานต่ำ ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สารเภสัชรังสีที่นิยมใช้ในการตรวจไตทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์มีหลายตัว แต่ ^{99m}Tc-DTPA ซึ่งเป็นการติดฉลากโมเลกุลของ DTPA เข้ากับ ^{99m}Technitium ทำให้เป็นสารเภสัชรังสีที่มีคุณสมบัติคล้ายอินนูลินมากคือ สามารถถูกขับออกจากไตโดยแทบไม่มีหรือมีการจับกับโปรตีนในพลาสม่าน้อยมาก (<5%) ดังนั้นจึงถูกขับออกจากไตผ่านทางการกรองผ่านโกลเมอรูลัส โดยที่ไม่มีการดูดกลับและขับออกทางท่อไต ทำให้สามารถนำมาใช้ในการตรวจหาค่า GFR ได้ โดยใช้คอมพิวเตอร์ช่วยในการคำนวณ ดังนั้น ^{99m}Tc-DTPA จึงถือเป็น ideal agent of choice สำหรับตรวจหา GFR (Russell et al., 1985) นอกจากนี้ยังสามารถใช้สำหรับการประเมินหา renal perfusion ได้ด้วย ข้อดีของการตรวจไตทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์คือ เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย สะดวก มีความไว ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด และผู้เข้ารับการตรวจมีโอกาสได้รับอันตรายจากรังสีน้อยกว่าการตรวจโดยด้วยวิธี ฉีดสารทึบรังสีเข้าสู่ไต (conventional intravenous pyelography, IVP) มาก นอกจากนั้นปริมาณสารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจก็มีปริมาณน้อยมาก ไม่มีรายงานการก่อให้เกิดการแพ้ และสามารถตรวจติดตามผลการศึกษาได้หลายครั้ง โดยไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย จึงเป็นการตรวจที่เหมาะสมในการใช้ติดตามดูการดำเนินโรคของไต (progress of renal disease) หรือ ติดตามดูผลของการรักษา และติดตามดูผลการปลูกถ่ายไตที่สำคัญที่สุดคือด้วยวิธีนี้จะสามารถประเมินค่าการทำงานของไตแต่ละข้างแยกออกจากกันได้ (Klopper et al., 1972; Bartrez et al., 1998; Kerl and Cook, 2005) โดยเทคนิควิธีต่างๆ ที่ใช้ในการประเมินหาค่า GFR

จะทำให้ได้ค่า GFR ปกติแตกต่างกันออกไป เช่นตัวอย่างค่า GFR ปกติของแมวที่หาได้จากวิธีมาตรฐาน urine inulin clearance เท่ากับ 2.71±0.12 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม ส่วนค่า GFR ของแมวที่หาได้จากเทคนิค scintigraphy เท่ากับ 2.5±0.6 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัมเป็นต้น (Kerl and Cook, 2005) ซึ่งจะสังเกตุได้ว่าค่า GFR ที่กล่าวมาทั้งหมดนั้นมีหน่วยเป็นเทียบกับกิโลกรัมน้ำหนักตัว แต่มีการกล่าวกันว่าค่า GFR นั้นนอกจากจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณ extra cellular fluid ในร่างกายแล้วยังมีความเกี่ยวข้องกับพื้นที่ผิวของร่างกายอีกด้วย และเนื่องจากสัตว์หลายชนิดมีความแปรผันในด้านลักษณะรูปร่าง และความจำเพาะของขนาดลำตัวในแต่ละสายพันธุ์ ค่า GFR ที่มีหน่วยดังกล่าวจึงยังเป็นข้อโต้แย้งกันอยู่จนถึงปัจจุบัน อย่างไรก็ตามแมวเป็นสัตว์ที่ถือว่ามีความแปรผันในด้านของขนาด/รูปร่างในสัตว์แต่ละตัวและความแตกต่างของสายพันธุ์ค่อนข้างน้อย รวมทั้งหากดัชนี GFR ที่ต้องการใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของไตนั้น เป็นการเปรียบเทียบในสัตว์ตัวเดียวกัน หรือสัตว์กลุ่มเดิม ก็สามารถเปรียบเทียบค่า GFR ที่มีหน่วยคิดเป็นต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวได้ โดยอาจไม่มีความจำเป็นจะต้องประเมินค่า GFR ให้มีหน่วยสอดคล้องกับพื้นที่ผิวของร่างกายแต่อย่างใด

หลักการของการตรวจหาค่าการทำงานของไต ด้วยวิธี scintigraphy คือ การฉีดสารเภสัชรังสีเข้าสู่ร่างกายและถ่ายภาพไว้ด้วย กล้องถ่ายภาพรังสีแกมม่า (gamma camera) และสร้างภาพ 2 มิติที่ได้จากการเดินทางไปถึงอวัยวะต่างๆ ของสารรังสี หลังจากนั้นผู้วินิจฉัยจะต้องลากเส้นสมมุติรอบอวัยวะที่สนใจ และเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณใกล้เคียงกันเพื่อหักลบให้ได้ค่าสุทธิของกัมมันตภาพรังสีที่เหลืออยู่ ณ เวลาที่สนใจ และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการถ่ายภาพสารเภสัชรังสีที่อยู่ในกระบอกฉีดยาก่อนฉีดและหลังฉีดที่เหลือค้างอยู่ จะได้ค่าออกมาเป็น percent renal uptake (ร้อยละของสารเภสัชรังสีที่เข้าสู่ไต) และจะสามารถประเมินค่า GFR ได้จากสมการความสัมพันธ์ของร้อยละของสารเภสัชรังสีที่เข้าสู่ไต กับค่าเคลียรานซ์ของสารเภสัชรังสีนั้น (Twardock and Krawiec, 1996) จากการศึกษาในคนก่อนหน้านี้พบว่า ร้อยละของสารเภสัชรังสีที่เข้าสู่ไตที่ได้จากการฉีด ^{99m}Tc-DTPA เพียงครั้งเดียวโดยปราศจากการเก็บตัวอย่างเลือด มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่วัดจากเคลียรานซ์ของ Chromium-EDTA (^{51}Cr-EDTA) และสามารถนำความสัมพันธ์นี้มาสร้างสมการเชิงเส้นเพื่อทำนายหาค่า GFR ได้ โดยพบว่าสมการความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่าง GFR ที่ทำนายได้กับค่า GFR ที่ได้จากค่าเคลียรานซ์ของ ^{51}Cr-EDTA มีค่าสหสัมพันธ์เท่ากับ 0.92 โดย $p<0.001$ (Yap et al., 1985) นอกจากในคนแล้วที่ผ่านมามีการศึกษาค่าการทำงานของไตในสัตว์หลายๆ ชนิดด้วยวิธี scintigraphy เช่น สุนัข แมว และหมูเป็นต้น (Krawiec et al., 1986; Worthley et al., 1988; Uribe et al., 1992; Bartrez et al., 1998) สำหรับในสุนัขมีรายงานการศึกษาการทำงานของไต จาก GFR ด้วยวิธี scintigraphy

ภายหลังจากการให้ยา meloxicam ระหว่างการวางยาสลบ (Boström et al., 2006) และยังได้มีการศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินการทำงานของไตด้วยวิธีนี้ในสุนัขอีกด้วย (Kampa et al., 2002; Kampa et al., 2006; Kampa, 2007) นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาในนกพิราบซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่าร้อยละของสารเภสัชรังสีที่เข้าสู่ไตที่ได้จากการฉีด ^{99m}Tc-DTPA มีความสัมพันธ์กับค่า GFR และสามารถใช้ในการประเมินหาค่าการทำงานของไตได้ (Marshall et al., 2003) จึงได้มีการนำเอาเทคนิคนี้มาประยุกต์ใช้ในงานวิจัยหลายๆ ด้านเช่น ใช้ศึกษาผลของยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อการทำงานของไต โดยประเมินค่าการทำงานของไตในสุนัขด้วยการหาค่า percent renal uptake ก่อนและภายหลังได้รับยาทีพอกซาลินเป็นเวลา 7 วัน (Fusellier et al., 2005) และใช้ศึกษาค่าการทำงานของไตแต่ละข้างของแมวจากวิธี scintigraphy ร่วมกับวิธีอื่นๆ ภายหลังการศัลยกรรม nephrotomy ที่ไต (King et al., 2006) ยิ่งไปกว่านั้นในยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าสามารถนำเอา percent renal uptake ที่ได้จากวิธี scintigraphy ไปเป็นวิธีมาตรฐานในการทดสอบการทำงานของไตในทางอายุรศาสตร์สัตว์ปีกอีกด้วย (Marshall et al., 2003)

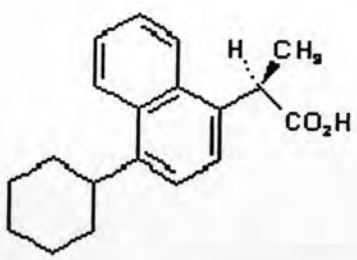
ยาวีดาโพรเฟน

เป็นอนุพันธุ์ในกลุ่ม arylpropionic acid ที่มีชื่อทางเคมี คือ dl-2- (4-cyclohexyl-1-naphthyl) propionic acid เป็นยาระงับปวดบรรเทาอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor (ภาพที่ 7) มีข้อบ่งใช้ในสุนัขเพื่อระงับปวดบรรเทาอักเสบที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระดูกและกล้ามเนื้อ สามารถใช้ลดไข้ รวมถึงจัดการกับความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดในสุนัขได้ (Nell et al., 2002) และพบว่ายาสามารถยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ได้ดีกว่า COX-1 ในสุนัขถึง 7.5 - 8.75 เท่า จึงน่าจะทำให้มีความปลอดภัยสูงและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่ม classical NSAIDs นอกจากนี้ยังพบว่ายาวีดาโพรเฟน สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TXA_2 ของเกล็ดเลือดในชีรั่มและในสิ่งชีมเยิ้มข้นแบบผันกลับได้ทำให้มีเซลล์อักเสบเดินทางมาที่บริเวณเนื้อเยื่อที่เสียหายลดลง รวมทั้งยับยั้งการบวมที่บริเวณอักเสบอีกด้วย

วีดาโพรเฟนเป็นยาใหม่ที่เพิ่งเริ่มมีการนำมาใช้ในทางสัตว์เล็ก จึงมีรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ในสุนัขและแมวค่อนข้างน้อย ข้อมูลที่พบก็มักเป็นการศึกษาในสุนัข และพบว่าเมื่อให้วีดาโพรเฟนในสุนัข ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว มีค่าชีวปริมาณยาออกฤทธิ์เท่ากับ 86±7% เมื่อให้โดยการกิน และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12.7±1.7 ชั่วโมง ยานี้จะถูกขับออกจากร่างกายในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged) และจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา 2 ชนิดคือ วีดาโพรเฟน และกรดโทลเฟนามิกในสุนัข พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้ค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติแบบเฉียบพลันของกระดูก

และกล้ามเนื้อ (Horspool and Bergman, 1999) รวมทั้งมีการทดลองเปรียบเทียบผลการระงับปวดบรรเทาอักเสบของกระดูกและกล้ามเนื้อสุนัขโดยใช้ยาวีดาโพรเฟน เทียบกับ meloxicam พบว่ายามีประสิทธิภาพสูงในการระงับปวด โดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยในสุนัขแต่ละกลุ่ม (Nell et al., 2002) สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา มีการทดลองให้ยาในสุนัขขนาด 1, 3 และ 5 เท่าของขนาดแนะนำเป็นเวลา 90 วัน พบมีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น อาเจียน ถ่ายเหลว ในสุนัขกลุ่มที่ได้รับยา 3 และ 5 เท่า ส่วนผลการชันสูตรซากในวันที่ 90 หลังได้รับยา ไม่พบความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ (Bergman et al., 1996) ส่วนการเกิดผลไม่พึงประสงค์ในแมวมีการศึกษาการให้ยาในขนาด 3 และ 5 เท่า (1.5-2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) โดยการกินเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์พบว่าก่อให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร แต่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ภายหลังจากหยุดยา (Horspool et al., 2001)

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความสามารถของยาวีดาโพรเฟนในการยับยั้งของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ในแมว รวมไปถึงข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยหรือความเป็นพิษที่มากพอ บางรายงานจึงยังไม่ได้มีการรับรองให้ใช้ยานี้ในแมว (Lascelles et al., 2007) แต่ก็มีรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของยาวีดาโพรเฟน ในการระงับปวดภายหลังการผ่าตัดทำหมัน ซึ่งแมวกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็นเวลา 3 วัน สามารถกลับมามีพฤติกรรมและความอยากอาหารเป็นปกติเร็วกว่าแมวกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Lopez et al., 2007) นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการนำยามาใช้กับแมวที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนต้นร่วมกับยาปฏิชีวนะ doxycycline เป็นเวลา 5 วันในขนาดแนะนำคือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เทียบกับยาหลอกพบว่าแมวที่ได้รับยากลับมามีอาการปกติและมีอุณหภูมิที่วัดทางทวารหนักที่เวลา 4 ชั่วโมงหลังการให้ยาต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก (Horspool et al., 2000; Lopez et al., 2007)

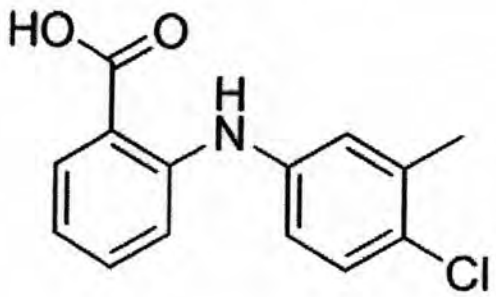


ภาพที่ 7 แสดงสูตรโครงสร้างของวีดาโพรเฟน

(Vedaprofen, 2004)

กรดโทลเฟนามิก

เป็นอนุพันธุ์ในกลุ่ม fenamate ที่มีชื่อทางเคมี คือ N-(2-methyl-3-chlorophenyl) anthranilic acid (ภาพที่ 8) เป็น NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor เช่นเดียวกันกับวีดาโปรเฟน ส่งผลให้การสร้างสารสื่อการอักเสบ เช่น thromboxane B_2 และ PGs ต่างๆ ลดลง นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ตัวรับของสารสื่อการอักเสบด้วย (Plumb, 2002) มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกคล้ายคลึงกับยาวีดาโพรเฟน คือลดอาการปวดอักเสบของกระดูกและกล้ามเนื้อในสุนัขเช่น กรณีข้อสะโพกเสื่อม นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยานี้ร่วมกับปฏิชีวนะในการรักษาโรคของระบบทางเดินหายใจส่วนบนของแมว และอาการมีไข้ในแมวอีกด้วย ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในแมวคือ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 3-5 วัน (Lascelles et al., 2007) ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นกว่าเมื่อเทียบกับยาวีดาโพรเฟน



ภาพที่ 8 แสดงสูตรโครงสร้างของกรดโทลเฟนามิก (Wikipedia, 2007)

กรดโทลเฟนามิกมีค่าครึ่งชีวิตในสุนัขประมาณ 6.5 ชั่วโมง ส่วนในแมวการให้ยาโดยการฉีด ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และแพร่กระจายไปอวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก เช่น ทางเดินอาหาร ตับ ปอด และไต แต่จะมีระดับต่ำที่สมองและมีค่า mean maximum plasma concentration (Cmax) เท่ากับ 6.9 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ภายใน 1 ชั่วโมงกรดโทลเฟนามิกจะถูกขับออกจากร่างกายในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก ไม่มีการสะสมของยาในสุนัขที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติ เมื่อปี 1996 มีรายงานถึงการใช้ยานี้ในการควบคุมภาวะอักเสบของดวงตาสุนัข ว่าสามารถลดระดับของ PGE_2 ที่เพิ่มขึ้นใน aqueous humor ได้ และสามารถควบคุมอาการอักเสบที่ดวงตาที่เกิดจากการผ่าตัดที่กระจกตาได้ (Roze et al., 1996) ยานี้ได้รับอนุญาติให้ใช้ในแมวได้ในหลายๆ ประเทศไม่ว่าจะเป็น แคนาดา ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ รวมไปถึงกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป แต่ยกเว้นประเทศสหรัฐอเมริกา ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดย

การกินหรือฉีด ใช้ได้ตั้งแต่ 3-5 วันในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนต้นรวมถึงใช้รักษาอาการมีไข้ (Lascelles et al., 2007) โดยมีการทดลองที่ศึกษาถึงการให้กรดโทลเฟนามิกชนิดฉีดร่วมกับปฏิชีวนะ amoxicillin ในแมวที่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น ว่าทำให้มีอัตราความสำเร็จในการรักษาที่สูงและรวดเร็วกว่าการให้ปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว (Guelf, 2000) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการใช้ยา กรดโทลเฟนามิก, ketoprofen, meloxicam และ carprofen เพื่อลดอาการปวดหลังการผ่าตัดทำหมันเพศเมีย (ovariohysterectomy) โดยประเมินจาก visual analoque score และ nociceptive thresholds ที่แผลผ่าตัดซึ่งพบว่าภายหลังการผ่าตัดระดับของ nociceptive thresholds นั้นลดลงทั้ง 4 กลุ่มเมื่อเทียบกับ baseline แม้จะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างแมวทั้ง 4 กลุ่ม (Slingsby and Waterman-Pearson, 2000)

สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับความเป็นพิษของการใช้ กรดโทลเฟนามิกในแมวมีค่อนข้างน้อยเช่นเดียวกันกับวีดาโพรเฟน โดยพบว่ามีเพียงการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาในขนาดแนะนำเป็นเวลา 3 วันเทียบกับกลุ่มยาหลอก ผลข้างเคียงที่พบคล้ายคลึงกันในทั้ง 2 กลุ่มคือ มีการอาเจียน ท้องเสีย กินน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อย (Lascelles et al., 2007) และมีคำแนะนำจากบริษัทผู้ผลิตว่าไม่ควรใช้ยานี้ฉีดในแมวจนกว่าสัตว์จะฟื้นจากการวางยาสลบ

สำหรับอุบัติการณ์ที่แท้จริงของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ในสัตว์นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งอาจเกิดจากการประเมินที่ต่ำกว่าความเป็นจริง และมีความเป็นไปได้ว่า สุนัขและแมวอาจมีความไวต่อการเกิดพิษที่ไตจากการใช้ยามากกว่ามนุษย์ เนื่องมาจากความแตกต่างของการกระจายตัวของเอนไซม์ COX ที่ไต และกระบวนการเมแทบอลิสมของยา รวมทั้งการดูดซึม, การถูกนำกลับมาใช้ใหม่ ซึ่งทำให้เกิดวัฏจักรการส่งผ่านสารกลับไปมาระหว่างตับ ที่เรียกว่า enterohepatic recirculation (Bergh and Budsberg, 2005)

Pages ได้รายงานเมื่อปี 2005 ถึงความเป็นพิษต่อไต ที่พบจากการศึกษาย้อนหลัง โดยพบภาวะไตวายเฉียบพลันในแมว 21 ตัวภายหลังจากได้รับยา nimesulide หรือ ketoprofen หรือกรดโทลเฟนามิก ซึ่งเมื่อทำการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา พบว่ามี tubular necrosis, papillary necrosis และ acute tubulointerstitial nephritis (Pages, 2005)

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นผู้วิจัยจึงได้ตระหนักว่าปัจจุบันวิทยาการทางสัตวแพทย์ได้พัฒนาขึ้นอย่างมาก ทำให้แมวมีอายุยืนยาวกว่าแต่ก่อน เป็นผลให้ความต้องการในการใช้ยาระงับปวด บรรเทาอักเสบในแมวนั้นมีแนวโน้มที่สูงขึ้น รวมทั้งระยะเวลาที่ใช้ต่อเนื่องใน

บางโรคก็ยาวนานมากขึ้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบผลกระทบของยาทั้งสองชนิดคือ ยาวีดาโพรเฟน และกรดโทลเฟนามิก ต่อการทำงานของไตในแมวปกติภายหลังจากการได้รับยาตามขนาดและระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการลดปวดบรรเทาการอักเสบ (ไม่เกิน 10 วัน สำหรับยา วีดาโพรเฟน และ 3-5 วัน สำหรับกรดโทลเฟนามิก) และแบบเรื้อรัง หลังจากได้รับยานานกว่าระยะเวลาที่แนะนำ (14 วัน) ด้วยวิธีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับสัตวแพทย์ในการเลือกใช้ยาต่อไป ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ยังไม่มีผู้ใดเคยรายงานมาก่อน