

บทที่ 1

บทนำ

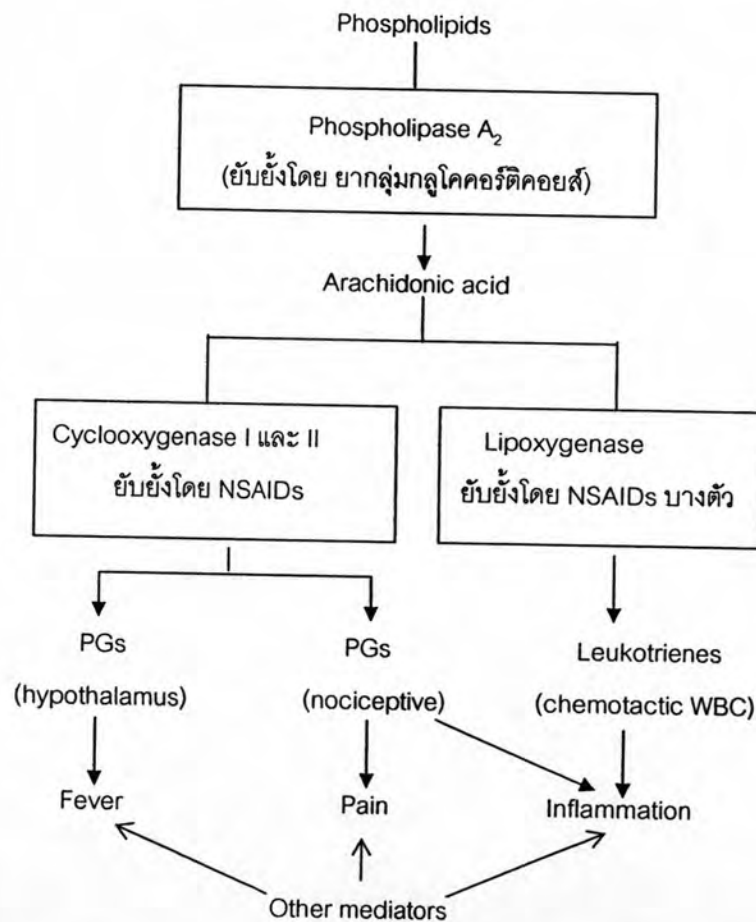
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันในวงการสัตวแพทย์มีการนำยาในกลุ่มลดไข้ บรรเทาปวดและระงับการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) มาใช้เพื่อระงับปวดและบรรเทาการอักเสบกันอย่างแพร่หลาย (Robertson and Taylor, 2004) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้จะยับยั้งการสร้างสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจำพวก prostaglandins (PGs) ที่ตำแหน่งการทำงานของเอนไซม์ชื่อ cyclooxygenase (COX) ไม่ให้เปลี่ยนจาก arachidonic acid ไปเป็นสารที่อยู่ในกลุ่ม eicosanoids ที่มีชื่อว่า prostanoidic acid หรือไปเป็น PGs ในวิถี PG pathway ได้ ซึ่งยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ ปัจจุบันเอนไซม์ COX ที่พบอยู่ในสิ่งมีชีวิตมี 3 isoforms คือ COX-1, COX-2 และ COX-3 ปัญหาที่พบจากอาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม NSAIDs มักเกิดจากการยับยั้ง constitutive isoform หรือ COX-1 ซึ่งสามารถพบได้ในภาวะปกติเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปกป้องเยื่อเมือกเซลล์ของทางเดินอาหาร และการควบคุมการไหลเวียนของเลือดผ่านไต ส่วน COX-2 นั้นเป็น isoform ที่มักถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นเมื่อมีการอักเสบ (Lees et al., 1991) สำหรับ COX-3 นั้นในปัจจุบันยังไม่พบบทบาทที่แน่ชัดในร่างกาย (Chandrasekharan et al., 2002)

อาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่พบมากคือ การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (Liebowitz, 1988) และการเป็นพิษต่อไต (Khokhar, 1984) ความเป็นพิษต่อไตของยากลุ่มนี้เกิดจากการที่ยาไปมีผลทำให้การสังเคราะห์ PGs ต่างๆ ที่ไตลดลง ส่งผลให้เลือดที่ไปยังไต และอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดลง แต่พบว่าไม่มีผลมากนักในสัตว์ที่มีสุขภาพดี และไม่อยู่ในภาวะขาดน้ำ ในทางกลับกันหากสัตว์ที่ได้รับยามีภาวะของโรคไตอยู่ก่อน หรือกำลังอยู่ในภาวะขาดน้ำ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเหล่านี้จะมีผลกระตุ้นระบบ renin-angiotensin และระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกให้มีการหลั่ง angiotensin II และ noradrenaline ส่งผลให้เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไตหดตัว เลือดเข้าไปเลี้ยงไตลดลง ซึ่งตามปกติร่างกายจะมีสาร PGs คือ PGI₂ ในโกลเมอรูลัส และ PGE₂ ในส่วนเมดัลลาของไต คอยขัดขวางไม่ให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดอย่างรุนแรง จึงสามารถป้องกันภาวะไตขาดเลือดได้ การให้ NSAIDs ในสัตว์กลุ่มนี้จึงอาจทำให้เกิดปัญหาไตวายได้ ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง เช่นเดียวกับการให้ยา NSAIDs ต่อเนื่องเป็นเวลานานในสัตว์ที่มีอาการปวดหรืออักเสบชนิดเรื้อรัง เนื่องจากอาจพบมีผลข้างเคียงดังกล่าว

ภาวะการอักเสบมักพบได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อจุลชีพ แรงกระแทก สารเคมี ความร้อนและความเย็นเป็นต้น ซึ่งโดยทั่วไปภายหลังจากการที่เนื้อเยื่อได้รับความเสียหาย หรือบาดเจ็บจะมีการหลั่งสารเคมีหลายชนิดที่บริเวณเนื้อเยื่อนั้น ก่อให้เกิดอาการสำคัญที่บ่งบอกถึงภาวะอักเสบ 5 ประการคือ เจ็บปวด บวม ร้อน แดง และการสูญเสียหน้าที่ของอวัยวะ ซึ่งเมื่อมีภาวะการอักเสบเกิดขึ้น กรดไขมันไม่อิ่มตัว (phospholipids) ที่ผนังเซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น arachidonic acid และถูกนำไปสังเคราะห์ต่อ 3 ทาง คือ PG pathway, lipoxygenase (LOX) pathway และ epoxygenase pathway (ภาพที่ 1)

เซลล์เสียหายหรือถูกทำลาย



ภาพที่ 1 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาระงับการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และกลูโคคอร์ติคอยด์ (Maddison and Johnston, 1992)

อาการแสดงออกของสัตว์ต่อความเจ็บปวด อาจจะไม่เด่นชัดนักโดยเฉพาะในสัตว์ป่า เนื่องจากสัตว์ที่มีอาการปวด อ่อนแอ หรือเจ็บป่วย จะระวังตามสัญชาตญาณว่าอาจตกเป็นเหยื่อหรือกลายเป็นผู้ถูกล่า สัตว์จึงไม่พยายามแสดงอาการเจ็บปวดให้เห็น แต่นั่นก็ไม่ได้หมายความว่าสัตว์ตัวนั้นไม่มีความเจ็บปวด ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นทำให้เกิดความผิดปกติในระบบเมแทบอลิซึม และระบบอื่นๆ ของร่างกาย เป็นผลให้สัตว์ซึม, กินอาหารน้อยลง, ขับถ่ายปัสสาวะ/อุจจาระผิดปกติไป, นอนไม่หลับ, เนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ ถูกทำลาย, มีความผิดปกติของการทำงานของปอด, ระบบหัวใจ และหลอดเลือด

การใช้ยาระงับปวดบรรเทาอักเสบในสัตว์ นอกจากจะมีเป้าหมายเพื่อมนุษยธรรมในการบรรเทาอาการปวด ลดความทรมานที่เกิดขึ้นกับสัตว์แล้ว ยังทำให้สัตว์ได้พักผ่อนลดระดับความเครียด ส่งผลให้ร่างกายกลับมาทำหน้าที่ตามปกติได้เร็วยิ่งขึ้น และยังเป็นการลดอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับมนุษย์จากการถูกสัตว์ที่หวาดระแวงหรือบาดเจ็บทำร้ายอีกด้วย การจัดการระงับปวดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ การยับยั้ง nociception ด้วยการระงับปวดก่อนเริ่มมีการกระตุ้นทำให้ความเจ็บปวดเกิดขึ้น (pre-emptive analgesia) เช่น การให้ยาระงับปวดก่อนการผ่าตัด เป็นต้น

แมวเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเช่นเดียวกับมนุษย์ สามารถถูกกระตุ้นจากสิ่งเร้าต่างๆ ทำให้เกิดอาการปวด อักเสบ มีไข้ ได้เช่นเดียวกับสัตว์ทั่วไป อาการปวดและอักเสบ ที่พบในแมวเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุไม่ว่าจะเป็น อาการปวดภายหลังผ่าตัดทำหมัน, โรคของกระดูกและข้อ, อุบัติเหตุ, ภาวะเนื้องอก และโรคทางระบบอื่นๆ (Carroll, 1998) จากการสำรวจประชากรแมวในหลายๆ ประเทศทั่วโลกเมื่อปี 2006 พบว่ามีแมวถูกเลี้ยงเป็นสัตว์เลี้ยงในครัวเรือนเป็นจำนวนถึงหลักล้านตัว (สูงสุด 76.4 ล้านตัวในประเทศสหรัฐอเมริกา) นั่นแสดงให้เห็นว่าแมวเป็นสัตว์เลี้ยงคลายเหงาที่ได้รับความนิยมเช่นเดียวกับสุนัข (Mapsofworld, 2007) และนับตั้งแต่เริ่มมีการตื่นตัวในเรื่องของสวัสดิภาพสัตว์เลี้ยง (Animal Welfare) จากการตั้งข้อกำหนดของ The World Society for the Protection of Animals (WSPA) ซึ่งเป็นหน่วยงานขององค์การสหประชาชาติ ได้ระบุไว้โดยมีใจความสำคัญตอนหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในสัตว์ว่า "สัตว์ควรได้รับการป้องกันโรคและได้รับการรักษาอย่างท่วงทีหากเกิดการเจ็บป่วยหรือบาดเจ็บ โดยปราศจากความกลัวและความเครียด (five freedoms)" (WSPA, 2003) จึงเป็นมูลเหตุสำคัญที่ทำให้วงการสัตวแพทย์เริ่มมีการนำยาระงับปวดและบรรเทาการอักเสบมาใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม NSAIDs (Robertson and Taylor, 2004) แต่เนื่องจากแมวเป็นสัตว์ที่มีขีดความสามารถจำกัดในการเกิดปฏิกิริยา hepatic glucuronidation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาสำคัญที่

ทำให้ยาในกลุ่ม NSAIDs ถูกเปลี่ยนไปเป็นเมแทบอลิทที่มีขั้วและละลายน้ำทำให้สามารถขับออกจากร่างกายผ่านทางน้ำดีและ/หรือผ่านทางไตได้ (Hietanen and Vainio, 1973; Lascelles et al., 2007) ด้วยเหตุนี้จึงทำให้แมวมีแนวโน้มที่จะเกิดพิษจากการได้รับยาในกลุ่มนี้มากกว่าสัตว์ชนิดอื่นๆ (Plumb, 2002) ดังนั้นแม้ว่าภาพรวมของการยอมรับให้ใช้ยา NSAIDs ในสัตว์เล็กจะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ปี 1990 โดยมี NSAIDs ทั้งชนิดเก่าและใหม่เช่น aspirin, carprofen, cinchophen, deracoxib, etodolac, firocoxib, flunixin, ketoprofen, meloxicam, phenylbutazone, tepoxalin รวมทั้งกรดโทลเฟนามิกและวีดาโพรเฟน ที่ได้รับการอนุญาตให้ใช้ได้ในฐานะในการควบคุมความเจ็บปวดระหว่างการผ่าตัด และระงับอาการปวดแบบเรื้อรัง แต่ข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่มนี้ในแมวก็ยังคงหลีกเลี่ยงไม่ได้ (Lascelles et al., 2007)

จากรายงานเมื่อปี 2002 แมวจำนวน 69 ล้านตัวในสหรัฐอเมริกาและอีกประมาณ 10 ล้านตัวในสหราชอาณาจักรมีอย่างน้อย 1 ครั้งในชีวิตที่ต้องเข้ารับการผ่าตัด (Wise et al., 2002) เพื่อเหตุผลในการควบคุมจำนวนประชากร และในจำนวนนั้นอาจพบภาวะ degenerative joint disease (DJD) ได้จากการวินิจฉัย ด้วยภาพถ่ายเอกซเรย์ถึง 90% ของแมวที่อายุเกิน 12 ปี (Hardie et al., 2002) ซึ่งภาวะต่างๆ เหล่านี้เป็นสาเหตุที่แมวควรได้รับยาบรรเทาปวดบรรเทาอักเสบทั้งสิ้น จากการประเมินของ Herzog และคณะ (2004) พบว่ามีแมวจำนวนไม่น้อยที่ต้องได้รับความทรมานจากความเจ็บปวดของโรคกระดูกและข้อต่อ เช่น DJD แต่จากปัจจัยที่บริษัทผู้ผลิตยาต่างๆ ทั่วโลกไม่ค่อยให้ความสำคัญกับธุรกิจด้านนี้ เพราะความต้องการและขนาดของตลาดยังมีไม่แรงจูงใจมากนัก ร่วมกับการประเมินความเจ็บปวดในแมวที่กระทำได้ยาก จึงทำให้ยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของความเจ็บปวดในแมวที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น intervertebral disc disease และมะเร็งอย่างแน่ชัด (Jaeger et al., 2004) และจากรายงานเมื่อปี 2006 ของหน่วยงาน US Federal Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA/CVM) ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ระบุว่ายาในกลุ่ม NSAIDs เป็นยาในกลุ่มใหญ่ที่สุดที่มีรายงานว่าทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ (adverse drug experiences: ADE) แต่ข้อมูลดังกล่าวผู้รายงานก็มิได้กล่าวถึงปัจจัยอื่นๆ รอบด้านที่อาจมีผลอย่างเพียงพอ นั่นจึงทำให้ยากที่จะแปลผลว่า NSAIDs เป็นสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด ADE เหล่านี้หรือไม่ (FDA/ CVM, 2006; Lascelles et al., 2007)

โดยปัจจุบันพบว่ามีกรายงานข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ ADE ในแมวค่อนข้างน้อย อาจเพราะมียาในกลุ่ม NSAIDs เพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่ได้รับการอนุญาตให้ใช้ได้ ในแมว ตัวอย่างเช่นในประเทศสหรัฐอเมริกามียาเพียงชนิดเดียวที่อนุญาตให้ใช้คือ meloxicam และเพิ่งออกสู่ตลาดได้ไม่

นานนัก การใช้ยา NSAIDs ในแนวส่วนใหญ่จึงเป็นการใช้แบบ extra-label use ทำให้ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยามากเท่าที่ควร (Lascelles et al., 2007)

วีดาโพรเฟนเป็นอนุพันธ์ของ arylpropionic acid เป็น NSAIDs ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกคือเพื่อระงับปวด บรรเทาอักเสบที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระดูกและกล้ามเนื้อ สามารถใช้ลดไข้ รวมถึงจัดการกับความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดในสุนัขได้ (Nell et al., 2002) และยังพบว่ายาวีดาโพรเฟนสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ thromboxane A₂ (TXA₂) ของเกล็ดเลือดในซีรัมและในสิ่งซึมเยิ้มชั้น แบบผันกลับได้ทำให้มีเซลล์อักเสบเดินทางมา ณ บริเวณเนื้อเยื่อที่เสียหายลดลง รวมทั้งยับยั้งการรวมที่บริเวณอักเสบอีกด้วย

ปัจจุบันยังมีรายงานเกี่ยวกับการใช้ยาวีดาโพรเฟนในแมวไม่มากนัก (Robertson and Taylor, 2004) เนื่องจากในบางรายงานยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ยานี้ในแมว (Lascelles et al., 2007) แต่สำหรับในบางประเทศที่มีการขึ้นทะเบียนยาให้สามารถใช้ได้ในแมว มีขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน กินอย่างน้อย 3 วัน และต่อเนื่องได้ถึง 10 วัน

กรดโทลเฟนามิกเป็นอนุพันธ์ของ fenamate เป็น NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ส่งผลให้เกิดการสร้างสารสื่ออักเสบ เช่น thromboxane B₂ (TXB₂) และ PGs ลดลง นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ตัวรับของสารสื่อการอักเสบด้วย (Plumb, 2002) มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกคล้ายคลึงกับยาวีดาโพรเฟนคือ ลดอาการปวดอักเสบของกระดูกและกล้ามเนื้อในสุนัข เช่น กรณีข้อสะโพกเสื่อม นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยานี้ร่วมกับปฏิชีวนะในการรักษาโรคของระบบทางเดินหายใจส่วนบนของแมว และอาการมีไข้ในแมวอีกด้วย ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในแมวคือ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 3-5 วัน (Lascelles et al., 2007) ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นกว่าเมื่อเทียบกับวีดาโพรเฟน

ปัจจุบันในประเทศไทย ได้มีการขึ้นทะเบียนยาทั้ง 2 ชนิดนี้ เพื่อใช้สำหรับสัตว์แล้ว และมีแนวโน้มของการใช้ยาในทางคลินิกสัตว์เลี้ยงเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยของการใช้ยา NSAIDs ทั้งสองชนิดต่อไตแมวมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลาสองสัปดาห์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษามลจากการให้ยาระงับปวด บรรเทาอักเสบชนิดกิน 2 ชนิดคือ วีดาโพรเฟน และกรดโทลเฟนามิกต่อการทำงานของไตในแมวปกติที่มีสุขภาพดี

ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาและเปรียบเทียบผลของการให้ยาระงับปวดบรรเทาอักเสบชนิดกินวีดาโพรเฟน และกรดโทลเฟนามิก ในระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษา และระยะเวลานานกว่าที่แนะนำ (14 วัน) ต่อการทำงานของไตในแมวปกติที่มีสุขภาพดี

คำถามสำหรับงานวิจัย

1. การให้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่แนะนำของกรดโทลเฟนามิก (4 วัน) และยาวีดาโพรเฟน (10 วัน) มีผลลดการทำงานของไตในแมวปกติหรือไม่ และเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตที่ตรวจวัดได้เมื่อสิ้นสุดการให้ยาทั้ง 2 ชนิดว่ามีผลต่อสัตว์ทดลองแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

2. การให้กรดโทลเฟนามิก หรือ ยาวีดาโพรเฟน ในการระงับปวดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 14 วัน มีผลกระทบต่อการทำงานของไตในแมวปกติหรือไม่อย่างไร

คำสำคัญ

vedaprofen, tolfenamic acid, percent renal uptake, แมว

วีดาโพรเฟน, กรดโทลเฟนามิก, ร้อยละของสารเภสัชรังสีที่เข้าสู่ไต, แมว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลการทำงานของไตที่ได้วัดด้วยวิธี scintigraphy ภายหลังจากให้ยากลุ่ม NSAIDs อย่างต่อเนื่องในแมวสุขภาพดีนั้น จะสามารถนำไปใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกยาระงับปวด บรรเทาการอักเสบที่มีประสิทธิภาพดี และมีผลไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของไตน้อยที่สุดได้ นอกจากนี้ยังเป็นการเพิ่มความมั่นใจให้กับสัตวแพทย์มากขึ้น หากจำเป็นต้องให้ยาเพื่อลดอาการปวดเรื้อรังในแมวเช่น กรณีของกระดูกและข้ออักเสบ มะเร็ง หรือภาวะอักเสบเรื้อรังต่างๆ รวมถึงกลุ่มอาการไข้สูงในแมวในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ซึ่งเดิมนั้นหลีกเลี่ยงการให้ยาในกลุ่ม NSAIDs เนื่องจากเกรงกลัวผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดได้ และคาดหวังว่าความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้จะสามารถนำไปเป็นองค์ความรู้ที่จะทำการทดลองในระดับสูงต่อไป