

บทที่ 2

วรรณกรรมปริทัศน์

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับผลของยาที่พอกชาลินเพื่อลดปวดในกระต่ายภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมีย ซึ่งจะพัฒนาไปใช้จริงในงานทางคลินิกสำหรับการจัดการความปวดหลังการศัลยกรรม ผู้วิจัยศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องครอบคลุมหัวข้อต่อไปนี้

2.1 สวัสดิภาพสัตว์

2.2 ความปวดในสัตว์

2.2.1 ความหมายของความปวด

2.2.2 ประเภทของความปวด

2.2.3 กลไกการเกิดความปวด

2.2.4 ทฤษฎีควบคุมประตุ

2.3 ความปวดภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมียในสัตว์

2.4 ความสำคัญในการศึกษาความปวดในกระต่าย

2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างความปวดและการอักเสบ

2.6 การจัดการความปวดในสัตว์

2.6.1 การจัดการความปวดโดยการใช้ยา

2.6.2 การจัดการความปวดโดยไม่ใช้ยา

2.7 การจัดการความปวดโดยการใช้ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

2.7.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

2.7.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

2.7.3 ผลข้างเคียงของยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

2.7.4 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (COX)

2.7.5 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (COX) และไลโปออกซีจีเนส (LOX)

2.7.6 ยาที่พอกชาลิน

2.8 การประเมินภาวะความปวดในสัตว์

2.8.1 การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางพฤติกรรม

2.8.2 การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางสรีรวิทยา

2.9 การประเมินความปวดแบบไม่คุกคามตัวสัตว์ในกระต่าย

2.9.1 การประเมินความปวดด้านพฤติกรรม

2.9.2 การประเมินความปวดด้านสรีรวิทยา

2.9.3 สอร์โมนคอร์ติซอล

2.9.4 หลักการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของสอร์โมนคอร์ติซอลจากอุจจาระ
ด้วยวิธี enzyme immunoassay (EIA)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

2.1 สวัสดิภาพสัตว์

ปัจจุบันมนุษย์มีการคำนึงถึงสวัสดิภาพสัตว์ (animal welfare) มากขึ้น ดังเห็นได้จากการที่สหภาพฟาร์มสัตว์สวัสดิการแห่งสหราชอาณาจักร (The UK Farm Animal Welfare Council) ได้ริเริ่มและกำหนดไว้ในหลัก “อิสรภาพ 5 ประการ” (five freedoms) เพื่อใช้ในงานที่เกี่ยวข้องทางด้านปศุสัตว์ ตั้งแต่ปี ค.ศ.1993 และใช้มาจนถึงปัจจุบัน ซึ่งมีบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับแต่ละอิสรภาพ (FAWC, 2009) ดังนี้

- 1) อิสรภาพจากความหิวกระหาย (freedom from hunger and thirst) โดยสัตว์จะต้องได้รับน้ำที่สะอาดและอาหารที่มีคุณภาพและเหมาะสม เพื่อให้มีสุขภาพที่สมบูรณ์และมีกำลัง
- 2) อิสรภาพจากความไม่สะดวกสบาย (freedom from discomfort) โดยจัดให้มีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสม อันประกอบไปด้วยที่พักอาศัยและพื้นที่ในการพักผ่อนที่สะดวกสบาย มีอุณหภูมิ ความชื้น แสงสว่างและเสียงที่พอเหมาะกับชนิดของสัตว์
- 3) อิสรภาพจากความปวด การบาดเจ็บและโรคภัย (freedom from pain, injury and disease) โดยการป้องกัน วินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว
- 4) อิสรภาพที่จะแสดงพฤติกรรมตามธรรมชาติของสัตว์ (freedom to express normal behavior) โดยจัดให้มีพื้นที่เพียงพอและสิ่งแวดลอมรวมทั้งวัสดุอุปกรณ์ที่จะช่วยส่งเสริมพฤติกรรมที่เหมาะสมตามแต่นิสัยของสัตว์นั้นๆ
- 5) อิสรภาพจากความหวาดกลัวและความเครียด (freedom from fear and distress) โดยจัดให้อยู่ในสภาวะที่มั่นใจได้ว่าไม่ก่อให้เกิดความทรมานทางจิตใจ

2.2 ความปวดในสัตว์

2.2.1 ความหมายของความปวด

ความปวด (pain) เป็นคำที่มีรากศัพท์มาจากภาษาละตินว่า poena แปลว่า การลงโทษ ซึ่งสมาคม The International Association for the Study of Pain (IASP) ได้บัญญัติคำนิยามของความปวดขึ้น โดยกล่าวว่า ความปวด หมายถึง ประสบการณ์ทางอารมณ์และความรู้สึกอันไม่พึงปรารถนาที่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นจริง หรือมีศักยภาพในการทำลายเนื้อเยื่อของร่างกาย หรือประหนึ่งว่ามีการทำลายเนื้อเยื่อนั้น (IASP, 1979) ซึ่งภาวะความปวดนี้เป็นความรู้สึกเฉพาะตัวและเป็นประสบการณ์ที่เป็นนามธรรม อย่างไรก็ตาม คำนิยามนี้เหมาะสำหรับการอธิบายถึงความปวดในมนุษย์ซึ่งสามารถแสดงออกมาทางวาจาและภาษาได้เท่านั้น ส่วนมนุษย์ที่ไม่สามารถอธิบายความปวดได้ เช่น ทารกแรกเกิด ผู้ป่วยหรือคนชราที่อยู่ในสภาวะที่ไม่สามารถสื่อสารได้ รวมถึงสัตว์ จึงมีข้อจำกัดของการใช้คำนิยามนี้ (Anand and Craig, 1996) และเนื่องจาก

ไม่มีคำนิยามของความปวดในสัตว์ที่เป็นมาตรฐานหรือจำเพาะเจาะจง ดังนั้น Molony และ Kent (1997) จึงได้นิยามความปวดในสัตว์ขึ้นมาโดยกล่าวว่า ความปวดในสัตว์ หมายถึง ประสบการณ์ทางอารมณ์และความรู้สึกอันไม่พึงปรารถนาที่ตระหนักได้ถึงอันตรายหรือการคุกคามต่อเนื้อเยื่อของร่างกาย ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมและลักษณะทางสรีรวิทยาของสัตว์เพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงอันตราย และลดโอกาสที่จะเกิดความเสียหายของเนื้อเยื่อนั้นซ้ำ รวมทั้งเพื่อให้เกิดการส่งเสริมการฟื้นตัวของเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บไปแล้วอีกด้วย ความปวดนี้จะไม่เกิดประโยชน์หากเกิดขึ้นเมื่อความรุนแรงและระยะเวลาของความปวดนั้น ไม่เหมาะสมกับความเสียหายของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้น (โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มเนื้อเยื่อนั้นแล้ว) และเมื่อไม่มีผลต่อการตอบสนองทางพฤติกรรมและสรีรวิทยาในการบรรเทาปวด

2.2.2 ประเภทของความปวด

ความปวด แบ่งเป็น 2 ประเภท ตามเวลาที่เริ่มต้น (onset) และระยะเวลาที่เกิด (duration) ประกอบด้วย ความปวดแบบเฉียบพลัน (acute pain) และความปวดแบบเรื้อรัง (chronic pain) โดยความปวดแบบเฉียบพลันจะเกิดจากการบาดเจ็บหรือการอักเสบของเนื้อเยื่อที่มีระยะเวลาของการหายที่ชัดเจนตามพยาธิสภาพ ความปวดชนิดนี้จะเกิดขึ้นภายใน 24-72 ชั่วโมง หลังจากที่เนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บด้วยสิ่งกระตุ้นความปวด (noxious stimulus) ตัวอย่างเช่น ความปวดภายหลังจากการศัลยกรรม (postoperative pain) ส่วนความปวดแบบเรื้อรังมักมีระยะเวลาปวดที่ยาวนานกว่า 3-6 เดือน ซึ่งความปวดชนิดนี้มีสาเหตุได้จากการที่มีหรือไม่มีตัวกระตุ้นความปวดก็ได้ หรืออาจเกิดขึ้นภายหลังความปวดแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษาให้หายขาด โดยความปวดแบบเรื้อรังนั้นไม่มีระยะเวลาของการหายที่ชัดเจนอาจเนื่องจากสภาวะการที่ยังมีพยาธิสภาพคงอยู่ เช่น โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) หรือในกรณีที่ไม่ได้รับผลตอบสนองจากการรักษา เช่น โรคมะเร็ง (cancer) และความปวดที่เกิดขึ้นภายหลังจากการศัลยกรรมตัดอวัยวะส่วนปลายออก (postamputation pain) (Grant, 2006)

นอกจากนี้ ความปวดยังสามารถแบ่งตามพยาธิกำเนิดได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ ความปวดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อในร่างกาย (nociceptive pain) และความปวดจากการบาดเจ็บของระบบประสาท (neuropathic pain) (Nagda and Bajwa, 2004) โดยความปวดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อในร่างกายเป็นความปวดชนิดเฉียบพลันและสามารถพบได้บ่อยในทางคลินิก (Macintyre and Schug, 2007) แบ่งออกได้เป็นความปวดของร่างกายภายนอก (somatic pain) และความปวดของอวัยวะภายใน (visceral pain) ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้นปลายประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve ending) ชนิดจำเพาะเจาะจงต่อความปวดที่เรียกว่าตัวรับความรู้สึกปวด (nociceptor) โดยที่

การกระตุ้นนี้จะเกิดขึ้นหลังจากการได้รับบาดเจ็บหรือการอักเสบของเนื้อเยื่อซึ่งเกี่ยวเนื่องจากตัวกระตุ้นทางกล อุณหภูมิหรือสารเคมี ส่วนความปวดจากการบาดเจ็บของระบบประสาทมักมีจุดเริ่มต้นมาจากความเสียหาย โรคภัยหรือการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายหรือส่วนกลาง ซึ่งเกี่ยวข้องกับความบกพร่องของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron) เซลล์ประสาทรับความรู้สึก (sensory neuron) หรือระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) โดยภาวะความปวดอาจเกิดขึ้นชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกันก็ได้ (Nagda and Bajwa, 2004)

2.2.3 กลไกการเกิดความปวด

กลไกการเกิดความปวดประกอบด้วย 4 กระบวนการ ได้แก่ การนำสัญญาณประสาท (transduction) การส่งสัญญาณประสาท (transmission) การรับรู้ความปวด (perception) และการปรับสัญญาณประสาท (modulation) (Waldman, 2007) ดังแสดงในภาพ 1 โดยมีรายละเอียดดังนี้



1. การนำสัญญาณประสาท (transduction)

การนำสัญญาณประสาทเป็นการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาทางเคมีซึ่งถูกกระตุ้นจากสิ่งกระตุ้น ความปวดให้เป็นสัญญาณประสาทวิ่งไปตามตัวรับความรู้สึกปวดเข้าสู่ไขสันหลัง โดยกระบวนการนี้เริ่มต้นจากสิ่งกระตุ้นความปวดมีผลต่อการทำลายหรือก่อให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ ทำให้กระตุ้นตัวรับความปวดนำเข้าสู่ลำดับที่หนึ่ง (primary afferent nociceptor) ซึ่งอยู่ที่ปลายใยประสาท เอ-เดลตา (A-delta fiber) และซี (C fiber) โดยใยประสาทนี้มีตัวเซลล์ (cell bodies) ตั้งอยู่ในปมประสาทรากบนของไขสันหลัง (dorsal root ganglia) ซึ่งคุณสมบัติและลักษณะของใยประสาทแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน (Carrier-Kohlman *et al.*, 2003; Ropper and Brown, 2005) ดังนี้

- 1) ใยประสาทเอ-เดลตา เป็นเส้นใยที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดเล็กและมีเยื่อไมอีลิน (myelinated fiber) บางๆหุ้มอยู่ จะทำการส่งถ่ายความปวดจากตัวรับความรู้สึกปวดไปสู่ไขสันหลังอย่างรวดเร็ว ภายในระยะเวลา 0.1 วินาที ด้วยความรู้สึกปวดแบบปวดแปลบ (sharp pain)
- 2) ใยประสาทซี เป็นเส้นใยที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดใหญ่และไม่มีเยื่อไมอีลินหุ้มอยู่ จะทำการส่งถ่ายความปวดจากตัวรับความรู้สึกปวดไปสู่ไขสันหลังอย่างช้าๆภายในระยะเวลา 1 วินาที ด้วยความรู้สึกปวดแบบปวดตื้อๆ (dull pain)

เมื่อตัวรับความปวดนำเข้าสู่ลำดับที่หนึ่งถูกกระตุ้น จะมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ซึ่งประกอบด้วย กรดอะมิโนบางชนิด ได้แก่ กลูตาเมต (glutamate) แอสปาเทต (aspartate) เซอรีน (serine) กรดแกมมา อะมิโนบิวทีริก (γ -aminobutyric acid; GABA) ไกลซีน (glycine) รวมทั้งเปปไทด์ (peptide) และโมโนเอมีน (monoamine) ได้แก่ โดปามีน (dopamine) นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) อีพิเนฟริน (epinephrine) ฮิสตามีน (histamine) ซีโรโทนิน (serotonin) และเมลาโทนิน (melatonin) รวมถึงสารอื่นๆ ได้แก่ อะซิติลโคลีน (acetylcholine) อะดีโนซีน (adenosine) อะนันดาไมด์ (anandamide) และไนตริก ออกไซด์ (nitric oxide) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกหลั่งมาจากเซลล์จากระบบประสาทส่วนปลาย มีผลทำให้ระดับขีดกั้นความปวด (pain threshold) ของตัวรับความรู้สึกปวดลดลงจนกระทั่งสามารถถูกกระตุ้นได้ง่าย และกลายเป็นสัญญาณประสาทวิ่งไปตามตัวรับความรู้สึกปวดเข้าสู่ไขสันหลัง (Muir, 2009)

2. การส่งสัญญาณประสาท (transmission)

การส่งสัญญาณประสาทเกิดขึ้นโดยการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้า (action potential) และสัญญาณประสาทจากปลายใยประสาทตัวรับความปวดนำเข้าสู่ลำดับที่หนึ่งไปยังไขสันหลัง โดยผ่านทางส่วนล่าง (ventral aspect) ของปมประสาทรากบนของไขสันหลังและไปประสานประสาท (synapse) กับตัวรับความปวดนำเข้าสู่ลำดับที่สอง (second order neurons) ในคอร์ซัล ฮอร์น (dorsal horn) ของไขสันหลัง ในกระบวนการนี้สารสื่อประสาทจะถูกปล่อยและไปบรรจบกันที่ประตูด

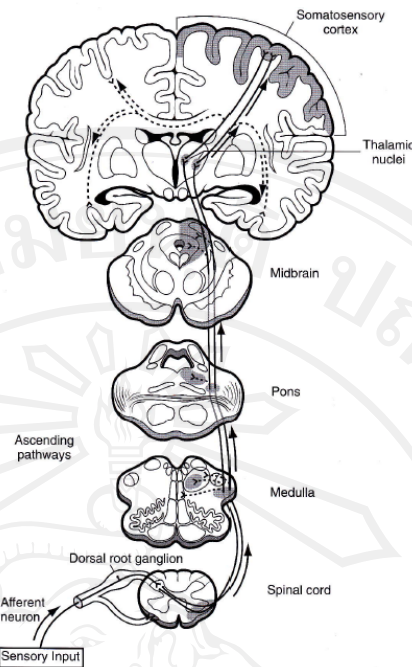
(gate) ซึ่งทำหน้าที่เปิดหรือปิดในการรับความรู้สึกปวดที่บริเวณซับสแตนเชีย เจลาติโนซา (substantia gelatinosa) หรือเซลล์เอสจี (SG cell) ในไขสันหลัง โดยทำให้มีการหลั่งสารพี (substance P) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีผลทำให้เกิดความปวด พร้อมทั้งไปมีผลกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (T-cell; transmission cell or trigger cell) (Ersek and Poe, 2004; Puntillo *et al.*, 2005) ดังจะอธิบายด้วยทฤษฎีควบคุมประตู (gate control theory) ต่อไป

เมื่อประตูเปิด สัญญาณประสาทจะผ่านเข้าสู่ตัวรับความปวดนำเข้าลำดับที่สองแล้ว จะถูกส่งผ่านไปด้านตรงข้ามของไขสันหลังที่บริเวณแอนทีเรียร์ ไวท์ คอมมิชเชอร์ (anterior white commissure) ผ่านเข้ามายังเวนนทรีล ฮอร์น (ventral horn) แล้วถ่ายทอดขึ้นไปยังสมองด้วยวิถีทางนำขึ้น (ascending pathway) 2 ทาง (Muir, 2009; Waldman, 2007) ดังนี้

1) สไปโนทาลามิก แทรค (spinothalamic tract) เป็นการส่งผ่านขึ้นไปทีขอบด้านข้างของเมดัลลา (medulla) พอนส์ (pons) และสมองส่วนกลาง (midbrain) ไปยังทาลามัส (thalamus) และโซมาโตเซนซอรี คอर्टেকซ์ (somatosensory cortex) ซึ่งโดยส่วนใหญ่สัญญาณประสาทจะส่งผ่านเส้นทางนี้ โดยจะบ่งบอกตำแหน่ง ลักษณะ ความรุนแรงและระยะเวลาของความปวด

2) สไปโนเรติคูลาร์ แทรค (spinoreticular tract) เป็นการส่งผ่านขึ้นไปทีเรติคิวลาร์ ฟอร์เมชัน (reticular formation) เมดัลลาและพอนส์ ไปยังทาลามัสส่วนกลาง ซึ่งการส่งสัญญาณประสาทจากบริเวณก้านสมอง (brain stem) ทำให้เกิดการตอบสนองต่อความปวดอย่างอัตโนมัติในการเคลื่อนไหวและระบบลิมบิก (limbic system) ในทาลามัส ทำให้เกิดการกระตุ้นเร้าทางอารมณ์

ดั่งภาพ 2



ภาพ 2 สัญญาณประสาทวิธีทางนำขึ้นผ่านไขสันหลังสู่สมอง (Waldman, 2007)

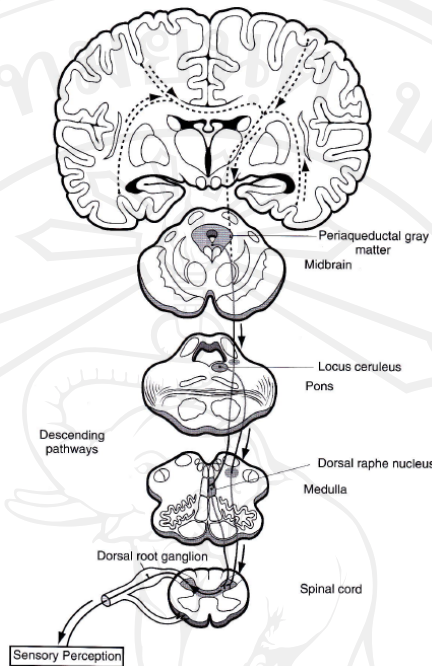
3. การรับรู้ความปวด (perception)

การรับรู้ความปวดเป็นขบวนการในการรับรู้และการตอบสนองต่อความปวดซึ่งเกิดขึ้นที่บริเวณสมอง โดยเมื่อสัญญาณประสาทส่งผ่านขึ้นมายังส่วนของสมองผ่านทั้ง 2 ทางดังกล่าวข้างต้นแล้ว จะเกิดการรับรู้ถึงตำแหน่ง ลักษณะ ความรุนแรงและระยะเวลาของความปวด พร้อมทั้งเกิดการตอบสนองตัวรับความปวดต่อความปวดอย่างอัตโนมัติในการเคลื่อนไหวและเกิดการกระตุ้นเร้าทางอารมณ์ต่อความปวดตามมา (Cohen, 2004)

4. การปรับสัญญาณประสาท (modulation)

การปรับสัญญาณประสาทเกิดขึ้นหลังจากที่สัญญาณประสาทเข้าสู่สมอง โดยการปรับสัญญาณนี้อาจเป็นการกระตุ้นหรือยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทที่ผ่านวิธีทางนำลง (descending pathway) มายังไขสันหลังและมีอิทธิพลต่อการเปิดหรือปิดประตูในไขสันหลัง โดยกลุ่มใยประสาทนำลง (descending fiber) จะปล่อยสารเอนโดจีนัส โอปิเอท (endogenous opiate) ได้แก่ เบต้าเอนเคอร์ฟิน (beta-endorphin) ไดโนอร์ฟิน (dinorphin) และเอนเคฟาลิน (enkephalin) ซึ่งจะมีฤทธิ์ยับยั้งความปวดได้เช่นเดียวกับมอร์ฟิน โดยออกฤทธิ์ 2 ทาง คือ ออกฤทธิ์ที่ส่วนหน้าของจุดเชื่อมต่อเซลล์ประสาท (presynaptic) มีผลในการยับยั้งการหลั่งสารพี และออกฤทธิ์ที่ส่วนหลังของจุดเชื่อมต่อเซลล์ประสาท (postsynaptic) มีผลในการยับยั้งการส่งผ่านสัญญาณประสาททำให้ความปวดที่เกิดขึ้นลดลง (Merskey *et al.*, 2005) ดังภาพ 3 ทั้งนี้ การปรับสัญญาณประสาทขึ้นอยู่กับสภาวะ

อารมณ์ ความจำและประสบการณ์ความปวดที่ผ่านมา เพื่อลดความรุนแรงและควบคุมความปวด (Waldman, 2007)



ภาพ 3 สัญญาณประสาทวิธีทางนำลงจากสมองผ่านไขสันหลัง (Waldman, 2007)

2.2.4 ทฤษฎีควบคุมประตู (gate control theory)

ทฤษฎีควบคุมประตูเป็นทฤษฎีที่มีความสำคัญในการควบคุมความปวด โดย Melzack และ Wall ได้นำเสนอทฤษฎีนี้ในปี ค.ศ.1965 ซึ่งกล่าวว่า การรับรู้ความปวดของแต่ละบุคคลขึ้นอยู่กับองค์ประกอบทั้งทางสรีรวิทยาและทางจิตใจ ซึ่งมีผลทำให้เกิดความปวดหรือเปลี่ยนแปลงความปวดที่เกิดจากการปรับสัญญาณประสาท อันประกอบด้วย

1. ระบบการควบคุมประตูที่ระดับไขสันหลัง (spinal gating system)

กลไกควบคุมประตูที่ระดับไขสันหลังเกิดจากผลของความแตกต่างในการส่งสัญญาณประสาทผ่านทางใยประสาทที่มีขนาดต่างกัน โดยสัญญาณประสาทที่ส่งผ่านจากใยประสาทเอ-เดลตา ที่มีขนาดเล็กและนำสัญญาณประสาทเข้ามายังซับสแทนเทีย เจลาดีโนซานั้น จะมีผลยับยั้งการทำงานของเซลล์เอสจีซึ่งไปมีผลกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์จึงมีผลเปิดประตู ทำให้สัญญาณประสาทถูกส่งขึ้นไปสู่สมอง ส่วนใยประสาทซีที่มีขนาดใหญ่และนำกระแสประสาทเร็ว ส่งสัญญาณประสาทมายังซับสแทนเทีย เจลาดีโนซานั้น จะกระตุ้นการทำงานของเซลล์ภายในที่มีผล

ยับยั้งการทำงานของทีเซลล์ จึงมีผลปิดประตู ทำให้ไม่มีการส่งสัญญาณประสาทขึ้นไปสู่สมอง (Fausett, 2004)

2. ระบบควบคุมส่วนกลาง (central control system)

ระบบนี้จะรับสัญญาณประสาทที่ผ่านทางนำขึ้นเข้าสู่ทาลามัสและส่งไปยังก้านสมองและระบบลิมบิก ซึ่งมีผลทำให้เกิดส่วนการทำงาน 3 ส่วน ที่ทำงานประสานและสัมพันธ์กัน (Bonica and Loeser, 2001) ดังนี้

- 1) ส่วนรับรู้และแยกแยะ (sensory-discriminative component) เกี่ยวกับตำแหน่ง ลักษณะ ความรุนแรงและระยะเวลาของความปวด
- 2) ส่วนกระตุ้นเร้าทางอารมณ์ (motivational-affective component) ให้ข้อมูลเกี่ยวกับความรู้สึกไม่สุขสบาย ไม่พึงปรารถนาและเป็นทุกข์ต่อการเกิดความปวด ซึ่งมีผลต่อการส่งสัญญาณประสาทนำลงเพื่อไปควบคุมให้เกิดการปิดประตู
- 3) ส่วนประเมินและจดจำ (cognitive-evaluation component) เกี่ยวข้องกับความจำและประสบการณ์ความปวด ซึ่งจะมีผลต่อการตอบสนองต่อความปวดทั้งทางอารมณ์และพฤติกรรม

3. ระบบความโน้มเอียงส่วนกลาง (central biasing system)

ระบบนี้อยู่ที่บริเวณเรติคิวลาร์ ฟอร์เมชันของก้านสมอง มีหน้าที่ในการรักษาระดับของการรับสัญญาณเข้า (sensory input) ของตัวรับความรู้สึกที่ไปสู่ส่วนอื่นๆของสมองให้เหมาะสม โดยจัดสัดส่วนของการรับสัญญาณประสาทเข้าสู่สมองและยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทจึงมีผลต่อการควบคุมประตู (Merskey *et al.*, 2005)

2.3 ความปวดภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมียในสัตว์

การศัลยกรรมทำหมันเพศเมียในสัตว์เป็นการสร้างภาวะความปวดแบบเฉียบพลันที่มีระดับความรุนแรงของความปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง (Hardie *et al.*, 1997) ทั้งนี้ การศัลยกรรมมีผลทำให้เนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ เนื่องจากการกระทำกับอวัยวะต่างๆของร่างกายไม่ว่าจะเป็นซึ่งมีผลทำให้ปลายประสาทรับความรู้สึกปวดรวมกับการหลั่งสารเคมีชีวภาพต่างๆ (biochemical mediators) ที่ก่อให้เกิดความปวดและทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบตามมา โดยอาการปวดภายหลังการศัลยกรรมจะรุนแรงมากใน 24-48 ชั่วโมงแรก (Carr, 1990) และค่อยๆลดลงใน 48-72 ชั่วโมงหลังศัลยกรรม (Avidan *et al.*, 2003) ซึ่งร่างกายจะมีขบวนการในการปรับตัวให้บรรเทาความปวดลงได้เองเรื่อยๆตามระยะเวลาหลังการศัลยกรรม (Caunt, 1992) อย่างไรก็ตาม การเกิดภาวะความปวดโดยเฉพาะใน 24-72 ชั่วโมงแรกหลังศัลยกรรม ถือเป็นประสบการณ์อันไม่พึงประสงค์และเป็นอาการทางคลินิกซึ่งไม่ควรให้เกิดขึ้นในสัตว์ป่วย ดังนั้น การเกิดความปวด

ภายหลังการคัดสรรจึงถือเป็นภาวะวิกฤติที่ต้องจัดการแก้ไขอย่างเร่งด่วน ในกรณีที่สัตว์ไม่ได้รับการจัดการความปวดที่เหมาะสมจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้านพฤติกรรมและสรีรวิทยาของสัตว์ได้ (Grant, 2006) ซึ่งผลจากการเปลี่ยนแปลงทั้งทางพฤติกรรมและสรีรวิทยาจะอธิบายในหัวข้อการประเมินภาวะความปวดต่อไป

2.4 ความสำคัญในการศึกษาความปวดในกระต่าย

เนื่องจากกระต่ายเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมขนาดเล็กที่ได้รับความนิยมในการเลี้ยงเป็นเพื่อนมากเป็นอันดับสามรองจากสุนัขและแมว สัตวแพทย์จึงมีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลด้านสวัสดิภาพสัตว์ในกรณีที่สัตว์เข้ามารับการรักษา รวมทั้งทำการประเมินความปวดเพื่อผลที่ดีในการจัดการความปวดในทางคลินิกเพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่พบได้บ่อยในการประเมินและการจัดการความปวดในกระต่ายนั้น เกิดขึ้นเนื่องจากโดยธรรมชาติกระต่ายเป็นสัตว์ที่ถูกล่าเป็นเหยื่อ (prey animal) ดังนั้น กระต่ายมักไม่แสดงอาการที่แท้จริงออกมาหากไม่อยู่ในสถานะที่รู้สึกปลอดภัย รวมทั้งยังมีกลไกทางพฤติกรรมให้มีการปรับตัวซ่อนพฤติกรรมปวดหรือภาวะเครียดไว้โดยการอยู่นิ่งกับที่ ไม่ขยับเขยื้อน (freezing) เป็นเวลานาน (Brown, 1997) ยกเว้นในกรณีที่ถูกลุกลามจากความปวดอย่างมาก กระต่ายอาจจะแสดงอาการโก่งตัว เกร็งท้อง ตัวสั่นหรือคอตก และในกรณีที่เกิดความปวดอย่างรุนแรง เช่น ความปวดที่เกิดจากการคัดสรรกระดูกและข้อ อาจพบกระต่ายส่งเสียงกรีดร้องได้อีกด้วย (NRC, 2009) นอกจากนี้ กระต่ายยังเป็นสัตว์ที่มีการแสดงออกของพฤติกรรมต่างๆ ในช่วงเวลารุ่งสางและพลบค่ำ เช่น พฤติกรรมการกิน การดูแลขน ปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมและการทำกิจกรรมต่างๆ ในขณะที่กระต่ายจะพักผ่อนและนอนเป็นส่วนใหญ่ในเวลากลางวัน (Princz *et al.*, 2008) ดังนั้น ผู้สังเกตและประเมินความปวดจากการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมจึงต้องมีความรู้และ ความชำนาญในการสังเกต รวมทั้งปรับเปลี่ยนเวลาและใช้เวลาในการสังเกตมากขึ้นจึงจะสามารถประเมินความปวดได้อย่างมีคุณภาพ และจะส่งผลให้การจัดการความปวดในกระต่ายมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น (Brown, 1997; Monclus *et al.*, 2006)

2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างความปวดและการอักเสบ

จากคำนิยามของการอักเสบ ซึ่งเป็นกลไกการตอบสนองของร่างกายที่เกิดขึ้นเพื่อป้องกันตนเองจากการติดเชื้อ การระคายเคือง หรือการได้รับบาดเจ็บที่มีสาเหตุมาจากเชื้อก่อโรค (pathogens) หรือจากสิ่งกระตุ้นความปวด โดยสาเหตุเหล่านี้ล้วนเป็นสิ่งแปลกปลอมหรือโปรตีนที่เป็นแอนติเจนที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย มีผลให้เซลล์หรืออวัยวะนั้นเกิดการอักเสบที่มีลักษณะปวด บวม แดง ร้อนและสูญเสียหน้าที่ (Weiss, 2008) ดังนั้น การคัดสรรซึ่งก่อให้เกิดบาดแผลบน

ร่างกายจึงเกี่ยวข้องกับการอักเสบและความปวดร่วนกันเสมอ ทั้งนี้ การอักเสบจะพบการเกิดกระบวนการทั้งในระดับเซลล์ (cellular phase) และระดับหลอดเลือด (vascular phase) เป็นผลให้มีการขยายตัวของเส้นเลือดฝอย และทำให้มีการสูญเสียของเหลวจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ทำให้เกิดอาการบวมขึ้น เม็ดเลือดขาวจะเคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบและมีกระบวนการกลืนกิน พร้อมทั้งหลั่งสารเคมีชีวภาพซึ่งเป็นสารสื่อกลางที่มีผลเป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อออกมาและทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มมากขึ้น (Fantone and Ward, 1999)

สารสื่อกลางที่หลั่งออกมาระหว่างการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองนี้มีแหล่งที่มาจากพลาสมา ซึ่งถูกหลั่งออกมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด เกล็ดเลือด เซลล์ที่ผนังหลอดเลือด และเซลล์ภูมิคุ้มกัน โดยอยู่ในรูปของสารตั้งต้น (precursor) ทั้งนี้ สารสื่อกลางเหล่านี้จะไปจับกับตัวรับ (receptor) ที่มีความจำเพาะต่อกันบนเซลล์ต่างๆ และมีบทบาทในการอักเสบ โดยจะถูกกระตุ้นให้มีปฏิกิริยาเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบได้แตกต่างกันไปตามชนิดของ สารสื่อกลางและชนิดของเซลล์ที่เป็นเป้าหมาย (target cell) สารสื่อกลางส่วนใหญ่มีอายุสั้น มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ไม่นาน บางชนิดกระตุ้นให้เซลล์สร้างสารสื่อกลางลำดับที่สอง (secondary mediator) ซึ่งเป็นการขยายผลปฏิกิริยาการอักเสบต่อไป (Mitchell and Cotran, 2003) โดยสารสื่อกลางการอักเสบ (Bowman and Rand, 1980) ได้แก่

- 1) วาโซแอกทีฟ เอมีน (vasoactive amine) ประกอบด้วย ฮีสตามีน (histamine) และ ซีโรโทนิน (serotonin)
- 2) นิวโรเปปไทด์ (neuropeptide) ได้แก่ สารพี (substance P)
- 3) พลาสมา โปรติเอส (plasma protease) ได้แก่ ไคนิน (kinin)
- 4) โคแอกกูเลชัน แฟกเตอร์ (coagulation factors) และคอมพลีเมนต์ ซิสเต็ม (complement system)
- 5) สารเมตาบอไลต์ของกรดอะราคิโดนิค (arachidonic acid metabolite) ประกอบด้วย พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ทรอมบอกเซน (thromboxane) และลิวโคไตรอิน (leukotriene)
- 6) แพลตเลท แอกติเวติง แฟกเตอร์ (platelet activating factor)
- 7) ไซโตไคน์ (cytokine)
- 8) ไนตริก ออกไซด์ (nitric oxide)
- 9) ส่วนประกอบที่เกี่ยวข้องกับไลโซโซม (lysosomal constituents)

สำหรับสารสื่อกลางการอักเสบที่เป็นส่วนสำคัญต่อความปวด ได้แก่ สารเมตาบอไลต์ของ กรดอะเรคคิโดนิก ซึ่งเรียกว่า อีโคซานอยด์ (eicosanoids) (Morrow and Ramwell, 2001) ประกอบด้วย

- 1) พรอสตาไซคลิน ไอ 2 (prostaglandin; PGI_2) มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและยับยั้ง การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
 - 2) พรอสตาแกลนดิน ดี 2 พรอสตาแกลนดิน อี 2 และ พรอสตาแกลนดิน เอฟ 2 อัลฟา (prostaglandin D_2 ; PGD_2 , prostaglandin E_2 ; PGE_2 , prostaglandin $F_{2\alpha}$; $PGF_{2\alpha}$) มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่มศักยภาพการบวมน้ำ
 - 3) ทรอมบอกเซน เอ 2 (thromboxane A_2 ; TXA_2) มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวและ กระตุ้นการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด
 - 4) ลิวโคไทรอิน เอ 4 ลิวโคไทรอิน ซี 4 ลิวโคไทรอิน ดี 4 และ ลิวโคไทรอิน อี 4 (leukotriene A_4 ; LTA_4 , leukotriene C_4 ; LTC_4 , leukotriene D_4 ; LTD_4 และ leukotriene E_4 ; LTE_4) มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว ทำให้หลอดลมหดเกร็งและเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด
 - 5) ลิวโคไทรอิน บี 4 (leukotriene B_4 ; LTB_4) มีฤทธิ์เป็น chemotactic factor ซึ่งทำให้เกิด การเกาะติดของเม็ดเลือดขาว
- ทั้งนี้ พรอสตาแกลนดิน อี 2 และ ลิวโคไทรอิน มีบทบาทในการก่อให้เกิดอาการปวดและมีไข้ (Budsberg, 2009) ดังนั้น การบรรเทาปวดและลดการอักเสบที่ให้ผลดีจะมุ่งเน้นไปที่การลด การหลั่งพรอสตาแกลนดินและลิวโคไทรอินเป็นหลัก

2.6 การจัดการความปวดในสัตว์

การจัดการความปวดภายหลังการศัลยกรรม มีวัตถุประสงค์ต่อการส่งเสริมสวัสดิภาพสัตว์ เพื่อลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของความปวด ส่งเสริมให้อวัยวะแต่ละส่วนทำหน้าที่ได้ดีและ เพื่อให้สัตว์มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น (Flecknell, 1998) การจัดการความปวดในสัตว์ แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ การจัดการความปวดโดยการให้ยา และการจัดการความปวดโดยไม่ใช้ยา (NRC, 2009)

2.6.1 การจัดการความปวดโดยการให้ยา (pharmacological pain management)

การจัดการความปวดภายหลังการศัลยกรรมโดยการให้ยาเป็นวิธีที่สามารถลดความปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะต้องควบคุมความปวดให้ได้ภายใน 36 ชั่วโมงแรกหลังการศัลยกรรม และเตรียมให้เพื่อเกิดความปวดอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังการศัลยกรรม (Puntillo *et al.*, 2005) ซึ่งจุด

มุ่งหมายของการจัดการความปวดหลังการศัลยกรรม คือ การให้ยาระงับปวดที่ดีและเหมาะสมต่อระดับความปวดนั้น โดยต้องมีความสมดุลระหว่างขนาดยาที่ไม่มากเกินไปจนทำให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากยา เช่น การกดการหายใจ และผลข้างเคียงต่ออวัยวะภายใน เช่น แผลหลุมที่กระเพาะอาหาร ผลต่อการห้ามเลือดหรือผลต่อการทำงานของตับและไต เป็นต้น รวมทั้งต้องมีความสมดุลระหว่างขนาดยาที่ไม่น้อยเกินไปจนไม่ได้ผลในการระงับปวด ดังนั้น การบริหารยาจึงต้องให้ถูกชนิด ถูกขนาด และถูกเวลา (Kitcatt, 2000)

ยาที่นิยมใช้ในการระงับปวดภายหลังการศัลยกรรม ได้แก่ ยาระงับปวดชนิดเสพติด (opioids) ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) ยากลุ่มอัลฟา 2 อะดรีเนอร์จิก อะโกนิสต์ (alpha-2 adrenergic agonists) และยาซึมที่มีฤทธิ์ลดปวด (sedative-hypnotic agents) เป็นต้น (NRC, 2009) โดยการใช้ยาระงับปวดภายหลังการศัลยกรรม อาจใช้ชนิดใดชนิดหนึ่งหรือใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ขึ้นอยู่กับระดับความปวดที่เกิดขึ้น (Nolan, 2000; Muir, 2009)

ในปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยาระงับปวดและบรรเทาอาการอักเสบในสุนัขและแมว ภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมียอย่างกว้างขวาง ทำให้การเลือกให้ยาระงับปวดและบรรเทาอาการอักเสบมีความหลากหลายมากยิ่งขึ้น ในขณะที่การศึกษาข้อมูลและคำแนะนำด้านการใช้ยาเหล่านี้ในกระต่ายยังมีค่อนข้างจำกัด (Flecknell and Waterman-Pearson, 2000) อีกทั้งกระต่ายยังเป็นสัตว์ที่มีความไวต่อความปวดและความเครียดจากการถูกจับบังคับ ดังนั้นการเลือกให้ยาระงับปวดและบรรเทาอาการอักเสบที่ออกฤทธิ์ได้ดี มีผลข้างเคียงน้อย ใช้ขนาดยาดำและมียาวิธีการบริหารยาจึงมีความสำคัญมาก ตัวอย่างยาระงับปวดที่นิยมใช้ในกระต่ายในปัจจุบัน ได้แก่ ยาระงับปวดชนิดเสพติด (มอร์ฟีน บูพริโนรฟีน เฟนทานิลและทรามาดอล) ยาระงับปวดและบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (คาร์โปรเฟน ฟลูนิซิน คีโทโปรเฟน และเมลอกซิแคม) ยาชาเฉพาะที่ (ลิโดเคน และ บูพิวาเคน) ยากลุ่มอัลฟา 2 อะดรีเนอร์จิก อะโกนิสต์ (ไซลาซีน และมิเด โดมิดีน) และยาซึมที่มีฤทธิ์ลดปวด (เคตามีน) เป็นต้น (Harcourt-Brown, 2002; Johnston, 2009)

2.6.2 การจัดการความปวดโดยการไม่ใช้ยา (non-pharmacological pain management)

ในปัจจุบันมียาวิธีการในการบรรเทาปวดโดยการไม่ใช้ยา ซึ่งได้แก่ การนวดบำบัด (massage therapy) (Robinson, 2009) การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (electrostimulation) การใช้ความเย็นจัดในการบำบัด (cryotherapy) (NRC, 2009) และการฝังเข็ม (acupuncture) (Flecknell and Liles, 1992) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในบางกรณีพบว่า การจัดการความปวดดังกล่าวข้างต้นร่วมกับการใช้ยาลดปวด อาจให้ผลสำเร็จในการระงับปวดได้ดียิ่งขึ้น

2.7 การจัดการความปวดในสัตว์โดยการให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

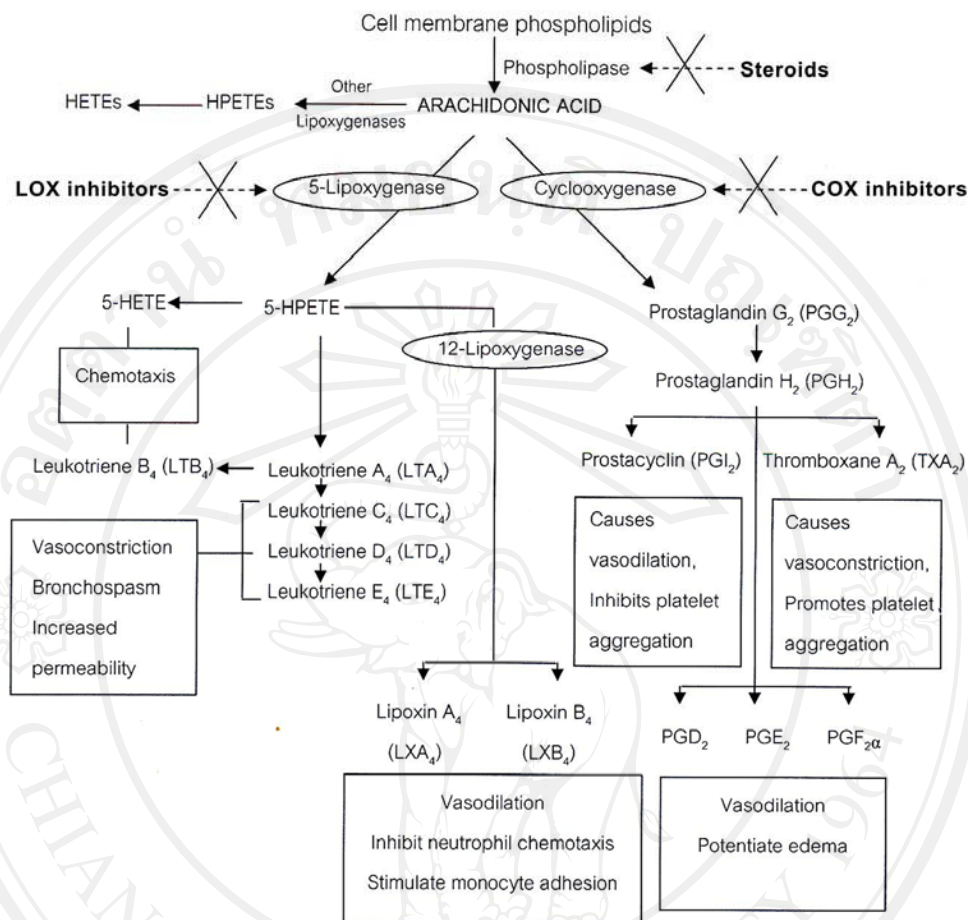
ปัจจุบันในทางสัตวแพทย์ได้ให้ความสำคัญกับการจัดการภาวะความปวดด้วยการให้ยาเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากเป็นวิธีการหนึ่งที่ดีที่ใช้ในการลดปวดภายหลังการศัลยกรรม จึงมีการใช้ยาระงับปวดทั้งก่อนและหลังจากการเกิดภาวะความปวดขึ้น (Flecknell, 1998) ซึ่งยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นยาชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ในการควบคุมความปวดภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมียในสัตว์ (Lemke *et al.*, 2002) เนื่องจากมีประสิทธิภาพทั้งในด้านการระงับปวด การต้านการอักเสบจากแผลศัลยกรรมและการลดไข้ร่วมด้วย (Nolan, 2000, Rang *et al.*, 2003)

2.7.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นกรดอินทรีย์อย่างอ่อน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม (Nolan, 2000) ได้แก่

- 1) กรดคาร์บอกซิลิก (carboxylic acids) เช่น แอสไพริน คาร์โปรเฟน และฟลูนิซิน เป็นต้น
- 2) กรดอีโนลิก (enolic acids) เช่น ฟินิลบิวทาโซน และเมลอกซิแคม เป็นต้น

โดยเมื่อผนังเซลล์ได้รับความเสียหาย เอนไซม์ฟอสโฟไลเปส เอ 2 จะมีผลกระตุ้นให้กรดอะแรคิโดนิคถูกปล่อยออกมาและเกิดการเปลี่ยนแปลงในขบวนการอักเสบได้จาก 2 วิธีทาง ได้แก่ วิธีทางไซโคลออกซิจีเนส (cyclooxygenase (COX) pathway) และวิธีทางไลโปออกซิจีเนส (lipoxygenase (LOX) pathway) ซึ่งยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์บางชนิดจะออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX ในการเปลี่ยนกรดอะแรคิโดนิคไปเป็น พรอสตาแกลนดิน จี 2 (prostaglandin G_2 ; PGG_2) และ พรอสตาแกลนดิน เอช 2 (prostaglandin H_2 ; PGH_2) ซึ่งมีผลทำให้ลดการหลั่งพรอสตาไคลนและทรอมบอกเซน เอ 2 และยาในกลุ่มนี้บางชนิดจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ LOX ร่วมด้วย ซึ่งการยับยั้ง LOX มีผลทำให้ลดการสร้างลิโคโทรอิน การอักเสบจึงลดลง มีผลต่อความไวต่อความปวดที่ส่วนปลายและทำให้ความไวต่อการรับรู้ลดลงได้ (Griswold *et al.*, 1987) ดังภาพ 4



ภาพ 4 ขบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะแรคคิไดนิคและกลไกการออกฤทธิ์ของยาลดปวดที่ตำแหน่งต่างๆ (Mitchell and Cotran, 2003)

2.7.2 เกล็ดขงลนสตรของยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ถูกดูดซึมได้ดีทั้งจากการกิน การฉีดใต้ผิวหนังและการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งการให้ยาทางการกินนั้นยาจะถูกดูดซึมได้ดีและเกือบสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร โดยทั่วไปแล้วอาหารจะทำให้การดูดซึมของยาช้าลงแต่ไม่มีผลกระทบต่อปริมาณที่ถูกดูดซึมของยาก่อนหน้านี้ ซึ่งยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์สามารถออกฤทธิ์ระงับปวดได้รวดเร็วโดยจะพบระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลาต่างกันแล้วแต่ชนิดของยา ส่วนใหญ่ประมาณ 30-120 นาที ส่วนค่าครึ่งชีวิตขึ้นอยู่กับยาแต่ละชนิด (Rang *et al.*, 2003)

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นสารอินทรีย์ประจุลบซึ่งจะรวมตัวได้ดีกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 90-99 โดยคุณสมบัตินี้จะจำกัดการส่งผ่านของยาจากพลาสมาสู่ช่องเหลวระหว่างเซลล์ ดังนั้น ยาจะทำงานได้ดีกับบริเวณเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับ

ค่าครึ่งชีวิตของยาชนิดนี้ซึ่งอาจลดลงแล้วในกระแสเลือดแต่ยา ยังคงออกฤทธิ์ได้ดีที่เนื้อเยื่อเป้าหมาย ดังนั้น การกำหนดช่วงเวลาหรือขนาดยาของยาอาจไม่สามารถพิจารณาได้จากค่าครึ่งชีวิตของยา เพียงอย่างเดียวได้ ทั้งนี้ ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะมีความจำเพาะต่อสัตว์ชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น จึงไม่สามารถใช้ข้ามชนิดสัตว์ได้ (Nolan, 2000)

กระบวนการเผาผลาญและการจัดยาของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มักจะเกิดที่ตับ แล้วจึงถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปสารเมตาบอไลต์ และเนื่องจากยากลุ่มนี้มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน การกำจัดออกอาจส่งผลต่อสภาพกรดและด่างในปัสสาวะได้ ซึ่งส่วนใหญ่จะมีค่าครึ่งชีวิตของการจัดยา (elimination; $t_{1/2}$) ประมาณ 2-4 วัน ดังนั้น การใช้ยากลุ่มนี้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดการสะสมของยาได้โดยเฉพาะในสัตว์ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตเสื่อมสมรรถภาพลง นอกจากนี้ ยาบางชนิดยังสามารถขับออกได้ทางน้ำดีซึ่งส่งผลให้ตัวยายังคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารได้ระยะเวลาหนึ่ง (Nolan, 2000)

2.7.3 ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ผลข้างเคียงที่เด่นชัดจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ COX-1 (ดังจำแนกในหัวข้อต่อไป) ซึ่งโดยปกติมีหน้าที่ผลิตพรอสตาแกลนดินที่มีผลต่อความสมบูรณ์ของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร มีผลต่อการปรับตัวของการไหลเวียนเลือดที่ไตและการทำงานของเกล็ดเลือด ดังนั้น เมื่อ COX-1 ถูกยับยั้งจึงส่งผลให้เกิดการระคายเคืองในทางเดินอาหาร ซึ่งอาจทำให้เกิดแผลหลุมในกระเพาะอาหารหรือในบางครั้งอาจก่อให้เกิดภาวะการสูญเสียโปรตีนในทางเดินอาหาร (protein-losing enteropathy) ตามมาได้ โดยยากลุ่มนี้บางชนิดสามารถส่งผลกระทบต่อผนังกระเพาะอาหารได้โดยตรง ขึ้นอยู่กับชนิดยา ขนาดยา กลไกในการออกฤทธิ์ และผลข้างเคียงของยาในสัตว์แต่ละชนิด ดังนั้น การใช้ขนาดยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ข้ามชนิดสัตว์จึงเป็นสิ่งที่พึงระวังเป็นอย่างยิ่ง (Grant, 2006) นอกจากนี้ ยากลุ่มนี้ยังมีพิษต่อไตได้อีกด้วย โดยเฉพาะถ้าใช้ในสัตว์ที่อยู่ในภาวะที่มีปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไตน้อย เช่น ในขณะวางยาสลบ หรือสัตว์ที่อยู่ในภาวะขาดน้ำ (dehydration) โดยในขณะที่ปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไตลดลง พรอสตาแกลนดินบางตัวจะถูกหลั่งสู่เส้นเลือดในไต ส่งผลให้เส้นเลือดขยายตัวเพื่อกดดันการไหลเวียนเลือดมายังไต ดังนั้น การให้ยาซึ่งมีผลยับยั้งการผลิตพรอสตาแกลนดินจะทำให้ร่างกายไม่สามารถกดดันการไหลเวียนเลือดมายังไตได้ตามปกติ จึงเกิดผลเสียต่อไตตามมาได้ อย่างไรก็ตาม สามารถป้องกันการเกิดผลเสียต่อไตได้โดยลดปริมาณยาที่มีฤทธิ์กดการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดและการให้สารน้ำในระหว่างการวางยาสลบ และไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีผลข้างเคียงต่อไต อีกทั้งควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในสัตว์ที่มีภาวะโรคไต รวมทั้ง ยาใน

กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อาจจะมีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดหรือทำให้เลือดหยุดไหลช้าลง ดังนั้น ยาชนิดนี้บางตัวจึงมักใช้ในกรณีด้านการแข็งตัวของเลือด (Nolan, 2000) สำหรับการใช้อย่างร่วมกัน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ควบคู่กับการใช้ยา สเตียรอยด์ เนื่องจากผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์จะยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส เอ 2 (phospholipase A₂) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยกระตุ้นการปล่อยกรดอะแรคิโดนิกจากผนังเซลล์ ส่วนยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะมีผลยับยั้งเฉพาะ COX หรือยับยั้งทั้ง COX และ LOX ซึ่งกระตุ้นการเปลี่ยนกรดอะแรคิโดนิกเป็นพรอสตาแกลนดิน ทรอมบอกเซนและลิพโคไทรอิน ดังนั้น การใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกันจะเป็นการต่อต้านฤทธิ์ซึ่งกันและกันและอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเพิ่มมากขึ้นด้วย (Nolan, 2000; Grant, 2006)

2.7.4 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (COX)

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ COX จะออกฤทธิ์ใน 3 รูปแบบ (isoforms) (Grant, 2006) ได้แก่ COX-1, COX-2 ซึ่งทราบขบวนการการทำงานที่ชัดเจน และ COX-3 ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

สำหรับ COX-1 จัดเป็น homeostatic or constitutive cyclooxygenase ซึ่งพบในภาวะปกติของร่างกาย มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของร่างกาย เช่น มีผลต่อความสมบูรณ์ของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร มีผลต่อการปรับตัวของการไหลเวียนเลือดที่ไตและการทำงานของเกล็ดเลือด ส่วน COX-2 จัดเป็น inflammatory or inducible cyclooxygenase ซึ่งมักไม่พบหรือพบน้อยมากในภาวะปกติของร่างกาย แต่จะพบในภาวะผิดปกติของร่างกาย และมีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวกับปฏิกิริยาการอักเสบและการตอบสนองต่อการอักเสบ โดยจะถูกกระตุ้นให้มีการสร้างและหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของร่างกาย ได้แก่ ไซโตไคน์และสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediator) (Smith *et al.*, 1999) ในขณะที่ COX-3 เป็นรูปแบบที่ค้นพบใหม่ในปี ค.ศ. 2002 โดยคณะทำงานของ Simmons (Chandrasekharan *et al.*, 2002) ซึ่ง COX-3 พบมากในส่วน of สมอง บริเวณเปลือกสมองส่วนหน้า (cerebral cortex) และกล้ามเนื้อหัวใจ มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินและมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (Grant, 2006)

ยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งเป็นผลจากการยับยั้ง COX-1 ในการขัดขวางการทำงานของเกล็ดเลือดโดยมีผลยับยั้งการผลิต TXA₂ ตัวอย่างยาที่ให้ผลด้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเด่นชัด ที่สุด ได้แก่ แอสไพริน เนื่องจากยาชนิดนี้จะจับกับ COX อย่างถาวร ซึ่งส่งผลยับยั้งการผลิต TXA₂ อย่างถาวรด้วย ดังนั้น จึงมีการใช้แอสไพรินในกรณีด้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยและสัตว์ป่วยที่มีปัญหาในระบบไหลเวียนเลือด

อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาส่วนมากจะไม่ส่งผลต่อกระบวนการการแข็งตัวของเลือด หรือทำให้เลือดหยุดไหลช้าลง (Rang *et al.*, 2003) นอกจากนี้ การยับยั้ง COX-1 ยังส่งผลข้างเคียงให้เกิดแผลหลุมและเลือดออกในทางเดินอาหาร รวมทั้งมีความเป็นพิษต่อไตหรือเกิดเนื้อตายที่เนื้อเยื่อไตด้วย ในปัจจุบันยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หลายชนิดจึงถูกพัฒนาให้มีการเลือกการยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 เพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ลง (Grant, 2006)

การแบ่งกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ตามฤทธิ์ของยาในการยับยั้ง COX โดยพิจารณาจากสัดส่วนในการยับยั้ง COX-2 ต่อ COX-1 ตามความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญหรือเพิ่มจำนวนของเซลล์อักเสบได้ร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับสถานะควบคุม (50% inhibitory concentration; IC_{50}) (Grant, 2006) ดังนี้

1) Nonselective COX inhibitors หรือ classical NSAIDs เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ซึ่งมีสัดส่วน IC_{50} ของ COX-2 ต่อ IC_{50} ของ COX-1 มากกว่า 1 ตัวอย่างเช่น แอสไพริน (aspirin) ไดโคลฟีแนค (diclofenac) คีโทโพรเฟน (ketoprofen) กรดเมฟีนามิก (mefenamic acid) ไพโรกซิแคม (piroxicam) และฟีนิลบิวทาโซน (phenylbutazone) เป็นต้น

2) Selective COX-2 inhibitors หรือ Preferential COX-2 inhibitors เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีสัดส่วน IC_{50} ของ COX-2 ต่อ IC_{50} ของ COX-1 ระหว่าง 0.01 ถึง 1 หรือแตกต่างกันระหว่าง 1 ถึง 100 เท่า แต่ในขนาดที่ใช้รักษาความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมายังมีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 ได้ ตัวอย่างของยากลุ่มนี้ได้แก่ คาร์โพรเฟน (carprofen) อีโทโดแลค (etodolac) และเมลอกซิแคม (meloxicam) เป็นต้น

3) Specific COX-2 inhibitors เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีสัดส่วน IC_{50} ของ COX-2 ต่อ IC_{50} ของ COX-1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.01 หรือแตกต่างกัน มากกว่า 100 เท่า และในระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่มีฤทธิ์รักษานั้น ไม่มีผลยับยั้ง COX-1 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เซเลคอกซิบ (celecoxib) เป็นต้น

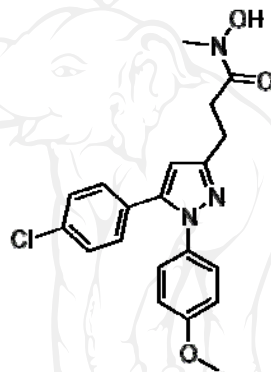
2.7.5 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนส (COX) และไลโปออกซิเจเนส (LOX)

การออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ นอกจากจะมีผลยับยั้ง COX ในขบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะแรคิโดนิกดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยาบางชนิดยังมีผลในการยับยั้ง LOX รวมด้วย ทั้งนี้ เมื่อเกิดการบาดเจ็บที่ผนังเซลล์ กรดอะแรคิโดนิกที่ถูกปล่อยออกมาจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ 5-lipoxygenase (5-LOX) ให้เป็นลิวโคไทรอิน และโดยเอนไซม์ 12-lipoxygenase (12-LOX) ให้เป็น 12-HETE ทำให้เกิดการอักเสบและความปวดขึ้น ซึ่งยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในปัจจุบันที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง LOX จะมีผลยับยั้งการทำงานของ

5-LOX เพื่อลดระดับลิโคไทรอิน ทำให้การอักเสบและความปวดลดลง (Rang *et al.*, 2003) ดังนั้น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX LOX จึงมีผลยับยั้งการผลิตทั้งพรอสตาแกลนดิน ทรอมบอกเซนและลิโคไทรอิน ซึ่งมีผลต่อการลดลงของอนุพันธ์ของกรดอะแรคิโดนิกที่ตามมาอีกด้วย ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX และ LOX ได้แก่ ยาทีพอกซาลิน (tepoxalin) (Tranquilli *et al.*, 2004; Punke *et al.*, 2008)

2.7.6 ยาทีพอกซาลิน (Tepoxalin; Zubrin®)

ยาทีพอกซาลินมีชื่อทางเคมี คือ 5-(4-chlorophenyl)-N-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1H-pyrazole-3-propanamide มีสูตร โครงสร้างทางเคมี ดังภาพ 5



ภาพ 5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาทีพอกซาลิน (The United States pharmacopeia, 2004)

ยาทีพอกซาลินมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว มีคุณสมบัติละลายได้ดีในแอลกอฮอล์และสารละลายอินทรีย์ โดยไม่ละลายแต่แตกตัวได้ในน้ำ ทีพอกซาลินเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีผลในการระงับปวด ลดการอักเสบและลดไข้ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัญหาของระบบโครงสร้างของร่างกาย ทั้งกล้ามเนื้อและกระดูก ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังในสุนัข (Zubrin package insert, 2003)

กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้จะยับยั้งการทำงานของ COX และ LOX ในขบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะแรคิโดนิก โดยภายหลังการให้ยาในสุนัขในรูปแบบการกิน พบว่าเกิดการยับยั้งการหลั่งพรอสตาแกลนดิน เอพ 2 อัลฟา และลิโคไทรอิน บี 4 รวมทั้งมีผลข้างเคียงต่อการเกิดแผลหลุมในระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดอื่น ซึ่งกลไกการทำงานที่ลดผลข้างเคียงนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะผลมา

จากความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายหรือผลจากการป้องกันการยับยั้งการทำงานของ 5-LOX (Plumb, 2005; The United States pharmacopeia, 2004)

จากการศึกษาวิจัยพบว่า การให้ยาที่พอกซาลินในสุนัข ยาสามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว และสามารถละลายในปากได้ภายใน 4 วินาที ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ได้ดีกว่าหากป้อนพร้อมอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบหรือป้อนหลังจากกินอาหาร 1-2 ชั่วโมง (Zubrin package insert, 2003) ยานี้สามารถจับกับโปรตีนได้สูงถึงร้อยละ 98-99 โดยการเปลี่ยนสภาพทางเคมีจะเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วในรูปของสารเมตาบอไลต์ที่ทำงานได้ดีในสภาพกรดและสารเมตาบอไลต์อื่นๆ ซึ่งการเผาผลาญและการขจัดยาจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยสารเมตาบอไลต์ของตัวยาส่วนใหญ่จะถูกขจัดผ่านทางอุจจาระ ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 1 ที่ขจัดออกทางปัสสาวะ (Plumb, 2005)

จากการศึกษาค่าครึ่งชีวิตของยาที่พอกซาลินในสุนัขที่ได้รับยาในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ในรูปแบบการกินในวันแรก ตามด้วยให้กินยาขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 6 วัน พบว่า ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตที่ 2.0 ± 1.2 ชั่วโมง (วันที่ 1) 2.3 ± 1.4 ชั่วโมง (วันที่ 2) และ 1.6 ± 0.6 ชั่วโมง (วันที่ 7) ตามลำดับ ส่วนสารเมตาบอไลต์ของยามีค่าครึ่งชีวิตที่ 13.7 ± 10.7 ชั่วโมง (วันที่ 1) 12.4 ± 8.4 ชั่วโมง (วันที่ 2) และ 13.4 ± 10.3 ชั่วโมง (วันที่ 7) ตามลำดับ ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตของยาที่พอกซาลินในแมวที่ได้รับยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตที่ 4.7 ± 0.8 ชั่วโมง และสารเมตาบอไลต์ของยามีค่าครึ่งชีวิตที่ 3.5 ± 0.4 ชั่วโมง ส่วนระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาที่พอกซาลินในเลือด ในสุนัขที่ได้รับยาในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ในรูปแบบการกินในวันแรก ตามด้วยให้กินยาขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 6 วัน พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดมีค่าเท่ากับ 0.8 ± 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 2.3 ± 1.4 ชั่วโมง (วันที่ 1) 0.5 ± 0.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 2.3 ± 1.9 ชั่วโมง (วันที่ 2) และ 0.6 ± 0.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 2.8 ± 4.2 ชั่วโมง (วันที่ 7) ตามลำดับ ในส่วนของสารเมตาบอไลต์ของยา พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดมีค่าเท่ากับ 0.8 ± 0.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 4.7 ± 6.2 ชั่วโมง (วันที่ 1) 1.0 ± 0.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 2.7 ± 1.9 ชั่วโมง (วันที่ 2) และ 1.0 ± 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 6.8 ± 8.0 ชั่วโมง (วันที่ 7) ในขณะที่แมวที่ได้รับยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดเท่ากับ 2.3 ± 1.8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 8.8 ± 4.3 ชั่วโมง และสารเมตาบอไลต์ของยามีความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 1.8 ± 1.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 7.8 ± 4.9 ชั่วโมง (The United States pharmacopeia, 2004)

จากการศึกษาผลข้างเคียงของยาที่พอกซาลินนี้ พบว่ายามีผลข้างเคียงคล้ายคลึงกับยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดอื่น โดยบางครั้งอาจพบผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ขึ้นกับสัตว์แต่ละ

ตัว ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาวิจัยพบว่ายาที่พอกซาลินไม่ส่งผลข้างเคียงในสุนัขถึงแม้จะได้รับยาในขนาดที่มากกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนเลือด การทำงานของตับและไตน้อยกว่ายาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดอื่น ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆที่สามารถพบได้ ได้แก่ เบื่ออาหาร อาเจียนและท้องเสีย ในกรณีที่ให้ยาเกินขนาดในสุนัข โดยให้ยาในขนาด 20-100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ พบผลข้างเคียง คือ ภาวะโลหิตจางจากการลดลงของปริมาณเม็ดเลือดแดงฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (packed cell volume) และมีผลระยะยาวถึงต่อกระเพาะอาหาร โดยพบจุดเลือดออกและเลือดคั่งบริเวณผนังกระเพาะอาหาร ส่วนในกรณีที่ให้ยาชนิดนี้ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 26 สัปดาห์ พบว่าปริมาณเม็ดเลือดแดง โปรตีนอัลบูมิน (albumin) โปรตีนรวม (total protein) และ แคลเซียม (calcium) มีปริมาณลดลง ในขณะที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) มีปริมาณเพิ่มขึ้น รวมทั้งเกิดแผลหลุมในกระเพาะอาหาร และในกรณีที่ให้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 52 สัปดาห์ พบว่า เกิดแผลหลุมที่กระเพาะอาหารและเกิดการระคายเคืองที่ผนังลำไส้ (The United States pharmacopeia, 2004) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของการใช้ยาชนิดนี้ในสุนัขระหว่างการผสมพันธุ์ ตั้งท้อง หรือระหว่างการให้นม รวมถึงในลูกสุนัขที่อายุต่ำกว่า 6 เดือน แต่มีข้อห้ามสำหรับการใช้ยาชนิดนี้ในสัตว์ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของตับและ/หรือไตที่ผิดปกติ สัตว์ที่มีภาวะขาดน้ำ สัตว์ที่มีแผลหลุมในระบบทางเดินอาหารและสัตว์ที่มีอาการแพ้ต่อตัวยานี้ (Plumb, 2005)

สำหรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับสุนัข คือ การให้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในวันแรก และลดลงเหลือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ใน 24 ชั่วโมงถัดมา และให้ซ้ำทุก 24 ชั่วโมง ซึ่งการให้ยาในครั้งแรกในขนาดที่สูงกว่าปกติ แนะนำให้ใช้ ในกรณีที่ต้องการระงับปวดอย่างรวดเร็ว เนื่องจากจะช่วยให้ระดับยาในกระแสเลือดขึ้นสูงถึงระดับการรักษาได้รวดเร็วขึ้น (Zubrin package insert, 2003; Plumb, 2005)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เกี่ยวกับการใช้ยาที่พอกซาลินในสัตว์ พบว่า ยาที่พอกซาลินมีฤทธิ์ที่ดีในการลดปวดและบรรเทาการอักเสบ และมีผลข้างเคียงน้อยต่อทางเดินอาหาร ขบวนการห้ามเลือด รวมทั้งการทำงานของตับและไต ตัวอย่างเช่น การศึกษาโดย Thengchaisri และคณะ (2010) ซึ่งทำการเปรียบเทียบผลระงับปวดของยาคาร์โปรเฟน วิดาโปรเฟนและทีพอกซาลิน และผลต่อ ระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 (prostaglandin E₂) ในซีรัมภายหลังการผ่าตัดทำหมันในสุนัขเพศเมีย พบว่า ระดับความปวดของสุนัขที่ได้รับยาคาร์โปรเฟนหรือทีพอกซาลินมีระดับต่ำกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เฉพาะสุนัขกลุ่มที่ได้รับยาทีพอกซาลินเท่านั้นที่มี

ระดับพรอสตาแกลนดินอี 2 ในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งยังมีรายงานการศึกษาผลของยาที่พอกซาลินต่อความสัมพันธ์ในการเหนี่ยวนำการอักเสบในทางเดินอาหารของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ พบว่า การใช้ยาที่พอกซาลินซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง LOX มีผลช่วยป้องกันการเหนี่ยวนำการอักเสบในทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะให้ในขนาดยาที่สูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในหนูทดลอง (Kirchner *et al.*, 1997) นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาผลของการให้ยาที่พอกซาลินก่อนการผ่าตัดต่อขบวนการห้ามเลือดและการทำงานของตับและไตในสุนัข โดย Kay-Mugford และคณะ (2004) พบว่า ยาที่พอกซาลินไม่มีผลต่อขบวนการห้ามเลือดและการทำงานของตับและไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ในรูปแบบการกินหนึ่งครั้งก่อนศัลยกรรมเป็นต้น ในขณะที่ การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับยาที่พอกซาลินในกระต่าย มีเพียงการศึกษาโดย Pollock และคณะ (2008) ซึ่งได้ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่พอกซาลินและสารเมตาบอไลต์ของยาในกระต่ายหลังจากการให้ยาในรูปแบบการกินขนาดเดียวและหลายขนาด พบว่า ภายหลังการให้ยาที่พอกซาลินในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ยาที่พอกซาลินมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด 207 ± 49 นาโนกรัมต่อมิลลิตร อยู่ระหว่างเวลา 3-8 ชั่วโมง หลังป้อนยา และค่าครึ่งชีวิต 3.6 ชั่วโมง ในขณะที่สารเมตาบอไลต์ของยามีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด 2551 ± 1034 นาโนกรัมต่อมิลลิตร อยู่ระหว่างเวลา 2-8 ชั่วโมง หลังป้อนยา และค่าครึ่งชีวิต 1.9-4.8 ชั่วโมง และกล่าวว่า ถ้ายามีประสิทธิภาพในการรักษาในกระต่ายเหมือนกับในสุนัข แนะนำให้จ่ายยาในรูปแบบการกินในขนาดยา 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาผลของยาที่พอกซาลินที่ถูกนำมาใช้จริงในการลดปวดภายหลังการศัลยกรรมทำหมันเพศเมียในกระต่าย เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไป

2.8 การประเมินภาวะความปวดในสัตว์ (pain assessment in animals)

เนื่องจากความปวดเป็นปรากฏการณ์ที่เป็นนามธรรมและมีปัจจัยเฉพาะตัวมาเกี่ยวข้องหลายอย่าง ทั้งสภาวะอารมณ์ ความจำและประสบการณ์ความปวดที่ผ่านมา จึงเป็นภาวะที่ตรวจวัดและประเมินผลได้ยาก ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีประเมินความปวดใดที่ให้ผลแม่นยำและสมบูรณ์แบบที่สุด อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับในทางสากลแล้วว่าการประเมินความปวดโดยใช้การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางพฤติกรรมและทางสรีรวิทยาสามารถประเมินและติดตามเฝ้าระวังความปวดได้ (Nolan, 2000; Grant, 2006)

2.8.1 การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางพฤติกรรม

(pain assessment of behavioral response)

การประเมินทางพฤติกรรม เป็นการสังเกตพฤติกรรมและกำหนดระดับหรือวัดเป็นตัวเลข โดยเปลี่ยนจากลักษณะนามธรรมเป็นรูปธรรมเพื่อประเมินระดับความรุนแรงของความปวด พฤติกรรมที่สังเกต ได้แก่ ความร่าเริง ความอยากอาหารและน้ำ การทำกิจกรรม การเคลื่อนไหว รวมถึงการมีปฏิสัมพันธ์กับเจ้าของและสิ่งแวดล้อม เป็นต้น โดยการให้คะแนนต้องให้ในระดับที่ปวดที่สุดเท่าที่เป็นไปได้จากการแสดงออกของพฤติกรรมขณะนั้น ซึ่งวิธีการประเมินแบ่งได้เป็นการประเมินความปวดแบบมิติเดียว (unidimensional measure of pain) และการประเมินความปวดแบบหลายมิติ (multidimensional measure of pain) (Grant, 2006)

การประเมินความปวดแบบมิติเดียว เป็นการประเมินเฉพาะความรุนแรงความปวดเพียงอย่างเดียว นิยมใช้ในทางปฏิบัติเนื่องจากวิธีการไม่ยุ่งยาก ใช้เวลาค่อนข้างน้อย วิธีการเหล่านี้ ได้แก่ มาตรวัดเส้นตรง (visual analog scale; VAS) มาตรวัดเชิงพรรณนาอย่างง่าย (simple descriptive scale; SDS) และ มาตรส่วนประมาณค่าแบบตัวเลข (numeric rating scale; NRS) (Dobromylskyj *et al.*, 2000; Mich and Hellyer, 2009) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1) มาตรวัดเส้นตรง (VAS) เป็นการใช้เส้นตรงที่มีความยาว 100 มิลลิเมตร ไม่มีขีดบ่งบอก ระดับความรุนแรงของความปวด โดยปลายด้านซ้ายสุดของเส้นตรง หมายถึง ไม่มีความปวด และ ปลายด้านขวาสุดของเส้นตรง หมายถึง มีความปวดรุนแรงที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ซึ่งผู้สังเกตและให้คะแนนต้องกากบาทบนเส้นตรงและคะแนนความปวดจะถูกวัดจากปลายด้านซ้ายสุดของเส้นตรงนั้น ไปยังจุดที่กากบาทให้ระดับความปวดออกมาเป็นหน่วยมิลลิเมตร การประเมินด้วยวิธีนี้ ทำได้ง่ายและรวดเร็ว แต่ผู้สังเกตและให้คะแนนแต่ละคนต้องพิจารณาถึงระดับความปวดที่เกิดขึ้นด้วยตนเองโดยไม่มีการบรรยายถึงระดับความรุนแรงของความปวด

2) มาตรวัดเชิงพรรณนาอย่างง่าย (SDS) เป็นการประเมินความปวดที่มีความละเอียดเพิ่มขึ้นกว่ามาตรวัดเส้นตรงด้วยการให้คะแนนความรุนแรงของความปวด 4 ระดับ ที่มีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 3 โดย บ่งบอกระดับเพียง 0 หมายถึง ไม่ปวด 1 หมายถึง ปวดน้อย 2 หมายถึง ปวดปานกลาง และ 3 หมายถึง ปวดมาก โดยไม่มีคำอธิบายเพิ่มเติม วิธีนี้สามารถใช้ได้กับสัตว์ทุกชนิดและส่วนใหญ่มักจะใช้ในการประเมินความปวดภายหลังจากการรักษา แต่เนื่องจากวิธีนี้มีความละเอียดในการประเมินความปวดเพียง 4 ระดับ ดังนั้น ความไวของการทดสอบจึงไม่สูงมากนักและอาจเกิดความคลาดเคลื่อนจากอคติของผู้ประเมินทำให้มีผลต่อความแม่นยำในการประเมินได้

3) มาตรส่วนประมาณค่าแบบตัวเลข (NRS) เป็นวิธีการประเมินความปวดด้วยการให้คะแนนความรุนแรงของความปวด 11 ระดับ ที่มีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 10 โดยแต่ละคะแนนจะมีเกณฑ์ที่

แน่นอนและเฉพาะเจาะจง ซึ่งผู้สังเกตและให้คะแนนต้องทำความเข้าใจกับแต่ละเกณฑ์การให้คะแนนก่อนทำการประเมิน จึงมีผลให้อัตราความผิดพลาดในการใช้ต่ำ มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะของการทดสอบ (specificity) สูงกว่าวิธีการอื่นที่ใช้ในการประเมินความปวดแบบมิตติเดียวอีกด้วย ดังนั้น วิธีการประเมินแบบนี้จึงเป็นวิธีที่ง่ายและนิยมใช้มากที่สุด

สำหรับการประเมินความปวดแบบหลายมิติ เป็นการประเมินความรุนแรงของความปวดร่วมกับผลต่อสภาพจิตใจและอารมณ์ในสัตว์ ซึ่งมีมิติที่ค่อนข้างละเอียด เครื่องมือที่ใช้วัดด้วยวิธีนี้ได้แก่ Glasgow composite measure pain score (GCMPs) เป็นการประเมินความปวดด้วยการใช้แบบสอบถามเจ้าของซึ่งถูกสร้างขึ้นมาเพื่อใช้ประเมินความปวดในสุนัข โดยมีการอธิบายคำศัพท์เฉพาะที่ใช้บ่งบอกถึงระดับความรุนแรงและผลของความปวด ซึ่งวิธีการนี้ให้ความถูกต้องแม่นยำในการประเมินแต่ไม่มีระบบการให้คะแนน ผลจากการประเมินจะเป็นลักษณะการบรรยายรายละเอียดจึงไม่นิยมใช้ในทางคลินิก รวมทั้งการประเมินด้วยวิธีนี้ยังต้องอาศัยเวลาในการประเมินมาก ส่วนใหญ่จึงนิยมใช้ในการทำวิจัยหรือต้องการข้อมูลเพื่อประกอบการรักษาเพิ่มเติมเท่านั้น (Mich and Hellyer, 2009)

2.8.2 การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางสรีรวิทยา

(pain assessment of physiological response)

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อความปวดส่งผลกระทบต่อระบบต่างๆ ดังนี้

1. ระบบประสาท

ความปวดมีผลกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ โดยมีปฏิกิริยาต่อการทำงานของระบบซิมพาเทติก (sympathetic) และระบบพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญอาหาร ทั้งนี้ สัญญาณประสาทที่ถูกส่งผ่านขึ้นไปยังสมองจะกระตุ้นศูนย์ควบคุมระบบหายใจและระบบการไหลเวียนเลือดที่เมดัลลา ระบบประสาทอัตโนมัติและระบบต่อมไร้ท่อที่ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) โดยจะเร่งการทำงานของระบบซิมพาเทติกให้หลั่งแคทีโกลามีน (catecholamine) อันได้แก่ อีพิเนฟริน (epinephrine) และนอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) ซึ่งทำให้อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันเลือดเพิ่มขึ้นและเร็วขึ้น ถ้าความปวดรุนแรงมากและมีระยะเวลาปวดเป็นเวลานาน ร่างกายจะเร่งการทำงานของระบบพาราซิมพาเทติก ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันเลือดลดลง หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวทำให้เกิดอาการช็อกได้ (Chessman *et al.*, 2003)

2. ระบบหายใจ

การเร่งการทำงานของระบบซิมพาเรติกทำให้เกิดกล้ามเนื้อหน้าท้องและกล้ามเนื้อหน้าอกหดเกร็งเพิ่มขึ้น ทำให้ความยืดหยุ่นของปอดและผนังทรวงอกลดลง ความจุของปอดที่เกิดขึ้นในช่วงหายใจเข้าเต็มที่ (inspiratory capacity) และปริมาตรอากาศที่หายใจออกสูงสุดหลังหายใจเข้าเต็มที่ (vital capacity) จึงลดลง ดังนั้น จะพบลักษณะการหายใจที่ตื้นขึ้นและอาจส่งผลให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซลดลง ทำให้มีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดและเกิดภาวะเลือดพร่องออกซิเจนตามมาได้ (Kitcatt, 2000)

3. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ระบบซิมพาเรติกที่ทำงานเพิ่มขึ้น มีผลให้อัตราการเต้นของหัวใจและปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจเพิ่มขึ้น หัวใจจึงทำงานหนักมากขึ้น ความต้องการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจจึงมากขึ้นตามไปด้วย ดังนั้น จึงมีโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ (Ashburn and Ready, 2001; Ekman and Koman, 2004)

4. ระบบไหลเวียนเลือด

ความปวดในระยะสั้นมีผลกระตุ้นระบบซิมพาเรติก ทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายและความดันเลือดเพิ่มขึ้น แต่ในกรณีที่เกิดความปวดเป็นระยะเวลานานจะมีผลกระตุ้นระบบพาราซิมพาเรติก ทำให้การไหลเวียนเลือดลดลง เลือดในกระแสเลือดมีความข้นมากขึ้น เกิดการเกาะตัวของเกล็ดเลือดเป็นกลุ่ม ร่วมกับการเคลื่อนไหวที่ลดลงอันเนื่องมาจากความปวด มีโอกาสให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้ (Liu and Benzon, 2000)

5. ระบบต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญอาหาร

ความปวดมีผลต่อการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนที่ผิดปกติไป เช่น เพิ่มการหลั่งคาตาโบลิกฮอร์โมน (catabolic hormone) ได้แก่ กลูโคคอร์ติคอยด์ โกรทฮอร์โมน (growth hormone) และกลูคาγον (glucagon) เป็นต้น ซึ่งการเพิ่มระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนคอร์ติซอลที่อยู่ในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์จะมีผลลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนทำให้แผลหายช้า พร้อมกันนั้นยังลดการหลั่งอนาโบลิกฮอร์โมน (anabolic hormone) เช่น อินซูลิน (insulin) ทำให้การเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต ไขมันและกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ผิดปกติ เป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญอาหารขึ้นอยู่กับระดับและระยะเวลาที่เนื้อเยื่อถูกทำลายและการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีที่เนื้อเยื่อหลั่งออกมาเป็นสำคัญ (Breivik, 2002)

6. ระบบกล้ามเนื้อ

ระบบซิมพาเทติกส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้อและหลอดเลือดหดเกร็งเพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อจึงได้ออกซิเจนลดลง เกิดกรดแลคติก (lactic acid) ขึ้นในกล้ามเนื้อ ซึ่งมีผลกระตุ้นปลายประสาทรับความรู้สึกทำให้ความปวดรุนแรงขึ้น กล้ามเนื้ออาจอ่อนแรงและความสามารถในการเคลื่อนไหวลดลง ทำให้เกิดแผลกดทับได้ (Kehlet and Dahl, 1993)

7. ระบบทางเดินอาหาร

การกระตุ้นระบบซิมพาเทติกมีผลให้การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารลดลง กล้ามเนื้อเรียบบริเวณหูดหดตัว เพิ่มการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการค้างของกรดในทางเดินอาหาร ซึ่งมีผลเป็นอันตรายต่อเยื่อทางเดินอาหาร (Cousins and Power, 1999)

8. ระบบทางเดินปัสสาวะ

ระบบซิมพาเทติกที่ถูกกระตุ้นจากความปวดระยะสั้นมีผลต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อหูรูดของกระเพาะปัสสาวะทำให้เกิดการค้างของปัสสาวะ แต่ในระยะยาวระบบพาราซิมพาเทติกจะถูกกระตุ้นและมีผลต่อการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง (Breivik, 2002)

9. ระบบภูมิคุ้มกัน

การเกิดความปวดส่งผลต่อการเกิดภูมิคุ้มกันด้วย ร่างกายสามารถปรับตัวในภาวะเครียดได้โดยการหลั่งฮอร์โมนแคทีโคลามีนและคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น มีผลยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่กลืนกิน (phagocytosis) เชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมลดปริมาณลง จึงง่ายต่อการติดเชื้อ (Breivik, 2002)

ทั้งนี้ การประเมินความปวดทางสรีรวิทยาในสัตว์ จึงนิยมตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของ อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด และระบบต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญอาหาร ได้แก่ คอร์ติซอล ซึ่งถูกนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ความปวดภายหลังการศัลยกรรมในสัตว์หลากหลายชนิดอย่างแพร่หลาย (Wright-Williams *et al.*, 2007; Boesch *et al.*, 2008; Moya *et al.*, 2008) โดยพบว่าร่างกายจะตอบสนองต่อความปวดด้วยการเพิ่มอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในร่างกาย ในขณะที่ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดจะลดลง (Hansen *et al.*, 1997; Reaney, 2007; Dunwoody *et al.*, 2008)

2.9 การประเมินความปวดแบบไม่คุกคามตัวสัตว์ในกระต่าย

เนื่องจากกระต่ายมีพฤติกรรมซ่อนความปวดไว้ด้วยการอยู่นิ่งกับที่ ไม่ขยับเขยื้อนเป็นเวลานาน และมักไม่แสดงพฤติกรรมที่แท้จริงออกมาหากไม่อยู่ในสภาวะที่รู้สึกปลอดภัย ดังนั้น

การประเมินความปวดในกระต่ายจึงควรใช้วิธีการประเมินแบบไม่คุกคามตัวสัตว์ซึ่งจะช่วยให้ผลการประเมินแม่นยำและน่าเชื่อถือมากขึ้น เพื่อไม่ก่อให้เกิดการรบกวนสัตว์จากการสังเกตการณ์และจับบังคับ ซึ่งจะแสดงผลของค่าทางพฤติกรรมและสรีรวิทยาใกล้เคียงกับสภาวะของสัตว์ที่เป็นอยู่จริง (Harper and Austad, 2000; Millsbaugh and Washburn, 2001; Touma and Palme, 2005)

การประเมินความปวดแบบไม่คุกคามตัวสัตว์ในกระต่ายโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (multidisciplinary pain assessment) ด้วยการประเมินทางพฤติกรรมร่วมกับทางสรีรวิทยาโดยใช้วิธีการที่เหมาะสม จึงเป็นวิธีที่ให้ผลแม่นยำและน่าเชื่อถือมากกว่าการใช้วิธีใดวิธีหนึ่ง

2.9.1 การประเมินความปวดด้านพฤติกรรม

การสังเกตการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมแบบไม่คุกคามตัวสัตว์โดยการบันทึกภาพ วิดีทัศน์แทนการเข้าไปสังเกตการณ์จริง (Moore and Watson, 2004) รวมถึง การเลือกใช้วิธีการในการประเมินความปวดด้านพฤติกรรมที่ละเอียดและเหมาะสมต่อการประเมินในกระต่าย ซึ่งในปัจจุบันการให้คะแนนความปวดจากมาตราส่วนประมาณค่าแบบตัวเลขเป็นวิธีประเมินความปวดในสัตว์ที่เป็นที่ยอมรับในทางสากลและนิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง (Tranquilli et al., 2004; Mich and Hellyer, 2009)

2.9.2 การประเมินความปวดด้านสรีรวิทยา

เนื่องจากวิธีการประเมินความปวดจากการตอบสนองต่อทางสรีรวิทยาส่วนใหญ่มักจะเป็นวิธีที่คุกคามตัวสัตว์ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด โดยอาศัยเครื่องมือในการวัด ได้แก่ เครื่องวัดความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (pulse oximeter) ซึ่งเป็นเครื่องมือวัดค่าออกซิเจนที่ให้ค่าเที่ยงตรง ถูกต้องแม่นยำและไวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น (Jubran, 1999; Kamet, 2002) หรือการตรวจวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดซึ่งต้องมีการเจาะเลือดสัตว์ที่มีผลคุกคามตัวสัตว์ (Voigt et al., 2004) ดังนั้น วิธีการหนึ่งในการประเมินการตอบสนองความปวดต่อทางสรีรวิทยาที่เป็นแบบไม่คุกคามตัวสัตว์ ได้แก่ การตรวจวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในอุจจาระ โดยฮอร์โมนคอร์ติซอลในร่างกายสัตว์สามารถตรวจพบได้ในเลือด น้ำลาย ปัสสาวะและอุจจาระ (Wasser et al., 2000) ซึ่งการเก็บตัวอย่างอุจจาระไม่มีผลส่งเสริมความเครียดหรือรบกวนสัตว์จากการจับบังคับ โดยสามารถเก็บตัวอย่างได้จากถาดรองกรงหรือในพื้นที่เลี้ยง ดังนั้น การวัดระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนคอร์ติซอลในร่างกายจากอุจจาระจึงเป็นวิธีการที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายในทางสัตวแพทย์ (Harper et al., 2000; Millsbaugh et al., 2004) ทั้งนี้ ฮอร์โมนคอร์ติซอลในอุจจาระยัง

สามารถบ่งบอกภาวะความปวดและความเครียดแบบเรื้อรังได้ดี ในขณะที่ฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดมักใช้บ่งบอกภาวะความปวดและความเครียดแบบเฉียบพลัน (ภายใน 30 นาที) เช่น ความเครียดจากการจับบังคับและการโดนเจาะเส้นเลือดเพื่อเก็บตัวอย่าง (Bamberg *et al.*, 2001; Millspaugh *et al.*, 2004) ซึ่งอาจมีผลรบกวนข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ทำให้ผลการศึกษาคลาดเคลื่อนได้

ทั้งนี้ การประเมินการตอบสนองต่อความปวดทางสรีรวิทยาในสัตว์นิยมใช้เป็น ส่วนประกอบในการประเมินความปวดร่วมกับวิธีอื่น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาไม่ได้แสดงถึงความปวดเท่านั้น แต่ยังมีปัจจัยอื่นอีกมาก เช่น ความเครียด ความกลัว ความกังวล จึงเป็นข้อจำกัดในการแปลผล นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงด้านสรีรวิทยาจะเกิดขึ้นในช่วงเวลาสั้นๆ และร่างกายมีการปรับตัวเพื่อให้เข้าสู่ระดับปกติอย่างรวดเร็ว ดังนั้น การประเมินด้วยวิธีนี้จึงต้องอาศัยความรวดเร็วในการประเมินอย่างมาก รวมทั้งผู้ประเมินยังต้องมีความชำนาญในการใช้เครื่องมือวัดอีกด้วย (Foster *et al.*, 2003; Kruk *et al.*, 2004)

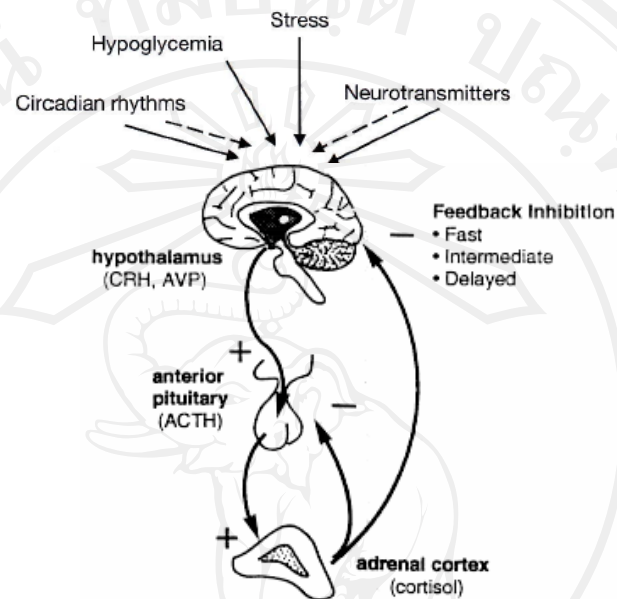
2.9.3 สอร์โมนคอร์ติซอล

สอร์โมนคอร์ติซอล หรือ ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) เป็นฮอร์โมนซึ่งอยู่ในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ในส่วนของสเตียรอยด์ฮอร์โมน ดังภาพ 6

คอร์ติซอลเป็นฮอร์โมนจำเป็น (essential hormone) ที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตซึ่งถูกสังเคราะห์และหลั่งจากต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นการทำงานของฮอร์โมนคอร์ติโคโทรฟิน รีลีสซิง (corticotrophin releasing hormone; CRH) จากไฮโปทาลามัสต่อต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) มีผลให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรฟิน (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) ที่กระตุ้นการสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไตชั้นนอกเข้าสู่กระแสเลือดในร่างกาย ซึ่งการหลั่งและการทำงานของฮอร์โมนเหล่านี้จะถูกควบคุมโดย hypothalamus-pituitary-adrenal cortical axis (HPA axis) ทั้งนี้ ฮอร์โมนคอร์ติซอลในร่างกายถูกควบคุมสมดุลโดยกลไกการย้อนกลับเชิงลบ (negative feedback) ของฮอร์โมนคอร์ติซอลร่วมกับการตอบสนองของจังหวะวงจรชีวิต (circadian rhythm) ที่มีผลในการปรับระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในแต่ละรอบวัน โดยฮอร์โมนคอร์ติซอลจะ

เพิ่มสูงขึ้นในช่วงรุ่งสางจนถึงช่วงเช้าแล้วค่อยๆ ลดระดับลงจนต่ำในช่วงพลบค่ำและช่วงเวลา กลางคืนเป็นวงจรซ้ำเหมือนเดิมทุกวัน โดยฮอร์โมนคอร์ติซอลมีผลในการปรับสมดุลต่อระบบ การทำงานต่างๆของร่างกายในภาวะปวดและเครียดได้ (Hambsch *et al.*, 2009; Rhodes *et al.*, 2009)

ดั่งภาพ 7



ภาพ 7 กลไกทางสรีรวิทยาของความปวดและความเครียดซึ่งมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอล โดยผ่านทาง hypothalamus-pituitary-adrenal cortical axis (Rhodes *et al.*, 2009)

สำหรับหน้าที่ของฮอร์โมนในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Hadley, 2000) มีดังนี้

- 1) เพิ่มระดับน้ำตาลในกระแสเลือด เนื่องจากกลูโคคอร์ติคอยด์ได้ชื่อว่าเป็นฮอร์โมนแห่งการอดอาหาร (hormone of starvation) โดยกระตุ้นเซลล์ตับให้เปลี่ยนกรดไขมันและกรดอะมิโนบางชนิดเป็นกลูโคส และเก็บสะสมไว้ในรูปของไกลโคเจน ในขบวนการสร้างกลูโคสใหม่ (gluconeogenesis) เรียกว่า กลูโคส สเปริง เอฟเฟก (glucose-sparing effect) ซึ่งเป็นขบวนการที่สำคัญเพราะมีผลในการเพิ่มระดับน้ำตาลกลูโคสไว้ให้สมองใช้งานได้ตลอดเวลา
- 2) มีผลต่อการกดระบบภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive effect) โดยยับยั้งกลไกการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่กลูโคคอร์ติคอยด์จะไม่มีผลต่อภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากภายนอก ตัวอย่างเช่น การได้รับวัคซีน (vaccine) เป็นต้น

3) มีผลในการต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) โดยการลดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่อักเสบ ลดการรั่ว (leakage) ของส่วนประกอบของเลือด (exudates) และลดการแพ้สารต่างๆ โดยยับยั้งการหลั่งฮิสตามีน

2.9.4 หลักการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนคอร์ติซอลจากอุจจาระด้วยวิธี

enzyme immunoassay (EIA)

การตรวจวัดระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนด้วยวิธี enzyme immunoassay (EIA) หรือ enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) เป็นเทคนิคที่อาศัยหลักการทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (Immunological Technique) ซึ่งสามารถใช้ตรวจหาฮอร์โมนที่มีปริมาณน้อยได้ โดยการนำเอาแอนติเจนมาใช้เป็นตัวติดตามปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจน (Antigen; Ag) และแอนติบอดี (Antibody; Ab) ที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้น โดยดูปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงสี (Crowther, 2001)

องค์ประกอบที่สำคัญของวิธี EIA (Crowther, 2001; Brown, 2008) มีดังนี้

- 1) Solid phase: เป็นพื้นผิวตัวกลางที่สามารถดูดติดแอนติเจนหรือแอนติบอดีได้ เช่น polystyrene
- 2) Antibody หรือ Immunoglobulin: มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยโปรตีนและมีความจำเพาะต่อแอนติเจน
- 3) Coating buffer: ใช้สำหรับการละลายแอนติบอดีเพื่อให้แอนติบอดีเกิดการเกาะติดในหลุมของเพลทได้ดี
- 4) Wash solution: การล้างเป็นการเอาส่วนของแอนติเจนหรือแอนติบอดีที่ไม่ทำปฏิกิริยากันออกไป
- 5) Enzyme conjugate (tracer) หรือแอนติเจนติดฉลาก: เป็นการนำเอาแอนติเจนเชื่อมเข้ากับแอนติบอดีเพื่อใช้เป็นตัวติดตามปฏิกิริยาและเพื่อบอกความเข้มข้นของแอนติเจนเมื่อแอนติเจนทำปฏิกิริยากับซับสเตรตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงสีเกิดขึ้น ในการวิเคราะห์หาฮอร์โมนคอร์ติซอลจะใช้แอนติเจนติดฉลากเป็นฮอร์โมนที่เชื่อมติดกับ horseradish peroxidase (HRP)
- 6) Assay buffer: ส่วนมากนิยมใช้ phosphate หรือ Tris buffer
- 7) Standard หรือ Unlabeled Antigen standard: เป็นสารมาตรฐานที่มีลักษณะหรือโครงสร้างคล้ายกับแอนติเจน ดังนั้นจึงสามารถเกิดปฏิกิริยาข้าม (crossreact) กับแอนติบอดีตัวแรกได้ การทราบความเข้มข้นของสารมาตรฐานจะถูกนำมาใช้ในการคำนวณความเข้มข้นของแอนติเจนที่ไม่ทราบความเข้มข้นได้
- 8) Substrate: เป็นสารที่จะทำปฏิกิริยากับแอนติเจนติดฉลากและเกิดการเปลี่ยนแปลงสี

9) Stop solution: เป็นสารละลายที่ใช้สำหรับหยุดปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์กับซับสเตรท ทำให้หยุดการเปลี่ยนแปลงของสีเมื่อต้องการอ่านผล

หลักการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของซอร์โบนคอร์ดิซอลจากอุจจาระ ทำโดยนำแอนติบอดีติดบนพื้นผิวตัวกลาง แล้วดูปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดี โดยเป็นการแข่งขันกันระหว่างแอนติเจนที่มีเอนไซม์ติดฉลากอยู่กับแอนติเจนที่ไม่ได้ติดฉลาก นั่นคือ สารละลายมาตรฐานหรือสารสกัดจากตัวอย่างอุจจาระที่ต้องการหาปริมาณเพื่อที่จะแย่งที่กันจับกับแอนติบอดี หลังจากนั้นทำการล้างส่วนที่ไม่เกิดปฏิกิริยาออกแล้วทำการเติมซับสเตรทลงไปเพื่อดูปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างซับสเตรทกับเอนไซม์ติดฉลากจากการเปลี่ยนแปลงสี จากนั้นนำมาวัดความเข้มข้นของสีที่เกิดขึ้น ถ้าภายในหลุมเพลทมีสีเข้มแสดงว่ามีเอนไซม์ติดฉลากในการทำปฏิกิริยามาก แสดงว่ามีปริมาณซอร์โบนในสารสกัดจากตัวอย่างอุจจาระนั้นน้อย ซึ่งความสัมพันธ์ของสีที่เกิดขึ้นกับความเข้มข้นของซอร์โบนจะเป็นสัดส่วนที่ผกผันกัน จากนั้นนำค่าความเข้มข้นของสีจากสารตัวอย่างอุจจาระที่ได้ไปเปรียบเทียบกับกราฟของค่ามาตรฐานผ่านการอ่านค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องอ่านไมโครเพลท เพื่อวิเคราะห์ปริมาณความเข้มข้นของซอร์โบนต่อไป (Brown, 2008)