

ผลการระงับปวดของทรามาดอลต่อระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง



นางสาวเสาวณีย์ จิววัฒน์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

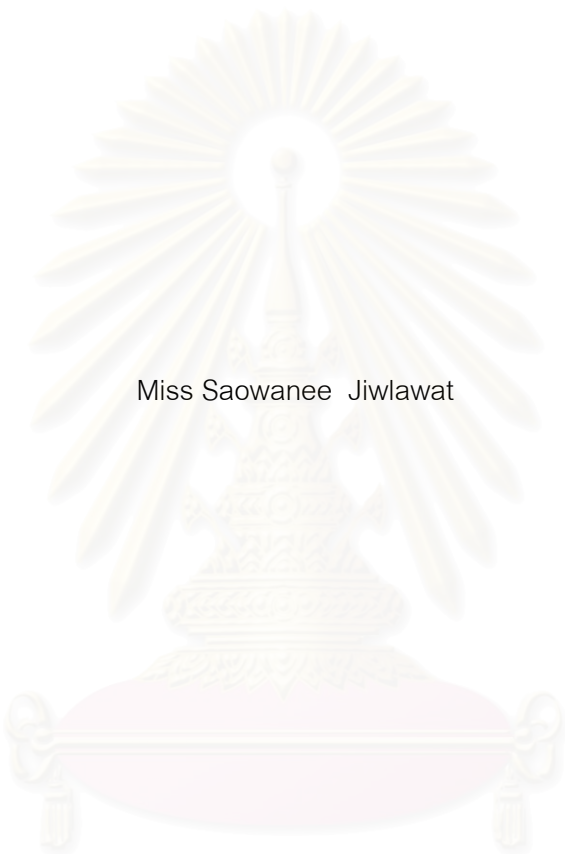
สาขาวิชาสัตวศาสตร์ทางสัตวแพทย์ ภาควิชาสัตวศาสตร์

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF TRAMADOL ON THE THERMAL THRESHOLD
RESPONSE IN CATS



Miss Saowanee Jiwwat

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Veterinary Surgery

Department of Veterinary Surgery

Faculty of Veterinary Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลการระงับปวดของ ترامาโดลด์ าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมี
การตอบสนอง

โดย

นางสาวเสาวณีย์ จิววัฒน์


สาขาวิชา

สัตวศาสตร์ทางสัตวแพทย์

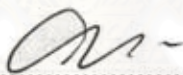
อาจารย์ที่ปรึกษา

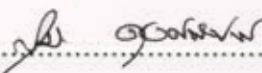
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.สุมิตร ดุรงค์พงษ์ธร

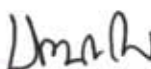
คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโท



..... คณบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.อรรณพ คุณาวงษ์กฤต)

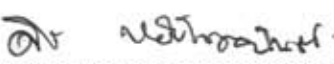
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.วรพันธุ์ ณ สงขลา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.สุมิตร ดุรงค์พงษ์ธร)


..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ปรีณัน จิตะสมบัติ)


..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.มาริชศักดิ์ กัลป์ประวิทย์)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.ศิรินทร หยิบไชคอนันต์)


เสาวณีย์ จิวลวัฒน์ : ผลการระงับปวดของ ترامาดอล ต่อระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง. (THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF TRAMADOL ON THE THERMAL THRESHOLD RESPONSE IN CATS.) อ. ที่ปรึกษา : ผศ.น.สพ.ดร. สุमितร์ ตรงค์พงษ์ธร, 79 หน้า.

การศึกษาผลการระงับปวดของ ترامาดอล ต่อระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองในแมว 8 ตัว โดยใช้อุปกรณ์วัดระดับความร้อน ซึ่งประกอบด้วยแถบซิลิโคนให้ความร้อนและตัววัดอุณหภูมิติดแนบผิวหนังบริเวณช่องอก แมวทั้ง 8 ตัว ได้รับยาที่ใช้ศึกษาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แบบสุ่ม คือ ترامาดอล ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ น้ำเกลือปริมาณ 0.04 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม (กลุ่มควบคุม) โดยมีระยะพักระหว่างยาแต่ละชนิดอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และผู้ทำการทดลองจะไม่ทราบชนิดของยาที่แมวได้รับ การกระตุ้นเริ่มด้วยความร้อนที่เพิ่มขึ้นจนกระทั่งแมวแสดงอาการตอบสนอง ได้แก่ ผิวหนังกระตุก, หันไปมองที่เครื่องมือ และกระโดดไปข้างหน้า จึงหยุดการกระตุ้น และ บันทึกอุณหภูมิ ณ จุดที่แมวแสดงอาการตอบสนอง และถือเป็นระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง โดยวัดค่าปกติของแมวแต่ละตัวก่อนได้รับยา ทำซ้ำกัน 3 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที และกระตุ้นภายหลังจากแมวได้รับยาเป็นเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 480 และ 720 นาที ตามลำดับ ขณะทำการทดลองแมวสามารถทนต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนซ้ำๆ ได้ตลอดการทดลอง และแมวแสดงพฤติกรรมเป็นปกติระหว่างทำการทดลอง แมวสามารถกินอาหาร กินน้ำ ถ่ายอุจจาระ ปัสสาวะ เล่น เลียทำความสะอาดตัวเอง และตอบสนองต่อการสัมผัสของมนุษย์ได้ตามปกติ โดยค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมงมีค่า $42.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ ก่อนให้ยา, $42.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ในกลุ่มควบคุม, $43.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ ในกลุ่มมอร์ฟีน และ $44.2 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ ในกลุ่ม ترامาดอล ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ของค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม และค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับก่อนให้ยา ($p < 0.05$) ระหว่างเวลา 15 - 270 นาที และ 330 - 360 นาที ภายหลังจากฉีดมอร์ฟีน และระหว่างเวลา 45 - 90 นาที, 180 - 210 นาที และ 270 - 300 นาที ภายหลังจากฉีด ترامาดอล จากการศึกษาครั้งนี้สรุปว่า ترامาดอลมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับมอร์ฟีนในการระงับปวดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยความร้อนในแมว

ภาควิชา ศัลยศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต.....เสาวณีย์ จิวลวัฒน์.....

สาขาวิชา ศัลยศาสตร์ทางสัตวแพทย์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..........

ปีการศึกษา 2550

497 55788 31: MAJOR VETERINARY SURGERY

KEY WORD: ANTINOCICEPTION / TRAMADOL / CAT / THERMAL THRESHOLD

SAOWANEE JIWLAWAT: THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF TRAMADOL ON THE THERMAL THRESHOLD RESPONSE IN CATS. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. DR.SUMIT DURONGPHONGTORN, D.V.M., DVSc., 79 pp.

The study of the antinociceptive effects of tramadol on the thermal threshold response in eight cats by a thermal threshold-testing device which contained a heater element and a temperature sensor placed on the shaved lateral thoracic area. Each cat randomly received an intramuscular administration of tramadol 2 mg/kg, morphine 0.2 mg/kg and saline 0.04 ml/kg with a week interval by an observer unaware of the treatment. Thermal threshold were measured and recorded by activation of the heater until the cat showed positive responses (e.g. skin flicks, turning and looking at the probe and jumping forwards). Three baseline measurements were made at 15 minutes intervals before treatments. The thermal threshold were measured at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 480 and 720 minutes after the drugs administration. All cats tolerated well with repeated thermal stimuli and continued normal activities (e.g. eating, drinking, defecation, urination, playing, grooming, and respond to human contact) throughout the testing period. Mean thermal threshold \pm SD over 12 hrs were $42.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ (basal), $42.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (placebo), $43.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ (morphine) and $44.2 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ (tramadol). There were significant differences ($p < 0.05$) of mean thermal threshold over 12 hrs between the experimental and control groups. When comparing with pre-injection baseline, thermal threshold were increased significantly ($p < 0.05$) during 15 - 270 min and 330 - 360 min after morphine and during 45 - 90 min, 180 - 210 min and 270 - 300 min after tramadol. In conclusion, Tramadol had analgesic efficacy comparable to morphine on thermal stimuli in cats.

Department of Veterinary Surgery
Field of study Veterinary Surgery
Academic year 2007

Student's signature..... *Saowanee Jiwlawat*
Advisor's signature..... *Dr. Sumit Durongphongtorn*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะสำเร็จลุล่วงไปไม่ได้หากไม่ได้รับความกรุณาให้ความช่วยเหลือ และ
 ระยะเวลาให้คำปรึกษาชี้แนะแนวทาง รวมทั้งให้ข้อคิดและความรู้ในด้านต่างๆ ในการทำงานวิจัย
 และการเขียนวิทยานิพนธ์ จากผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.สุมิตร คุรงค์พงษ์
 อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ กราบขอบพระคุณอาจารย์เป็นอย่างสูงที่เป็นส่วนสำคัญเป็นอย่างยิ่ง
 ในการทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีมา ณ โอกาสนี้

กราบขอบพระคุณศาสตราจารย์นายสัตวแพทย์ ดร.มาริษศักดิ์ กัลป์ประวิทย์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.วรพันธุ์ ณ สงขลา รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.
 ศิรินทร หิบบิซคอนันต์ และรองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ปรีถัน จิตะสมบัติ คณะกรรมการ
 สอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่กรุณาใช้เวลาในการให้คำแนะนำต่างๆ ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้
 ทรงคุณค่าและมีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณทุนอุดหนุนการศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษาจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อ
 เติมช่องว่างโอกาสที่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวทรงเจริญพระชนมายุครบ 72 พรรษา ในการ
 สนับสนุน และให้โอกาสในการศึกษาในระดับปริญญาโท

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัยและฝ่ายวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนอุดหนุน
 วิทยานิพนธ์ในการทำงานวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ และบุคลากรภาควิชาสัตวศาสตร์คณะสัตวแพทยศาสตร์ทุกท่าน
 โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ดูแลสัตว์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ธุรการของภาควิชา ที่คอยให้ความช่วยเหลือ
 และอำนวยความสะดวกตลอดการทำงานวิจัย

ขอขอบคุณแม่ทุกคนที่อุทิศตนในการทำงานวิจัยในครั้งนี้เพื่อเป็นประโยชน์ต่อเพื่อนแม่
 ตัวอื่นๆ ต่อไป

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดาของข้าพเจ้า ขอขอบคุณ พี่ๆ น้องๆ และ
 เพื่อนๆ ทุกคน ที่เป็นกำลังใจ ให้ความช่วยเหลือสนับสนุนในด้านต่างๆ และมีส่วนช่วยผลักดันให้
 วิทยานิพนธ์นี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูป.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
ความเจ็บปวด.....	4
กลไกการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด.....	5
Peripheral sensitization.....	8
Central sensitization.....	8
การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่อความเจ็บปวด.....	8
การประเมินความเจ็บปวด.....	9
การระงับปวด.....	10
การระงับปวดในแมว.....	10
Opioids.....	11
มอร์ฟีน.....	12
ทรามาดอล.....	13
การใช้สัตว์จำลองการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด.....	15
อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง.....	18

บทที่	หน้า
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	21
สัตว์ที่ศึกษา.....	21
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	22
วิธีการศึกษา.....	23
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	38
สรุปผลการวิจัย.....	38
อภิปรายผลการวิจัย.....	39
ข้อเสนอแนะ.....	45
รายการอ้างอิง.....	46
ภาคผนวก.....	53
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	79

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

	หน้า
1 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมง.....	27
2 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองแบ่งเป็นช่วงเวลา.....	28
3 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมว 8 ตัวเริ่มมีการตอบสนองในแต่ละกลุ่มการทดลอง.....	30
4 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มควบคุม ซึ่งได้รับน้ำเกลือ.....	31
5 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มมอร์ฟีน.....	32
6 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มทรามาดอล.....	33
7 ผลตรวจเลือดก่อนการทดลอง.....	54

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	ขั้นตอนการรับความรู้สึกเจ็บปวด.....	6
2	การส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวดขาเข้าลำดับแรก.....	7
3	โครงสร้างทางเคมีของทรามาดอล.....	13
4	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผิวหนังที่เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับเวลาด้วยวิธีการกระตุ้นด้วยความร้อนต่างๆ (กราฟ A-C) และ กราฟ D แสดงอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นที่ตัวรับต่างๆตามลำดับ.....	17
5	แถบซิลิโคนให้ความร้อน และตัววัดอุณหภูมิ.....	22
6	ส่วนควบคุมอุณหภูมิโดยมีปุ่มปรับกระแสไฟฟ้าและจอแสดงผลแบบดิจิทัลอล...	22
7	แมวขณะทำการทดลอง หลังใช้แถบซิลิโคนให้ความร้อนพันด้วยผ้าอีกรอบช่องอก.....	25
8	ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมว 8 ตัว เริ่มมีการตอบสนองต่อความร้อนภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล.....	29
9	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 1 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	34
10	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 2 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	34
11	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 3 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	35
12	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 4 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	35
13	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 5 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	36
14	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 6 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	36
15	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 7 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	37
16	ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 8 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที.....	37

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ความเจ็บปวด เป็นการรับรู้ความรู้สึกไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการเสียหายของเนื้อเยื่อ (Merskey and Bogduk, 1994) จัดเป็นอาการที่บ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ หรือโรค ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ขบวนการอักเสบ การผ่าตัด การกระทบกระเทือน (trauma) การขาดเลือด (ischemia) ภาวะกระดูกและข้ออักเสบ (osteoarthritis) และการเสียหายของระบบประสาท (Muir and Woolf, 2001) ความเจ็บปวดเป็นสาเหตุของความเครียด ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ลดความอยากอาหาร เพิ่มอัตราการใช้พลังงาน เปลี่ยนรูปแบบการหายใจ กดระบบภูมิคุ้มกัน แผลหายช้า เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผ่าตัด และถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะไปกระตุ้นให้เกิดภาวะความไวต่อความเจ็บปวดของระบบประสาทส่วนกลางขึ้น (central sensitization) ซึ่งนำไปสู่ความเจ็บปวดแบบเรื้อรังตามมาได้ (Lascelles and Waterman, 1997; Taylor and Robertson, 2004) การระงับปวดจึงมีความสำคัญ และจำเป็นในการรักษาสัตว์ เพื่อให้มีการฟื้นตัวเร็วขึ้น ลดเวลาในการอยู่โรงพยาบาล และช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น (Hellyer, 2005)

การศึกษาเกี่ยวกับความเจ็บปวดของแมวมีค่อนข้างน้อย แมวมักถูกละเลยเรื่องความเจ็บปวดทำให้ไม่ได้รับการระงับปวดอย่างเพียงพอ (Hansen and Hardie 1993; Lascelles et al., 1999; Watson et al., 1996; Dohoo and Dohoo, 1996^a; Robertson, 2005^a) เนื่องจากหลายเหตุผล เช่น การประเมินความเจ็บปวดในแมวทำได้ยาก (Lascelles and Waterman, 1997; Cambridge et al., 2000; Lamont, 2002) เพราะแมวมักแสดงอาการปวดไม่ชัดเจน (Wright, 2002) อีกทั้งในปัจจุบันมียาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้ในแมวไม่มากนัก และขนาดของยาระงับปวดที่ใช้มักอ้างอิงมาจากข้อมูลของสัตว์ชนิดอื่น ทั้งๆ ที่แมวมิ متابอลิสมที่มีลักษณะเฉพาะตัว (Robertson, 2005^b) เช่น การกำจัดยาโดยขบวนการ hepatic glucuronidation ไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยา carprofen และ aspirin ยาวนานขึ้น และแมวมิความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษจากยากลุ่ม phenolic เช่น พาราเซตามอล ทำให้สัตวแพทย์มีความกังวลถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาระงับปวดในแมว (Dohoo and Dohoo, 1996^b) โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากลุ่ม opioids ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันว่าให้ผลในการระงับปวดได้ดีที่สุดในคน และสัตว์เล็ก (Pascoe, 2000) แต่จากรายงานที่กล่าวถึงการใช้ยากลุ่ม opioids ในแมวแล้วอาจทำให้แมวแสดงอาการตื่นเต้น หรือคลุ้มคลั่ง (mania) ได้ ทำให้มีความกังวลถึงการใช้ยากลุ่ม opioids ในแมว ซึ่ง

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าถ้าใช้ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว ยากลุ่ม opioids สามารถให้ผลระงับปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพในแมว โดยไม่พบผลข้างเคียงของยาที่ทำให้แมวตื่นเต้น (Dixon et al., 2002; Dobbins et al., 2002; Wright, 2002; Robertson et al., 2003^a; Robertson, 2005^b)

ترامาดอล (Tramadol) เป็นยากลุ่ม opioids เป็น synthetic analog ของ codeine ไม่จัดเป็นยาควบคุม ให้ผลระงับปวดได้ดี ราคาไม่แพง สามารถบริหารยาได้หลายรูปแบบทั้งแบบกิน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือให้ผ่านทางทวารหนัก (Leppert and Luczak, 2005) มีความสามารถในการจับกับ mu opioid receptor ได้ปานกลาง แต่มีความสามารถจับกับ delta และ kappa opioid receptors ได้น้อย ترامาดอลมีผลต่อ descending pain inhibitory system โดยป้องกันการนำกลับและกระตุ้นการหลั่ง serotonin และ norepinephrine (Myers, 2005) มีการนำ ترامาดอลมาใช้ทางคลินิกในช่วงยี่สิบปีที่ผ่านมาเพื่อจัดการความเจ็บปวดในคน พบว่ามีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากยาคือ มีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารน้อย (Raffa et al., 1993; Wilder-Smith and Bettiga, 1997; Scott and Perry, 2000) ยา ترامาดอลมีประสิทธิภาพในการระงับปวดหลังการผ่าตัดกระดูกและข้อต่อ และการผ่าตัดใหญ่ของระบบสืบพันธุ์ รวมถึงการระงับปวดที่ไม่ได้เกิดจากการผ่าตัด (Lehman et al., 1990; Grond et al., 1995; Tuncer et al., 2003) ยานี้ให้ผลระงับปวดสูงสุดเมื่อใช้ร่วมกับมอร์ฟีน โดยสามารถลดความต้องการใช้ยามอร์ฟีนภายหลังการผ่าตัด (Webb et al., 2002) แต่เมื่อทำ epidural anesthesia พบว่า ترامาดอลมีประสิทธิภาพในการระงับปวดน้อยกว่ามอร์ฟีน 30 เท่า (Baraka et al., 1993; Delikan and Vijayan, 1993)

ปัจจุบันมีการใช้ยา ترامาดอลเพื่อระงับปวดในทางสัตวแพทย์มากขึ้น โดยจากการศึกษาในสุนัขพบว่า ترامาดอลสามารถระงับปวดได้ดี เช่น ใช้ระงับปวดก่อนผ่าตัดทำหมันสุนัขเพศเมีย ได้ผลเทียบเคียงกับการใช้มอร์ฟีน (Mastrocinque and Fantoni, 2003) และสามารถใช้ในรายเจ็บปวดเรื้อรังได้ (Lambert et al., 2003) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพการระงับปวดของ ترامาดอลในแมว ในปี 2002 Dixon และคณะ ได้พัฒนาอุปกรณ์วัดระดับการตอบสนองต่อความร้อนในแมวขึ้น เพื่อใช้เปรียบเทียบการระงับปวดของยากลุ่ม opioids ภายหลังถูกกระตุ้นด้วยความร้อนที่ผิวหนัง ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก (Slingsby and Waterman-Pearson, 1998; Stanway et al., 2002; Robertson et al., 2005^a) ดังนั้นอุปกรณ์นี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของยาระงับปวดในแมวได้

ترامาดอลซึ่งเป็นยาระงับปวดที่มีโอกาสใช้ได้ง่ายในแมว เนื่องจากไม่จัดเป็นยาควบคุม สามารถระงับปวดระดับน้อยถึงมาก และในรายเจ็บปวดเรื้อรังได้ ดังนั้นการประเมินผลการระงับปวดของ ترامาดอลจากการเพิ่มระดับความร้อนที่ใช้กระตุ้นให้แมวเริ่มมีการตอบสนองภายหลัง

ได้รับยาจะทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของ ترامาดอลที่ทำให้แมวทนทานต่อความร้อนที่สูงขึ้นได้ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับพิจารณาใช้ยา ترامาดอล ระวังปวดในแมวต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการระงับปวดของ ترامาดอลต่อระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง

ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาผลการระงับปวดของ ترامาดอล โดยประเมินจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยาและกับภายหลังให้มอร์ฟีน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้วิธีการประเมินผลของยาในการระงับปวดที่กระตุ้นด้วยความร้อนในแมว
2. ทราบถึงเวลาเริ่มต้น ระยะเวลา และระดับการระงับปวดของยา ترامาดอลในแมว
3. เป็นข้อมูลในการใช้ยา ترامาดอล เพื่อระงับปวดในแมวทางคลินิกต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความเจ็บปวด

ความเจ็บปวดตามคำนิยามของ The international association for the study of pain คือ การรับรู้ความรู้สึกไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการเสียหายของเนื้อเยื่อ ซึ่งถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้า (Merskey and Bogduk, 1994) ความเจ็บปวดเป็นการรับรู้ความรู้สึกที่ร่างกายใช้เป็นกลไกสำคัญในการป้องกันตัวโดยใช้เป็นสัญญาณบอกให้รู้สึกถึงอันตรายที่เกิดขึ้นทั้งภายใน และภายนอก ร่างกาย ทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองต่อความเจ็บปวดนั้นๆ ได้อย่างเหมาะสม และเป็นที่แน่ชัดว่าความเจ็บปวดเป็นประสบการณ์เฉพาะบุคคล หรือเฉพาะตัวสัตว์ที่ต้องได้รับการบรรเทาความเจ็บปวดที่เหมาะสม การจำแนกความเจ็บปวดแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ความเจ็บปวดทางสรีรวิทยา (physiologic pain) เกิดจากสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อน้อยหรือไม่เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อ ไปกระตุ้นเส้นใยประสาทรับความรู้สึกที่มีความต้านสูง เตือนระบบของร่างกายว่าอาจเกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อขึ้น ความเจ็บปวดทางสรีรวิทยามักเป็นเฉพาะที่ และมีบทบาทสำคัญในขบวนการต่อต้านของร่างกายโดยทำให้เกิดรีเฟล็กซ์การป้องกันตัว การตอบสนองทางสรีรวิทยา และการหลีกหนีต่อสิ่งเร้า (Lamont et al., 2000) ความเจ็บปวดชนิดที่สองคือ ความเจ็บปวดทางคลินิก (clinical pain) เกิดจากการกระตุ้นโดยสิ่งเร้าที่มีความรุนแรงหรือกระตุ้นเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดความผิดปกติของความไวต่อการกระตุ้น ความเจ็บปวดทางคลินิกที่เกิดต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจแสดงลักษณะ ดังนี้ มีความต้านต่ำต่อสิ่งเร้า (hypersensitivity), มีการตอบสนองที่รุนแรงขึ้นต่อสิ่งเร้า (hyperalgesia) ความเจ็บปวดทางคลินิกแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ความเจ็บปวดจากการอักเสบ (inflammatory pain) เป็นความเจ็บปวดที่เกี่ยวข้องกับการเสียหายของเนื้อเยื่อ สาเหตุเกิดจากการผ่าตัด, การกระทบกระเทือน, การขาดเลือด, ภาวะกระดูกและข้ออักเสบ หรือการเกิดฝี ความเจ็บปวดจากการเสียหายของระบบประสาท (neuropathic pain) เกิดจากการกดทับหรือการตัดขวางของเส้นประสาท และความเจ็บปวดที่เกี่ยวข้องกับการเสียหายของเนื้อเยื่อ และระบบประสาท เช่น การกระทบกระเทือนทางสมอง (head trauma), vertebral disc prolapse, การผ่าตัดบางชนิด เช่น การตัดขา (amputation), การผ่าตัดช่องหูออกทั้งหมด (total ear canal ablation), มะเร็ง และขบวนการอักเสบเฉพาะแห่งบางชนิด เช่น ตับอ่อนอักเสบ โดยอาจแบ่งความเจ็บปวดตามระยะเวลาของความเจ็บปวดได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. ความเจ็บปวดชนิดเฉียบพลัน (acute pain) มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการป้องกันตัว โดยขบวนการการหาย และการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อ

2. ความเจ็บปวดชนิดเรื้อรัง (chronic pain) ชักนำไปให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและลักษณะการแสดงออกของระบบประสาทซึ่งจะกระตุ้นการรับรู้ความรู้สึก มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา เมตาบอลิซึม และระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีผลต่อภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของร่างกายซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยและตาย ความเจ็บปวดเกิดจากหลายตำแหน่ง ได้แก่ somatic pain เป็นความเจ็บปวดที่มาจากร่างกาย รวมถึง ผิวหนัง, กระดูก, กล้ามเนื้อ, เส้นเอ็น, และเนื้อเยื่ออื่นๆ visceral pain เป็นความเจ็บปวดที่มาจากอวัยวะภายใน เช่น หัวใจ, ปอด, อวัยวะในทางเดินสืบพันธุ์ และทางเดินอาหาร เป็นต้น neuropathic pain เป็นความเจ็บปวดที่มาจากเส้นประสาท ไขสันหลัง และสมอง เกิดจากการนำกระแสประสาทที่ผิดปกติ

กลไกการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (nociception)

เป็นขบวนการส่งสัญญาณกระแสประสาทที่ถูกกระตุ้นโดยตัวรับความเจ็บปวดไปยังสมอง ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน (ภาพที่ 1) (Thurmon et al., 1999) คือ

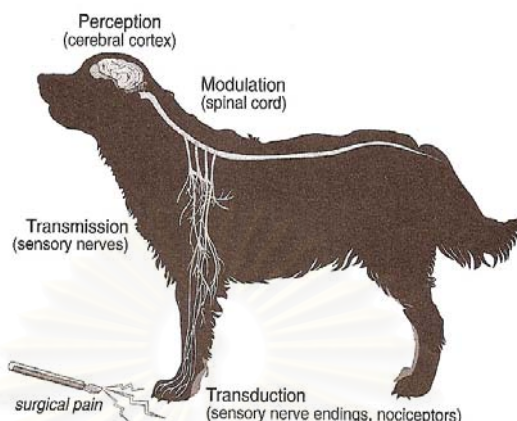
1. **Transduction** เป็นการแปลงข้อมูลจากสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ซึ่งกระตุ้นที่ตัวรับความเจ็บปวดส่วนปลายเป็นการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้า โดยจะเกิดความต่างศักย์ (action potentials) ขึ้น และก่อให้เกิดกระแสประสาท ซึ่งสามารถใช้ยาชาเฉพาะที่ให้เข้าไปตรงบริเวณที่เกิดบาดเจ็บ หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ, ฉีดเข้าเยื่อหุ้มสมอง หรือ ฉีดเข้าเยื่อหุ้มสมองท้อง ใช้การฉีดยา NSAIDs เข้าระบบ หรือฉีดยากลุ่ม opioids เข้าข้อ จะสามารถยับยั้งขั้นตอนนี้ได้โดยลดการผลิตสารสื่อประสาท เช่น prostaglandins

2. **Transmission** เป็นการรวบรวมนำกระแสประสาทผ่านเส้นใยประสาทรับรู้ความรู้สึกเข้าสู่อีกส่วนหนึ่งทาง dorsal horn ซึ่งสามารถยับยั้งได้โดยการให้ยาชาเฉพาะที่เข้าไปประคบที่เส้นประสาทส่วนปลาย หรือ เครือข่ายเส้นประสาท หรือ โดยการฉีดยาเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองของไขสันหลัง

3. **Modulation** เป็นการปรับแต่งสัญญาณกระแสประสาทที่ส่วน dorsal horn ของไขสันหลัง ซึ่งอาจจะมีได้ทั้งเพิ่มหรือลดความแรงของกระแสประสาท ขบวนการนี้มีความซับซ้อนและมีผลที่ต้องการควบคุมความเจ็บปวด เนื่องจากความเจ็บปวดสามารถพัฒนาความรุนแรง หรือขยายระยะเวลาของความเจ็บปวด ซึ่งสามารถยับยั้งขั้นตอนนี้ได้โดยการฉีดยาชา ยากลุ่ม opioids และ/หรือ ยากลุ่ม α_2 -adrenergic agonists เข้าทางระบบ หรือเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองของไขสันหลัง

4. **Perception** การที่สมองรับรู้สัญญาณประสาทที่ส่งผ่านมาจากไขสันหลังแล้วเกิดการรับรู้ถึงความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นใน thalamus และแปลความรู้สึกดังกล่าวในสมองส่วน cortex ต่อมากระแสประสาทจะส่งผ่านไปยัง motor cortex เพื่อให้ร่างกายตอบสนองต่อความเจ็บปวดที่

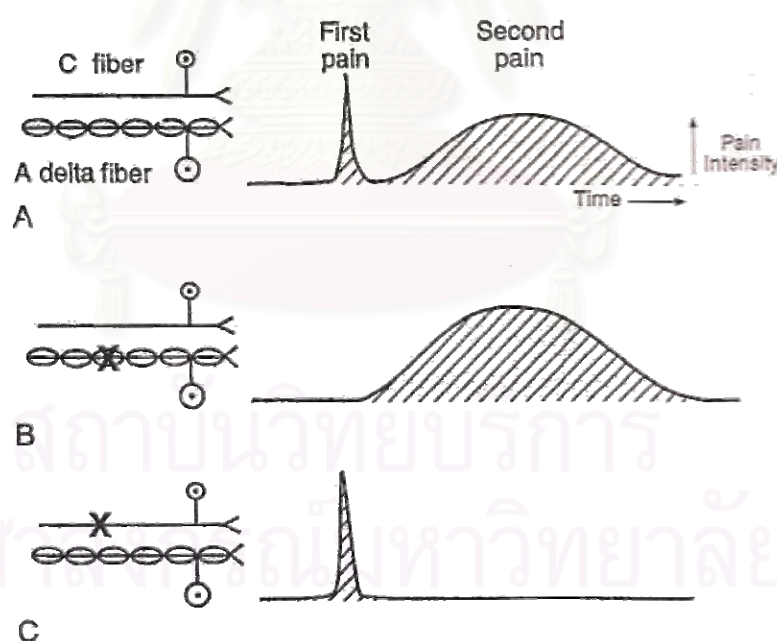
เกิดขึ้น ซึ่งสามารถยับยั้งขั้นตอนนี้โดยการวางยาสลบทั่วร่างกาย หรือโดยการให้ยากลุ่ม opioids และ α_2 -adrenergic agonists



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (nociception) (Thurmon et al., 1999)

การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นขึ้นกับความแรงของสิ่งกระตุ้น ระยะเวลา ตำแหน่ง และคุณภาพของสิ่งกระตุ้น เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่มีความแรงต่ำ เช่น การสัมผัส และการเคลื่อนไหวของขา กระตุ้นตัวรับที่มีแคปซูลหุ้มซึ่งอยู่ที่สิ้นสุดของเส้นประสาทส่วนปลาย ซึ่งเป็นตัวรับที่มีความต้านต่ำ (low threshold) นำกระแสประสาทผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด A β ซึ่งมี myelin หนา และนำกระแสประสาทได้รวดเร็ว ด้วยความเร็ว 30 - 70 เมตรต่อวินาที ซึ่งจะไม่ทำให้รู้สึกเจ็บหรือเป็นอันตราย แต่ถ้ากระตุ้นด้วยสิ่งกระตุ้นที่มีความแรงสูงที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด เช่น ความร้อน, การกด, สารเคมี และ/หรือ ไฟฟ้า กระตุ้นตัวรับความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptor) ที่มีความต้านสูง (high threshold) ที่ free nerve ending ของ primary afferent neurons โดยจะนำกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด A δ มี myelin บาง นำกระแสประสาทได้รวดเร็ว ด้วยอัตรา 2.5 ถึง 30 เมตรต่อวินาที รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ sharp mechanical จะให้สัญญาณประสาท "fast pain" (ภาพที่ 2) เช่น เจ็บแสบ ถูกทิ่มแทง ถูกกัด ระบายเคือง และคัน ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นสามารถบอกตำแหน่งที่เกิดได้แน่นอน เกิดขึ้นเพียงช่วงสั้นๆ เท่าที่สิ่งกระตุ้นอย่างเฉียบพลันมีผลต่อตัวรับความรู้สึก ส่วนการนำกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C ไม่มี myelin นำกระแสประสาทในอัตราที่ช้ากว่า ด้วยอัตราน้อยกว่า 2.5 เมตรต่อวินาที ซึ่งเป็นเส้นใยประสาทนำความรู้สึกส่วนใหญ่ถึง 90 เปอร์เซ็นต์ รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ dull burning หรือ longer lasting pain จะให้สัญญาณ "second pain" หรือ "slow pain" ความรู้สึกจะกระจายไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ชัดเจน และจะเกิดต่อเนื่องแม้จะไม่มีสิ่งกระตุ้นแล้วก็ตาม

เส้นใยประสาทนำความรู้สึกจะนำกระแสประสาทไปสู่ไขสันหลัง (spinal cord) ผ่านทาง dorsal root ของเส้นประสาทไขสันหลัง (spinal nerve) จากนั้นจะแยกไปสู่เซลล์ประสาทลำดับที่สอง (second-order neurons) ในส่วนต่างๆ หรือ laminae ของ gray matter บริเวณ dorsal horn laminae ประกอบด้วยหลายชั้น ซึ่งจะมีเซลล์รวมตัวกันเป็นแนวตลอดความยาวของไขสันหลัง แต่ละแนวจะประกอบด้วยเซลล์ประสาทจำนวนมากที่ทำหน้าที่กระตุ้นและยับยั้ง (second-order excitatory and inhibitory interneurons) ซึ่งจะรับกระแสประสาทมาจากแนวข้างๆ และจะส่งกระแสประสาทออกไปสู่สมอง และสู่ ventral motor horn ซึ่งทำให้เกิดวงจร reflex arc เพื่อให้สัตว์หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เจ็บปวด เส้นใยประสาทนำความรู้สึก A δ จะสิ้นสุดที่เซลล์ประสาทซึ่งส่วนใหญ่อยู่ใน laminae I ส่วนเส้นใยประสาทนำความรู้สึก C จะสิ้นสุดที่เซลล์ประสาทที่อยู่ใน laminae 2 ข้อมูลความรู้สึกภายใต้อำนาจจิตใจจะไปสู่ส่วน reticular formation ของ brain stem และเซลล์ประสาทที่อยู่โดยรอบ ผ่านจากหลายทาง เช่น spinothalamic, spinoreticular, spinomesencephalic และ postsynaptic dorsal column tracts ก่อนที่จะมาบรรจบกันที่ thalamus จึงเกิดการรับรู้ถึงความเจ็บปวดที่สมองขึ้น



ภาพที่ 2 การส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวดขาเข้าลำดับแรก (primary afferent pain transmission) เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด จะเกิด first และ second pain ขึ้น (A) เมื่อ A delta fiber ถูก block จะไม่เกิด first pain (B) และเมื่อ C fiber ถูก block จะไม่เกิด second pain (C) (Fields, 1987)

Peripheral sensitization

ความเสียหายของเนื้อเยื่อ และการอักเสบนำไปสู่ภาวะที่ไวต่อความเจ็บปวด (pain hypersensitivity) โดยมีการตอบสนองมากขึ้นต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด (hyperalgesia) และลดระดับความรุนแรงของสิ่งกระตุ้นที่จำเป็นในการทำให้เกิดความเจ็บปวด กล่าวคือ สิ่งกระตุ้นที่ในภาวะปกติแล้วไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดจะรู้สึกเจ็บปวดเมื่อกระตุ้นในภาวะที่มีความไวเพิ่มขึ้นนี้ (allodynia) สารสื่ออักเสบต่างๆที่หลั่งออกมาเมื่อมีความเสียหายของเนื้อเยื่อ มีการอักเสบเกิดขึ้นจะไปกระตุ้นให้ตัวรับความรู้สึกเจ็บปวดไวต่อสิ่งเร้ามากขึ้น

Central sensitization

เป็นภาวะความไวต่อความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นหลังความเสียหาย (post-injury pain hypersensitivity) โดยเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด AB ซึ่งปกติจะนำความรู้สึกที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด จะสามารถนำความรู้สึกเจ็บปวดได้โดยการเพิ่มภาวะกระตุ้นของเซลล์ประสาทไซสันหลัง และเร่งการทำงานในการรับความรู้สึกของไซสันหลัง (secondary hyperalgesia) เส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C เกิดภาวะการณ้สะสม และการรวมชั่วคราวของการเกิด depolarization ตรงส่วนรับข้อมูลที่เชื่อมต่อกับ dorsal horn neuron มีผลต่อการเอาแมกนีเซียมออกของตัวรับ ทำให้ถูกกระตุ้นโดย glutamate เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “Wind up” ซึ่งทำให้เกิดความเจ็บปวดมากขึ้น

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่อความเจ็บปวด

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเมื่อเกิดความเจ็บปวดขึ้นส่งผลกระทบต่อระบบประสาทซิมพาเทติกและต่อมหมวกไต (sympathoadrenal activation) ภาวะความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว ซึ่งอาจทำให้เยื่อเมือกสีซีดลง อัตราการหายใจเพิ่มขึ้น มักพบภาวะ stress leukogram และ กดภูมิคุ้มกัน สัตว์เกิดความทรมาน ทำให้ความอยากอาหารลดลง เพิ่มขบวนการ catabolism ซึ่งไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้พลังงาน ความเจ็บปวดส่งผลให้เกิดความเครียดเพิ่มขึ้น แผลหายช้า เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผ่าตัด อาจส่งผลกระทบต่ออัตราการหายใจ นำไปสู่ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ, ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูง และภาวะร่างกายเป็นกรด มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม เช่น การทำร้ายตัวเอง อาจเกิดภาวะความไวต่อความเจ็บปวดของระบบประสาทส่วนกลางขึ้น (central sensitization) ซึ่งอาจนำไปสู่ความเจ็บปวดแบบเรื้อรังตามมา

การประเมินความเจ็บปวด (pain assessment)

ปัจจัยสำคัญต่อการระงับปวดในสัตว์ คือ การประเมินความเจ็บปวดซึ่งกระทำได้อย่าง การประเมินความเจ็บปวดที่ไม่เหมาะสมทำให้ไม่สามารถตรวจพบความเจ็บปวด เป็นผลให้ความเจ็บปวดของสัตว์ถูกละเลยจนไม่ได้รับการบรรเทาอย่างเพียงพอ (Muir and Woolf, 2001) จากการสำรวจพบว่าการให้การระงับปวดในสัตว์ค่อนข้างน้อย (Hansen and Hardie, 1993; Dohoo and Dohoo, 1996^b) ในการประเมินความเจ็บปวดนั้นควรพิจารณาเป็นรายตัว โดยอาศัยพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ ทั้งนี้ ชนิดสัตว์ ชนิดของความเจ็บปวด ชนิดการผ่าตัด และอายุของสัตว์ก็เป็นปัจจัยที่สำคัญเช่นเดียวกัน ปัจจุบันระบบการประเมินระดับความเจ็บปวดในสัตว์กำลังอยู่ในช่วงพัฒนา ความเจ็บปวดในสัตว์จึงเป็นสิ่งที่ยากต่อการวินิจฉัย เพราะสัตว์ไม่สามารถบอกได้ว่ากำลังมีความเจ็บปวดอยู่ ต้องอาศัยการสังเกตจากทั้งเจ้าของ และสัตวแพทย์ การประเมินความเจ็บปวดจากการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลทางสรีรวิทยาเช่น อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ ความดันโลหิต และขนาดของรูม่านตา เพื่อช่วยในการประเมินการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ซึ่งไม่จำเพาะเจาะจงพอในการแยกแยะระหว่างความเจ็บปวดกับภาวะอื่น เช่น ความเครียด ความกังวล และความกลัว หรือการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อภาวะทางเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะโลหิตจางได้ ยิ่งถ้ามีประสบการณ์ต่อความเจ็บปวดมาก่อน การเปลี่ยนแปลงของข้อมูลทางสรีรวิทยาจะไม่ค่อยช่วยในการประเมินระดับความเจ็บปวด การประเมินความเจ็บปวดจากพฤติกรรม เป็นการสังเกตพฤติกรรมของสัตว์และแปลผลว่าพฤติกรรมนั้นๆ บ่งบอกถึงอะไร ซึ่งความเจ็บปวดอาจแสดงออกโดยพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงจากปกติ เช่น อาจก้าวร้าว ซึม ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม นอนน้อยลง พฤติกรรมปกติที่เคยทำลดลงหรือไม่ทำเลย เช่น การกิน การดูแลตัวเอง ในสุนัขอาจแทะ เลีย หรือ กัด เขย่า บริเวณที่เจ็บปวด หรือ แสดงท่าทางที่ผิดปกติซึ่งอาจช่วยบรรเทาความเจ็บปวดบริเวณนั้นได้ สัตว์มักไม่ยอมใช้ หรือ ระวัง ส่วนที่เจ็บปวดมากขึ้น ท่าทางการเดินผิดปกติ หรือ เดินแข็งๆ มากขึ้น การส่งเสียงร้องอาจหมายถึงความเจ็บปวดในสุนัข แต่ไม่มีความไว หรือความจำเพาะในการบ่งบอกว่าสุนัขเจ็บปวด พฤติกรรม การปฏิสัมพันธ์จะเปลี่ยนแปลงไป อาจดุร้ายมากขึ้น หรือขี้อายมากขึ้น (Hellyer, 2005) แต่พฤติกรรมของแมวอาจไม่เปลี่ยนแปลงไปมากนักเมื่อเกิดความเจ็บปวด แมวมักหาที่ซ่อนเมื่อเกิดความเจ็บปวด และอาจขำเลี้อยตา ไม่อยากเคลื่อนไหวหรือเปลี่ยนอิริยาบถ มักไม่ส่งเสียงร้อง แต่อาจส่งเสียงคำราม หรือขู่ เมื่อเกิดอาการเจ็บปวด พยายามปกป้องบริเวณที่บาดเจ็บ และอาจเลียหรือกัดบริเวณที่เจ็บปวด (Lamont, 2002)

การระงับปวด

การระงับความเจ็บปวดเป็นสิ่งสำคัญและมีประโยชน์อย่างยิ่งในการรักษาสัตว์ เพราะอาจเกิดผลเสียตามมาอย่างมากต่อตัวสัตว์เมื่อเกิดความเจ็บปวดขึ้น ความเจ็บปวดจัดเป็นสัญญาณชีพอย่างหนึ่ง (Short, 2003) นอกเหนือจาก อุณหภูมิ ชีพจร อัตราการหายใจ และความดันโลหิต analgesia หมายถึง ปราศจากความเจ็บปวด แต่ในทางคลินิกจะเป็นการลดระดับความเจ็บปวดโดยการยับยั้งหรือแทรกแซงกระบวนการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดที่จุดเดียวหรือหลายจุดของกระบวนการรับรู้ความรู้สึก ระหว่างการรับรู้ความรู้สึกส่วนปลายจนถึงสมอง ปัจจุบันพบว่าทำให้การป้องกันความเจ็บปวดที่อาจจะเกิดขึ้นโดยใช้วิธีการให้การระงับความเจ็บปวดก่อนที่สัตว์จะสัมผัสต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด (pre-emptive analgesia) มีประโยชน์ในการป้องกันการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางให้ไวต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด (central sensitization) ซึ่งเป็นวิธีการที่ได้รับการยอมรับว่าให้ผลในการระงับปวดได้ดีกว่าการให้ยาระงับปวดภายหลังเกิดความเจ็บปวดขึ้นแล้ว การระงับปวดโดยวิธีให้ยาระงับความเจ็บปวดหลายชนิดร่วมกัน (balanced หรือ multimodal analgesia) เพื่อมุ่งหวังให้ยาระงับความรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดในหลายระดับ จะทำให้การระงับปวดมีประสิทธิภาพมากขึ้น และช่วยลดผลข้างเคียงของยาระงับปวดได้

การระงับปวดในแมว

แมวเป็นสัตว์เลี้ยงที่มีผู้นิยมเลี้ยงกันมาก แต่การศึกษาเกี่ยวกับความเจ็บปวดของแมวค่อนข้างน้อย แมวมักถูกละเลยเรื่องความเจ็บปวดทำให้ไม่ได้รับการระงับปวดอย่างเพียงพอ (Watson et al., 1996; Robertson, 2005^a) มีรายงานการใช้ยาระงับปวดในสุนัขมากกว่าในแมว (Dohoo and Dohoo, 1996^a; Watson et al., 1996; Hugonnard et al., 2004) จากการศึกษาของ Lascelles และคณะในปี 1999 พบว่าการใช้ยาระงับปวดในสุนัข (71%) สูงกว่าในแมว (56%) ในปี 1996 Watson และคณะ พบว่าการผ่าตัดทำหมันเพศเมีย ซึ่งเป็นการผ่าตัดที่มักทำอยู่เป็นประจำ แม้ว่าสัตวแพทย์จะประเมินได้ว่าระดับความเจ็บปวดจากการผ่าตัดทำหมันเพศเมียใกล้เคียงกันกับการผ่าตัดเพื่อสำรวจช่องท้อง (laparotomy) แต่สัตวแพทย์มักให้ยาระงับปวดน้อยกว่าที่ควร (Capner et al., 1999) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากหลายเหตุผล เช่น แมวมักแสดงอาการปวดไม่ชัดเจน (Wright, 2002) ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการวินิจฉัยความเจ็บปวด (Lamont, 2002; Lascelles and Waterman, 1997) ความรู้พื้นฐาน ด้านการรับรู้ ทักษะคิด และการควบคุมความเจ็บปวดของสัตวแพทย์ (Dohoo and Dohoo, 1996^a) โดยจากการสำรวจของ Hansen และ Hardie ในปี 1993 พบว่าสัตวแพทย์ขาดความรู้เรื่องพฤติกรรมสัตว์ อีกทั้งมีความกังวลเกี่ยวกับ

ผลข้างเคียงจากยาระงับปวด (Hellyer et al., 1999) การอาศัยค่าทางสรีรวิทยา เช่น อัตราการเต้นของหัวใจ อุณหภูมิร่างกาย อัตราการหายใจ หรือระดับของ cortisol และ beta-endorphins เพียงลำพังอาจไม่สามารถใช้ประเมินความเจ็บปวดในแมวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นควรประเมินความเจ็บปวดจากการสังเกตพฤติกรรมของแมว (Lascelles and Waterman, 1997; Taylor and Robertson, 2004) ร่วมกับการใช้ระบบประเมินอื่นๆ เช่น การใช้ visual analog scale (VAS) และการจับต้องบริเวณบาดแผล จะช่วยให้สามารถประเมินความเจ็บปวดได้ดีขึ้น (Cambridge et al., 2000) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีระบบการประเมินระดับความเจ็บปวดในแมว (pain assessment scale) ที่มีความน่าเชื่อถือ

ในปัจจุบันมียาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้ในแมวไม่มากนัก เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดในด้าน การระงับปวด เภสัชวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ การระงับความเจ็บปวดในแมวจึงมักอ้างอิงข้อมูลมาจากสัตว์ชนิดอื่น ทั้งๆ ที่แมวมียาเมตาบอลิซึมที่มีลักษณะเฉพาะตัว (Robertson, 2005^b) เช่น การกำจัดยาโดยขบวนการ hepatic glucuronidation ไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ ยา carprofen และ aspirin ยาวนานขึ้น และมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาในกลุ่ม phenolic เช่น พาราเซตามอล ทำให้สัตว์แพทย์มีความกังวลถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาระงับปวดในแมว นอกจากนี้ยากกลุ่ม opioids (Dohoo and Dohoo, 1996^b) อาจทำให้แมวแสดงอาการตื่นเต้น หรือ คู้มคลั่ง (mania) ได้ จึงต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง หรือลดขนาดของยา จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าถ้าใช้ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว ยากลุ่ม opioids สามารถให้ผลการระงับปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Dixon et al., 2002; Dobbins et al., 2002; Wright, 2002; Robertson et al., 2003^a; Robertson, 2005^b) โดยไม่ทำให้แมวแสดงอาการตื่นเต้น

Opioids

ยากกลุ่ม opioids เป็นยาระงับปวดที่มีประสิทธิภาพสูงสุด และเป็นยาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ในขณะนี้เพื่อใช้ระงับปวดในสัตว์เล็ก (Pascoe, 2000) ออกฤทธิ์โดยจับกับ opioid receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย และถูกหุ้มข้อต่อในสัตว์บางสปีชีส์ ยากลุ่ม opioids จะยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่ถูกกระตุ้น ที่ระดับสมองและไขสันหลัง จึงให้ผลในการลดความเจ็บปวดจากสิ่งกระตุ้น แต่ไม่ได้มีผลบล้างสิ่งกระตุ้น หรือมีผลต่อ motor function opioid receptors แบ่งเป็น 3 ชนิด คือ mu kappa และ delta ทั้ง 3 ชนิดมีผลในการระงับปวดในระดับที่ต่างกัน และมีบทบาทต่างกันในการกระตุ้นระบบประสาท โดยกระจายอยู่ทั่วร่างกาย ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์จึงมีผลต่อหลายอวัยวะและหลายระบบ ยากลุ่ม opioids แต่ละชนิดจะมีความสามารถในการจับที่ opioid receptors ต่างกัน จึงมีฤทธิ์ต่างกันบ้าง ยาที่จับกับ mu

opioid receptor ได้ดีจะให้ผลในการระงับปวดได้มากกว่าในหลายสปีชีส์ โดย mu opioid receptor อยู่บนผิวส่วนนอกของ nerve cell membrane โดยทำงานผ่าน G-proteins ซึ่งเป็นตัวควบคุม potassium conductance ผ่านทาง potassium channels และควบคุม calcium conductance ผ่านทาง voltage-gated N type calcium channels opioid receptor ส่วนมากอยู่ใน lamina I และ substantia gelatinosa ของไขสันหลัง เป็นชั้น (layer) ที่ C-fiber ซึ่งรับกระแสสัญญาณความเจ็บปวดผ่านเข้ามาที่ไขสันหลัง การออกฤทธิ์ที่ส่วนปลายที่ pre-synaptic ของ opioid receptors โดยเกิด hyperpolarize ของ membrane ลดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ซึ่งคิดเป็น 70 เปอร์เซ็นต์โดยส่วนที่เหลือออกฤทธิ์เช่นเดียวกันนี้ที่ post-synaptic สามารถต้านฤทธิ์ที่ตัวรับทั้ง 3 ชนิดได้โดยยา naloxone ผลข้างเคียงจากยากลุ่ม opioids ที่พบคือ กดการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ซึม ภาวะคั่งของปัสสาวะ gastrointestinal stasis คลื่นไส้ อาเจียน การหลั่งฮีสตามีน ท้องผูก ตื่นเต้น dysphoria และ เมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานอาจเกิดการติดยาได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผลของ opioids ขึ้นอยู่กับชนิดของยา ระยะเวลาและขนาดการให้ยา และชนิดของสัตว์

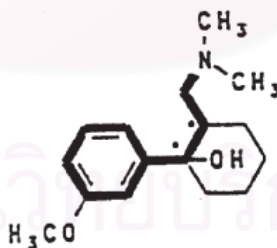
มอร์ฟีน

เป็น mu-receptor agonist เป็นยาต้นแบบของยากลุ่ม opioids จึงมักใช้เป็นยามาตรฐานในการเปรียบเทียบผลการระงับปวดกับยาตัวอื่น (มาริชคักร, 2544) ยานี้มีฤทธิ์กดการหายใจ และกระตุ้นการหลั่งฮีสตามีน (Robinson et al., 1988) อาการข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ อาการอาเจียน คลื่นไส้ มีการคั่งของน้ำปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะ ทำให้ท้องผูก (Torske and Dyson, 2000) นอกจากนี้มอร์ฟีนยังมีข้อจำกัดในการใช้ เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารเสพติดและเป็นยาควบคุมพิเศษ ต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อมีไว้ครอบครองและใช้ทางคลินิก (วรา, 2546) ขนาดของยาที่ใช้ในแมวได้อย่างมีประสิทธิภาพทางคลินิกโดยไม่ทำให้เกิดอาการตื่นเต้น คือ 0.1 - 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งให้ผลระงับปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพในทางคลินิก (Lascelles and Waterman, 1997) มอร์ฟีนมีประสิทธิภาพในการระงับปวดค่อนข้างต่ำในแมวเมื่อเทียบกับในสุนัข โดยแมวผลิตเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของยามอร์ฟีน (active metabolite) คือ morphine-6-glucuronide (M-6-G) ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์ระงับปวดได้น้อย จึงอธิบายได้ว่าทำไมมอร์ฟีนจึงมีประสิทธิภาพต่ำในแมวเมื่อเทียบกับสัตว์ชนิดอื่น (Taylor et al., 2001) จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของมอร์ฟีนในแมว เมื่อให้มอร์ฟีนในขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ($t_{1/2el}$) เป็น 76.3 นาที เมื่อฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำ และเป็น 93.6 นาที เมื่อฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และพบระดับยาสูงสุดในพลาสมา (t_{max}) ที่เวลา 15 นาที หลัง

ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งเมื่อเทียบกับสุนัขแล้วแมวอาจขับยามอร์ฟินออกจากร่างกายได้ช้ากว่า (Taylor et al., 2001)

ترامาดอล

ترامาดอล (tramadol) มีชื่อทางเคมีว่า [(1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol] (ภาพที่ 3) จัดเป็นยาในกลุ่ม opioids เป็น synthetic analog ของ codeine มีความสามารถในการจับกับ mu opioid receptor ได้ปานกลาง แต่มีความสามารถจับกับ delta และ kappa opioid receptors ได้น้อย โดยมีความสามารถในการจับกับ mu opioid receptor ได้น้อยกว่า codeine 10 เท่า และน้อยกว่ามอร์ฟิน 6000 เท่า ترامาดอลมีผลต่อ descending pain inhibitory system (Collart et al., 1993) โดยป้องกันการนำกลับและกระตุ้นการหลั่ง serotonin และ norepinephrine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทของ descending pain inhibitory system ตัวยับยั้งการส่งกระแสประสาทจากสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด โดยขนาดที่ใช้ในการให้ผลทั้งสองอย่างเป็นขนาดเดียวกัน ترامาดอล ประกอบด้วย (-) และ (+) enantiomers โดย - enantiomer มีความสามารถในการยับยั้ง noradrenaline มากกว่า + enantiomer ถึง 10 เท่า และ + enantiomer มีความสามารถในการยับยั้ง serotonin มากกว่า - enantiomer ประมาณ 4 เท่า (Raffa et al., 1993) โดย enantiomers ทั้งสองทำงานร่วมกันในการให้ผลระงับปวด โดยไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงของยา



ภาพที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ ترامาดอล (Leppert and Luczak, 2005)

การบริหารยา ترامาดอลสามารถทำได้หลายรูปแบบ อาจให้โดยการกิน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือให้ผ่านทางทวารหนัก ترامาดอลมีความสามารถในการเข้ากับเนื้อเยื่อได้ดี สามารถผ่าน blood-brain barrier และรกได้ (Alici et al., 2003; Kukanich and Papich, 2004) ترامาดอลถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P-450

ซึ่งจะถูกเปลี่ยนรูปผ่านขบวนการ hepatic demethylation ของทรามาดอลได้ active metabolite เป็น O-desmethyltramadol (M1) ซึ่งมีรายงานว่าสามารถจับกับ mu opioid receptor ได้ดีกว่า ทรามาดอล จึงคาดว่าเป็นเมตาบอไลต์ที่สำคัญในการให้ผลระงับปวดของทรามาดอล การศึกษา ในคนพบว่าประมาณ 70% ทรามาดอลถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วโดยการกิน ซึ่ง 90% ของทรามาดอล ถูกขับออกทางไต และอีก 10% ถูกขับออกทางอุจจาระ (Leppert and Luczak, 2005) การขับ ออกของยาทรามาดอลจึงอาจลดลงในคนไข้ที่มีปัญหาโรคไต ทรามาดอลมีฤทธิ์ระงับปวดระดับ ปานกลางถึงรุนแรง มีฤทธิ์ระงับการไอ ลดค่า minimum alveolar concentration ของ isoflurane และ local anesthetic effect ผลข้างเคียงจากยาทรามาดอล ได้แก่ คลื่นไส้ วิงเวียน ปากแห้ง เหงื่อออก กดการหายใจ และท้องผูก ซึ่งคล้ายกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม opioids แต่อย่างไรก็ตามค่า LD₅₀ ในหนูแรท (ขนาดยาที่ทำให้สัตว์ครึ่งหนึ่งที่ได้รับยาถึงแก่ความตาย) คือ 300 – 350 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัม เมื่อให้โดยการกิน และ 50 - 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ (Matthiesen et al., 1995)

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของทรามาดอล และ O-desmethyltramadol ในแมว เมื่อ ให้ทรามาดอลขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าเส้นเลือด และขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยการ กิน ไม่พบอาการผิดปกติหลังได้รับยา ทรามาดอลประมาณ 93% สามารถดูดซึมได้ดีโดยการกิน แต่ขึ้นกับรูปแบบการเตรียมยา การขับของยาออกจากร่างกายค่อนข้างช้ากว่าในสุนัข เมื่อดูจาก ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาในแมว คือ 3.4 ชั่วโมง (Pypendop and Ilkiw, 2007) และ 1.71 ชั่วโมง ในสุนัข (Kukanich and Papich, 2004) และขนาดของยาอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของทรา มาดอล โดยมีการสร้างเมตาบอไลต์ของทรามาดอลในอัตราที่ช้ากว่า และอาจสัมพันธ์กับการที่ แมวมีความสามารถในการกำจัดยาโดยขบวนการ hepatic glucuronidation ไม่มีประสิทธิภาพ ซึ่งมีรายงานว่า เป็นขบวนการสำคัญในการกำจัด O-desmethyltramadol ในคน

ทรามาดอล เป็นยากกลุ่ม opioids ที่ได้มีการนำมาใช้ทางคลินิกในช่วงปีสิบปีที่ผ่านมา เพื่อ ระงับปวดในคนแบบเฉียบพลัน และเรื้อรัง ในระดับปานกลางถึงรุนแรงได้ (Leppert and Luczak, 2005) ยามีอุบัติการณ์ผลข้างเคียงในคนต่ำ และมีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารน้อย (Raffa et al., 1993; Wilder-Smith and Bettiga, 1997; Scott and Perry, 2000) ยาทรามาดอล มีผลต่อศูนย์ควบคุมการหายใจน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่ม opioids อื่นๆ เช่น morphine, pethidine และ buprenorphine (Leppert and Luczak, 2005) มีรายงานว่าทรามาดอลกดการ หายใจในคนไข้เพียง 2 - 3 ราย เมื่อได้รับยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Houmes et al., 1992; Vickers et al., 1992) และไม่พบว่ากดการหายใจในทารกแรกเกิด เมื่อฉีดยาทรามาดอลเข้าหลอดเลือดดำ ยาทรามาดอลมีประสิทธิภาพในการระงับปวดหลังการผ่าตัดกระดูกและข้อต่อ และการ

ผ่าตัดใหญ่ของระบบสืบพันธุ์ รวมถึงการระงับปวดที่ไม่ได้เกิดจากการผ่าตัด (Lehman et al., 1990; Grond et al., 1995; Tuncer et al., 2003) ยานี้ให้ผลระงับปวดสูงสุดเมื่อใช้ร่วมกับมอร์ฟีน โดยลดความต้องการใช้ยามอร์ฟีนภายหลังการผ่าตัด (Webb et al., 2002) แต่เมื่อทำ epidural anesthesia พบว่าทรามาดอลมีประสิทธิภาพในการระงับปวดน้อยกว่ามอร์ฟีน 30 เท่า (Baraka et al., 1993; Delikan and Vijayan, 1993) ยาทรามาดอล ขนาด 50 - 150 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการระงับปวดเทียบเคียงกับ ยามอร์ฟีนขนาด 5 - 15 มิลลิกรัม เมื่อใช้ระงับปวดระดับปานกลางในคนไข้หลังผ่าตัด (Houmes et al., 1992) ยาทรามาดอลขนาด 2 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ให้โดยการกินหรือเข้าหลอดเลือดดำ ให้ผลระงับปวดสูงสุดที่เวลา 3 ชั่วโมง และให้ผลนานถึง 6 ชั่วโมง และฤทธิ์ระงับปวดของยาทรามาดอล ประมาณ 30% สามารถลบด้วยฤทธิ์ได้ด้วยยา naloxone (Myers et al., 2005) มีรายงานว่ายา ketoprofen ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการระงับปวดภายหลังการผ่าตัดของยาทรามาดอล (Tuncer et al., 2003)

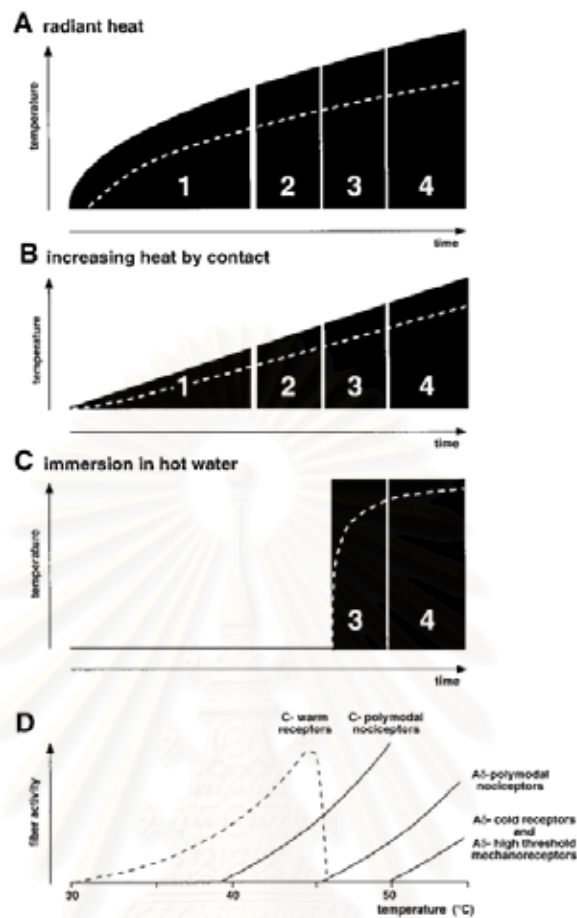
ในปัจจุบันมีการนำยาทรามาดอลมาใช้เพื่อระงับปวดในทางสัตวแพทย์กันมากขึ้น โดยมีรายงานการใช้ยาทรามาดอลในกระต่ายที่เป็น osteoarthritis ด้วยขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการกินวันละครั้ง ซึ่งผลที่ได้เป็นที่น่าพอใจ (Johnston, 2005) และจากการศึกษาในสุนัขพบว่า ยาทรามาดอลสามารถระงับปวดได้ดี เช่น ใช้ระงับปวดก่อนผ่าตัดทำหมันสุนัขเพศเมียได้ผลเทียบเคียงกับการใช้มอร์ฟีน (Mastrocinque and Fantoni, 2003) และสามารถใช้ในรายเจ็บปวดเรื้อรังได้ (Lambert et al., 2003) ในปี 2003 Teppema และคณะ ศึกษาผลของยาทรามาดอล ขนาดของ 1, 2 และ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแมว พบว่าขนาดของยา มีความสัมพันธ์กับการกดการหายใจ โดยเพิ่ม apneic threshold และสามารถใช้นaloxone ลบ ล้างฤทธิ์นี้ได้ ขนาดของยาทรามาดอลที่ใช้ในแมว คือ 1 - 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการฉีดเข้า หลอดเลือดดำ แต่ยังไม่มียารายงานถึงประสิทธิภาพการระงับปวดในแมว (Robertson, 2005^b)

การใช้สัตว์จำลองการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (animal models of nociception)

ความเจ็บปวดไม่สามารถตรวจสอบได้โดยตรงในสัตว์แต่สามารถประเมินได้จากการดูการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด แต่การตอบสนองไม่ได้หมายถึงการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดเสมอไป การตอบสนองที่มักใช้ในการตรวจสอบความเจ็บปวดคือ motor response ตั้งแต่รีเฟล็กซ์ของไขสันหลังถึงพฤติกรรมที่ซับซ้อน เช่น พฤติกรรมหลีกเลี่ยง แต่ส่วนใหญ่แล้วจะใช้ motor response ซึ่งพบการตอบสนองแบบไม่เจาะจง (vegetative response) ค่อนข้างน้อย การประเมินระดับตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นซึ่งทำให้เกิดความเจ็บปวดที่เพิ่มความแรงขึ้น เรียกเป็นระดับตอบสนองต่อความเจ็บปวด โดยมีการตอบสนองที่แตกต่างกันระหว่างเนื้อเยื่อปกติ กับเนื้อเยื่อที่

เกิดการอักเสบ และการทดสอบเรื่องความเจ็บปวดส่วนมากไม่สามารถสรุปถึงความเกี่ยวข้องต่อระบบประสาทซึ่งยังไม่เป็นที่เข้าใจนักได้ ส่วนมากการศึกษาเรื่องความเจ็บปวดในสัตว์ที่มีสติรู้ตัวจะเกี่ยวข้องกับการดูการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น เช่น การตอบสนอง flexion reflexes, การส่งเสียงร้อง (vocalization) ซึ่งต้องหยุดกระตุ้นทันทีที่สัตว์ตอบสนองสิ่งกระตุ้น การทดสอบสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดกับตัวเอง การทบทวนรวบรวมข้อมูลก่อนการทดลอง การแสดงถึงประโยชน์ของการทดลอง การใช้เวลาในการทดลองน้อยที่สุดที่เป็นไปได้ การใช้สัตว์จำนวนน้อยที่สุดและต้องคำนึงถึงจรรยาบรรณการในการใช้สัตว์ทดลอง

ในการศึกษาทดลองกลไกความเจ็บปวดแบบเฉียบพลันทั้งในคน และในสัตว์ คือ สิ่งกระตุ้นต้องมีคุณสมบัติที่สามารถทำให้เกิดการรับรู้ความรู้สึก สามารถวัดปริมาณได้และสามารถทำซ้ำๆได้ โดยไม่เกิดอันตราย สิ่งกระตุ้นที่มีคุณสมบัติเหล่านี้ ได้แก่ ไฟฟ้า และความร้อน อย่างไรก็ตามสิ่งกระตุ้นเหล่านี้ก็มีผลเสียที่ตามมาจากการกระตุ้นเช่นกัน **การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (electrical stimulation)** มีข้อเสียคือ ไฟฟ้าไม่ใช่สิ่งกระตุ้นปกติตามธรรมชาติ และจะกระตุ้นเส้นใยประสาทส่วนปลายทั้งหมด คือ รวมถึงเส้นใยประสาทขนาดใหญ่ที่ไม่ได้นำความรู้สึกเจ็บปวดด้วย **การกระตุ้นด้วยความร้อน (thermal stimulation)** เป็นการใช้ความร้อนกระตุ้นที่ผิวหนัง ซึ่งเป็นการกระตุ้นทั้งตัวรับความเจ็บปวด และตัวรับความร้อน สิ่งกระตุ้นที่เป็นความร้อน เช่น หลอดไฟ (radiant heat), แผ่นความร้อน (thermode) ซึ่งความร้อนที่กระตุ้นที่ตัวรับความร้อนขึ้นกับคุณสมบัติการนำไฟฟ้าของผิวหนัง การแพร่ของความร้อน (thermal transfer) ขึ้นกับการสัมผัสระหว่างผิวหนังกับแผ่นความร้อน ซึ่งแรงดันที่กดลงบนแผ่นความร้อนเป็นสิ่งยากในการควบคุม ข้อดีของแผ่นความร้อน คือ กราฟของความร้อนที่เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงสัมพันธ์กับเวลา (ภาพที่ 4), การจุ่มในน้ำร้อน (immersion in hot water) และการกระตุ้นด้วยความร้อนที่เป็นเลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂ laser thermal stimulation) สิ่งกระตุ้นชนิดอื่นๆ เช่น **สิ่งกระตุ้นชนิด mechanical** เป็นสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดอย่างแท้จริงแต่ค่อนข้างกระตุ้นได้ยากในสัตว์ที่เคลื่อนไหว โดยมีความสัมพันธ์กับความแรงและระยะเวลาในการกระตุ้น ตัวอย่างเช่น การหยิก “pinch test”, การทำให้อวัยวะช่องว่างขยาย (dilatation of hollow organs) สิ่งกระตุ้นอีกชนิดหนึ่ง คือ **สารเคมี** ซึ่งจะกระตุ้นซ้ำๆ แบบก้าวหน้าด้วยระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น จะแตกต่างจากสิ่งกระตุ้นชนิดอื่นโดยสิ้นเชิง



ภาพที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิของผิวหนังที่เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับเวลาด้วยวิธีการกระตุ้นด้วยความร้อนต่างๆ (กราฟ A-C) และ กราฟ D แสดงอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นที่ตัวรับต่างๆ ตามลำดับ (Bars et al., 2001)

การศึกษาเรื่องความเจ็บปวดในสัตว์ขึ้นอยู่กับการเลือกใช้ว่าการทดสอบนั้นๆ จะใช้สิ่งกระตุ้นใด โดยต้องทราบถึงธรรมชาติของสิ่งกระตุ้น ความแรงและระยะเวลาของการกระตุ้น บริเวณที่จะถูกกระตุ้น ประวัติของการเคยใช้บริเวณดังกล่าว พื้นผิวที่ถูกกระตุ้น ซึ่งมีความแตกต่างของความไวต่อเนื้อเยื่อผิวหนังในคนและสัตว์ การกระตุ้นต้องไม่ทำให้เกิดรอยโรค โดยกำหนดจากระยะเวลาที่สัตว์สัมผัสกับสิ่งกระตุ้น (cutoff-time) คือ จำกัดเวลาที่สัตว์ถูกกระตุ้น และสามารถกระตุ้นซ้ำๆ ได้ คุณสมบัติของการใช้สัตว์จำลองความเจ็บปวดมีดังนี้ การทดสอบมีความจำเพาะ (specificity) สิ่งกระตุ้นต้องเป็นสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด สามารถแยกแยะระหว่างการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำ และไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดได้ กล่าวคือปฏิกิริยาตอบสนองที่สังเกตต้องจำเพาะต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด สามารถวัดปริมาณการตอบสนองต่อความแรงของสิ่งกระตุ้นได้ และการทดสอบควรจะมีความไว (sensitivity) เพียงพอที่จะแสดงถึง

ผลการระงับปวดที่แตกต่างกันของยาระงับปวด การทดสอบมีความถูกต้อง (validity) ที่แสดงถึงผลการระงับปวดที่แท้จริง มีความเชื่อถือได้ (reliability) ของเครื่องมือ คือ การทดสอบซ้ำๆ ได้ผลเหมือนเดิม และการกระตุ้นซ้ำโดยไม่ทำให้เกิดความเสียหาย การทดสอบมีความเที่ยงตรง (reproducibility) กล่าวคือการทดสอบทั้งในห้องทดลองเดียวกันและต่างห้องทดลองต้องได้ผลเหมือนกัน แต่อย่างไรก็ตามไม่มีการทดสอบการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดใดที่จะมีคุณสมบัติครบถ้วนดังกล่าว (Bars et al., 2001)

การศึกษาถึงประสิทธิภาพการระงับปวดของยาต่างๆ ในแมว จำเป็นต้องอาศัยรูปแบบการทดลองเพื่อกระตุ้นความเจ็บปวด เช่น tail-flick (Goldstein and Malseed, 1979) หรือ hot plate test (Booth and Rankin, 1954) ซึ่งนิยมในสัตว์ทดลอง แต่อาจไม่เหมาะสมกับการใช้ในแมว เพราะต้องจับบังคับแมว ในปี 1987 Sawyer และ Rech ได้พัฒนาอุปกรณ์วัดระดับความเจ็บปวดภายในร่างกายของแมวโดยใช้อุปกรณ์ความดันสอดเข้าไปทางทวารหนักและดูการตอบสนอง และในปี 1997 Dubuisson และ Dennis ใช้วิธี formalin test ในแมว แต่ผลที่ได้เกิดความเจ็บปวดเป็นบางช่วง และการวัดซ้ำหลายครั้งทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อได้ จากการศึกษาการกระตุ้นความเจ็บปวดโดยใช้กระแสไฟฟ้า (Sawyer and Rech, 1987; Watts et al., 1973; Mitchell, 1966) ซึ่งต้องผ่าตัดเพื่อฝัง electrodes ไม่สามารถประเมินการระงับปวดของยากลุ่ม opioids ในแมวได้ (Sawyer and Rech, 1987; Watts et al., 1973)

อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง

ในปี 2002 Dixon และคณะ ได้พัฒนาอุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง เพื่อบันทึกเวลาเริ่มต้น ระดับ และระยะเวลาการกระตุ้น ในการเปรียบเทียบผลระงับปวดของยากลุ่ม opioids เมื่อถูกกระตุ้นด้วยความร้อนผ่านทางผิวหนัง พบว่าเมื่อให้ pethidine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แมวสามารถทนต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ คือสูงขึ้น 10.2°C ในปี 2003 Robertson และ คณะ ได้นำอุปกรณ์นี้ไปทดสอบในแมว 8 ตัว เพื่อเปรียบเทียบ เวลาเริ่มต้น ความแรง และระยะเวลาของการกระตุ้นเพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของยากลุ่ม opioids 3 ชนิด คือ มอร์ฟีน (morphine) ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม buprenorphine ขนาด 0.01 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ butorphanol ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ค่าระดับความร้อนที่ทำให้เริ่มมีการตอบสนองของทุกกลุ่มสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง 3 กลุ่มมีค่าสูงสุด (peak effect) ไม่แตกต่างกัน แต่มีเวลาเริ่มต้น และระยะเวลาในการออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดย butorphanol ออกฤทธิ์ระงับปวดตั้งแต่ 5 นาที ถึง 2 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา มอร์ฟีนออกฤทธิ์ระงับปวดระหว่าง 4 - 6 ชั่วโมง และ

buprenorphine ออกฤทธิ์ระงับปวดระหว่าง 4 - 12 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา (Robertson et al., 2003^a) ในปี 2004 Lascelles และ Robertson ประเมินผลการระงับปวดของยา butorphanol หลายๆ ขนาด คือ 0.1, 0.2, 0.4 และ 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้ววัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองทุก 15 นาทีเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ในแมว 6 ตัว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละขนาดของยาที่ให้ แต่ระดับความร้อนมีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทุกกลุ่มการทดลองที่เวลา 15 ถึง 90 นาทีหลังฉีดยา และแมวทุกตัวหลังฉีดยามีอาการม่านตาขยาย (Lascelles and Robertson, 2004^b) ซึ่งจากการศึกษาผลการระงับปวดของยา butorphanol ในม้า พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของยา และให้ผลระงับปวดจากความเจ็บปวดภายในร่างกายในช่วงเวลาระหว่าง 15 ถึง 90 นาที (Kalpravidh et al., 1984^a) จากรายงานของ Robertson และคณะ ในปี 2005 พบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองมีค่าเพิ่มขึ้นหลังฉีดยาเฟนทานิล (fentanyl) ขนาด 10 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมเข้าหลอดเลือดดำ 5 - 110 นาที และระดับความเข้มข้นของเฟนทานิลในพลาสมาเป็น 4.7 - 8.31 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร 2 นาที ภายหลังฉีดยา และตรวจไม่พบหลังฉีดยา 95 นาที ในการทดลองครั้งนี้พบว่าระดับความเข้มข้นของเฟนทานิลในพลาสมามากกว่า 1.07 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จึงให้ผลในการระงับปวด (Robertson et al., 2005^b) ในปี 2006 Steagall และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบระดับความร้อนและแรงดันที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของหลังฉีดยา opioids 3 ชนิด คือ buprenorphine ขนาด 0.02 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และmethadone ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยมีกลุ่มควบคุมฉีดน้ำกลั่น 0.3 มิลลิลิตรเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าสามารถเพิ่มระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองได้นาน 45 นาที, 45 นาทีถึง 1 ชั่วโมง และ 1 - 3 ชั่วโมง ตามลำดับ ในปี 2007 Wegner และ Robertson รายงานว่ายา hydromorphone ขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมให้ผลระงับปวดได้ดี โดยดูจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองที่เพิ่มสูงขึ้น ในปี 2008 Steagall และคณะศึกษาผลการระงับปวดของทรามาดอลในแมว โดยให้ทรามาดอลขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนัง พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองระหว่างก่อนและหลังให้ยา และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p > 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงกว่าก่อนให้ยาสูงสุด คือ $2.8 \pm 2.8^{\circ}\text{C}$ ที่ 6 ชั่วโมง หลังได้รับยา ($p > 0.05$) และพบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นกว่าค่า 95% CI ที่ 45 นาที, 3 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง หลังได้รับยาทรามาดอล นอกจากนี้อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองนำมาใช้เพื่อศึกษา ยา ketamine ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองสูงขึ้นเช่นกัน (Robertson et al., 2003^b)

จะเห็นได้ว่าการประเมินผลการระงับปวดโดยอาศัยการกระตุ้นด้วยความร้อนผ่านทางผิวหนังมีประสิทธิภาพสามารถใช้ประเมินประสิทธิภาพของยาระงับปวดต่างๆ สำหรับนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้ (Slingsby and Waterman-Pearson, 1998; Stanway et al., 2002; Robertson et al., 2005^a)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

สัตว์ที่ศึกษา

แมวจำนวน 8 ตัว ไม่จำกัดเพศ พันธุ์ อายุ และน้ำหนัก มีสุขภาพแข็งแรง โดยประเมินจากการตรวจร่างกาย และผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการก่อนทำการศึกษา ปฏิบัติตามเกณฑ์ของคณะกรรมการใช้สัตว์ทดลอง เพื่อให้เป็นไปตามจรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลองของคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยนำแมวมาเลี้ยงก่อนการทดลอง เพื่อให้คุ้นเคยกับเครื่องมือและสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการทดลอง เลี้ยงภายในกรงที่มีกระบะทรายสำหรับการขับถ่าย มีน้ำและอาหารเม็ดตั้งไว้ให้กินตลอดเวลา

แมวทุกตัวได้รับยาที่ใช้ศึกษาทั้ง 3 ชนิด ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีระยะพักระหว่างยาแต่ละชนิดอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ทำการสุ่มแมวเพื่อนำมาทดลองแบบ (block randomization) และผู้ทำการทดลองจะไม่ทราบชนิดของยาที่แมวได้รับ

กลุ่มที่ 1 แมว 8 ตัว (กลุ่มควบคุม) ได้รับน้ำเกลือ¹ ปริมาณ 0.04 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม

กลุ่มที่ 2 แมว 8 ตัว (กลุ่มมอร์ฟีน) ได้รับมอร์ฟีน² ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

กลุ่มที่ 3 แมว 8 ตัว (กลุ่ม ترامาดอล) ได้รับ ترامาดอล³ ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

¹Sodium chloride injection U.S.P.[®], Thai Otsuka pharmaceutical Co., LTD., Thailand

²Morphine sulfate injection, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, ประเทศไทย

³Tramal[®]100, Grünenthal GmbH, Germany

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ประกอบด้วย แถบซิลิโคนให้ความร้อนขนาดกว้าง 2.5 เซนติเมตร ยาว 12.5 เซนติเมตร และตัววัดอุณหภูมิที่ยึดติดอยู่ตรงกลางของแถบซิลิโคนให้ความร้อน (ภาพที่ 5) มีปุ่มควบคุมสำหรับเริ่มและหยุดการกระตุ้นด้วยความร้อน โดยเมื่อให้กระแสไฟฟ้ากระแสตรง (DC) ผ่านส่วนควบคุมอุณหภูมิจะทำให้แถบซิลิโคนเกิดความร้อนขึ้น ซึ่งอัตราการเพิ่มความร้อนจะขึ้นกับการปรับกระแสไฟฟ้าโดยที่สามารถเพิ่มอุณหภูมิในอัตรา 0.5 องศาเซลเซียสต่อวินาที เครื่องนี้ทำการตั้งอุณหภูมิสูงสุดไว้ที่ 55 องศาเซลเซียส ซึ่งเครื่องจะทำการตัดกระแสไฟฟ้าโดยอัตโนมัติ และแสดงผลอุณหภูมิที่วัดได้ผ่านจอมอนิเตอร์แบบดิจิตอลเป็นตัวเลข (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 5 แถบซิลิโคนให้ความร้อน และตัววัดอุณหภูมิ



ภาพที่ 6 ส่วนควบคุมอุณหภูมิโดยมีปุ่มปรับกระแสไฟฟ้า และจอแสดงผลแบบดิจิตอล

วิธีการศึกษา

1. หนึ่งวันก่อนวันที่ทำการทดลอง ใช้แปดเตอเรียน⁴ โกนขนบริเวณส่วนหน้าของด้านข้างช่องอก โดยรอบตัว ให้กว้างประมาณ 4 นิ้ว
2. ในวันที่ทำการทดลอง ย้ายแมวมายังห้องทดลองภายในกรงที่มีกระบะทรายสำหรับขับถ่าย ติดแถบซิลิโคนให้ความร้อนของอุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง โดยให้ตัววัดอุณหภูมิอยู่ด้านบน และให้แถบซิลิโคนแนบผิวหนังบริเวณช่องอกที่โกนขนไว้ พันทับด้วยแถบผ้ายืดขนาด 2 นิ้ว⁵ (ภาพที่ 7) เพื่อให้แถบแนบกับผิวหนังบริเวณช่องอกในระดับพอดี ทิ้งไว้อย่างน้อย 5 นาทีเพื่อให้เท่ากับอุณหภูมิที่ผิวหนัง จากนั้นบันทึกอุณหภูมิที่ผิวหนังก่อนทำการทดลอง โดยในระหว่างการทดลองแมวสามารถทำกิจกรรมได้ตามปกติ
3. จากนั้นเริ่มกระตุ้นด้วยความร้อน โดยเริ่มจากอุณหภูมิผิวหนังที่วัดได้ก่อนการกระตุ้นแล้วเพิ่มความร้อนขึ้นทีละ 0.5 องศาเซลเซียสต่อ 5 วินาที จนกระทั่งแมวแสดงอาการตอบสนอง ได้แก่ ผิวหนังกระตุก กระโดด หรือหันไปมองที่เครื่องมือ จึงหยุดการกระตุ้นด้วยความร้อนทันทีเมื่อแมวแสดงอาการตอบสนอง จดบันทึกอุณหภูมิ ณ จุดที่แมวแสดงอาการตอบสนอง และถือเป็นระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง (thermal threshold) ของแมวแต่ละตัวก่อนได้รับยา โดยทำซ้ำกัน 3 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที จากนั้นหาค่าเฉลี่ย
4. ฉีดยาที่ใช้ศึกษาเข้ากล้ามเนื้อ epaxial ด้วยเข็มฉีดยา⁶ โดยผู้ทำการทดลองไม่ทราบชนิดของยาที่แมวได้รับ

⁴Oster® A5® single-speed clipper size 40(1/10 mm), Oster professional products, U.S.A.

⁵Pawprint light support flexible cohesive bandage, Novel Intertrade Co., LTD., Thailand

⁶TERUMO® MYJECTOR® 29G ½"- 0.33 x12 mm 0.5 ml, terurmo Europe N.V., Belgium

5. ทำการกระตุ้นด้วยความร้อนภายหลังได้รับยา โดยทำการกระตุ้นด้วยความร้อนหลังจากที่แมวได้รับยาเป็นเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 480 และ 720 นาทีตามลำดับ โดยเพิ่มความร้อนขึ้นทีละ 0.5 องศาเซลเซียสต่อ 5 วินาที โดยเริ่มจากอุณหภูมิผิวหนังที่วัดได้ก่อนการกระตุ้น จนกระทั่งแมวแสดงอาการตอบสนอง ได้แก่ ผิวหนังกระตุก กระโดด หรือหันไปมองที่เครื่องมือ จึงหยุดการกระตุ้นด้วยความร้อนทันทีเมื่อแมวแสดงอาการตอบสนอง จุดบันทึกอุณหภูมิ ณ จุดที่แมวแสดงอาการตอบสนอง และถือเป็นระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง (thermal threshold) ของแมวแต่ละตัวหลังได้รับยา เพื่อป้องกันอันตรายจากความร้อนที่อาจเกิดขึ้นกับแมว การกระตุ้นด้วยความร้อนจะสิ้นสุดที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส แม้ว่าแมวจะไม่แสดงอาการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนก็ตาม ทำการสังเกตและบันทึกพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปของแมวระหว่างทำการทดลอง เช่น ตื่นเต้น ซึม น้ำลายไหล คลื่นไส้ อาเจียน หายใจลำบาก และม่านตาขยาย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม SPSS ในการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง โดยวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองระหว่างการทดลอง ด้วยวิธี one-way ANOVA จากนั้นเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มการทดลอง กับค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมด้วย Dunnett's test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองภายในกลุ่มการทดลองระหว่างก่อนและหลังให้ยา ด้วยวิธี paired *t*-test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ด้วยวิธี unpaired *t*-test โดยมีระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 7 แมวขณะทำการทดลอง หลังใช้แถบซิลิโคนให้ความร้อนพันด้วยผ้ายี่ดรอบช่องอก



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

แมว จำนวน 8 ตัว ทำหมันแล้ว เพศผู้ 3 ตัว และ เพศเมีย 5 ตัว น้ำหนักระหว่าง 3.1 ถึง 4.5 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ย 3.51 กิโลกรัม แมวทุกตัวมีสุขภาพแข็งแรง พร้อมรับการศึกษา โดยประเมินจากการตรวจร่างกาย และผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการก่อนทำการศึกษา (ภาคผนวก) แมวคุ้นเคยกับเครื่องมือและสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการทดลอง ซึ่งเป็นห้องเดี่ยว ที่เงียบ ควบคุมอุณหภูมิห้องให้คงที่ ภายในกรงเดี่ยวที่มีกระบะทรายสำหรับขับถ่าย แมวแสดงพฤติกรรมเป็นปกติระหว่างที่ใช้เครื่องมือทดสอบ โดยแมวสามารถ กินอาหาร กินน้ำ ถ่ายอุจจาระ ปัสสาวะ เลี้ยงทำความสะอาดตัวเอง เล่นและตอบสนองต่อการสัมผัสของมนุษย์ได้ตามปกติ

ก่อนวันทดลอง 1 วัน ทำการโกนขนแมวบริเวณด้านข้างของช่องอกด้านหน้า โดยแมวยอมให้โกนขนโดยใช้เบตเตอเรียนได้ ในวันที่ทำการศึกษา ย้ายแมวมายังห้องทดลอง ภายหลังฉีดยาแมวแสดงอาการ ดังต่อไปนี้ คือ แมวอาเจียน 2 ตัว เป็นแมวที่ได้รับทรามาดอล 1 ตัว และมอร์ฟีน 1 ตัว ซึ่งเป็นแมวคนละตัวกัน แมวแสดงอาการคลื่นไส้ 2 ตัว ภายหลังได้รับยามอร์ฟีน โดยแสดงอาการในช่วง 30 นาทีแรก ภายหลังได้รับยา แมวส่วนใหญ่แสดงอาการเป็นปกติหลังได้รับยา ระหว่างทำการทดลอง เช่น นิ่ง นอน ปัสสาวะ อุจจาระ ทำความสะอาดตัวเอง และมีความสนใจต่อสิ่งแวดล้อม มีแมว 1 ตัว แสดงอาการขยับเท้าหน้าไปมาทั้งก่อนและหลังได้รับยาทุกชนิด แต่ไม่มีแมวตัวใดมีพฤติกรรมก้าวร้าว ตื่นเต้นหรือกระวนกระวาย ภายหลังได้รับยาใดๆ แมวสามารถทนต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนซ้ำๆ ได้ ตลอดเวลา 12 ชั่วโมงที่ทำการทดลอง โดยที่ไม่พยายามจะเล่นหรือกัดสายทดลอง และ/หรือ เครื่องมือออก ปฏิกริยาตอบสนองที่พบเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความร้อนในแมวส่วนมาก คือ ผิวหนังบริเวณช่องอกที่แนบด้วยอุปกรณ์ที่พันไว้จะกระตุกในระดับต่างๆกัน แมวหันมามองและเลียบริเวณดังกล่าว แมวบางตัวส่งเสียงร้องเมื่อถูกกระตุ้น แต่ระดับของการกระตุกอาจแตกต่างกันไปบ้างในแมวแต่ละตัว และในแต่ละครั้งของการกระตุ้น

ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ตลอด 12 ชั่วโมง ระหว่างกลุ่มมอร์ฟินและกลุ่มควบคุม และระหว่างกลุ่มทรามาดอลและกลุ่มควบคุม ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองก่อนให้ยาเท่ากับ $42.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$, ของกลุ่มควบคุมเท่ากับ $42.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, ของกลุ่มมอร์ฟินเท่ากับ $43.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ และของกลุ่มทรามาดอลเท่ากับ $44.2 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ตลอด 12 ชั่วโมง

กลุ่มทดลอง	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมง ($^{\circ}\text{C}$)
ก่อนให้ยา	$42.2 \pm 0.9^{\text{a}}$
กลุ่มควบคุม	42.0 ± 0.5
กลุ่มมอร์ฟิน	$43.2 \pm 0.9^*$
กลุ่มทรามาดอล	$44.2 \pm 1.6^*$

^a ค่าเฉลี่ยก่อนให้ยาจากแมวทั้ง 3 กลุ่ม

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อแบ่งช่วงเวลาภายหลังการให้ยา ออกเป็น 3 ช่วงเวลา คือ 15 - 60 นาที, 90 - 360 นาที และ 480 - 720 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองทั้งของมอร์ฟีนและทรามาดอลเพิ่มสูงขึ้นจากก่อนให้ยา แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ตั้งแต่ 15 นาที ถึง 360 นาที ภายหลังการได้รับยา (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง แบ่งเป็นช่วงเวลา

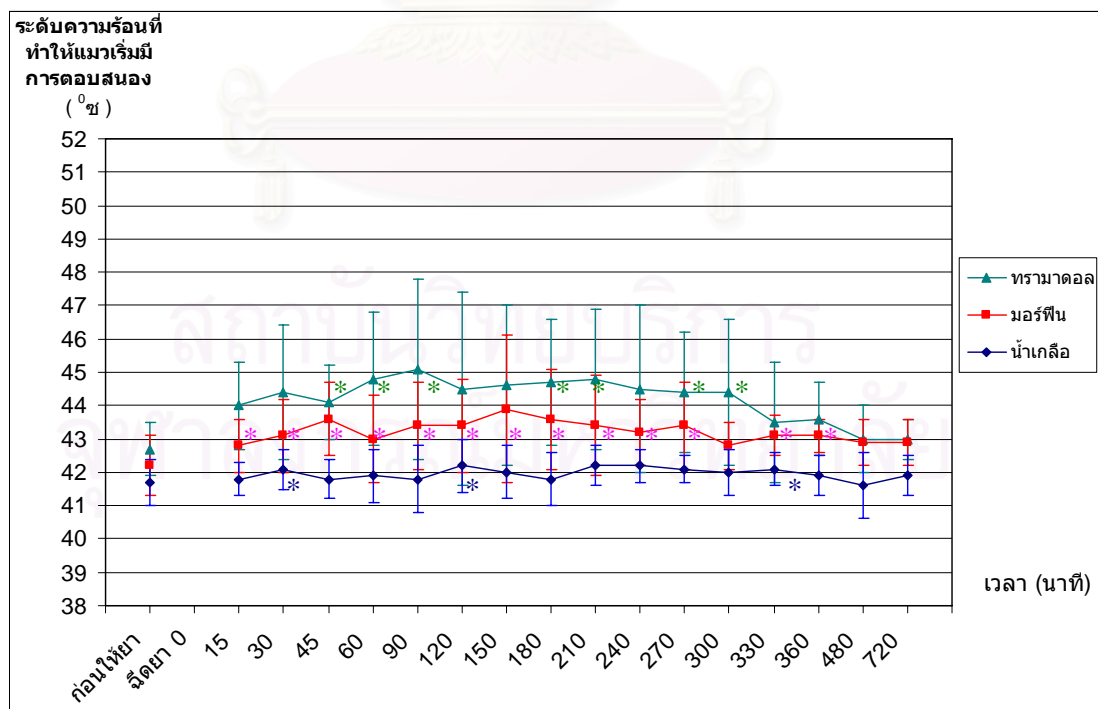
ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับความร้อน ที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ($^{\circ}\text{ซ}$)			
ช่วงเวลา (นาที)	กลุ่มควบคุม	กลุ่มมอร์ฟีน	กลุ่มทรามาดอล
ก่อนให้ยา	41.7 \pm 0.7	42.2 \pm 0.9	42.7 \pm 0.9
หลังให้ยา			
15-60	41.9 \pm 0.6	43.1 \pm 1.1*	44.3 \pm 1.6*
90-360	42.0 \pm 0.7	43.3 \pm 1.2*	44.4 \pm 2.1*
480-720	41.8 \pm 0.8	42.9 \pm 0.7	42.3 \pm 0.8

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ระหว่างช่วงเวลาหลังให้ยา เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ภายในกลุ่มการทดลอง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ของค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองก่อนให้ยา ระหว่างกลุ่มการทดลอง แต่ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองก่อนให้ยาของกลุ่มทรามาดอลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) และพบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มมอร์ฟิน และกลุ่มทรามาดอล แตกต่างจากก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ที่เวลาต่างๆ ตลอดการทดลอง โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มทดลองแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับก่อนให้ยา ($p<0.05$) ระหว่างเวลา 15 - 270 นาที และ 330 - 360 นาที ภายหลังฉีดมอร์ฟิน และระหว่างเวลา 45 - 90 นาที, 180 - 210 นาที และ 270 - 300 นาที ภายหลังฉีดทรามาดอล (ภาพที่ 8) โดยค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นสูงสุดเท่ากับ $43.9 \pm 2.2^{\circ}\text{ซ}$ ที่ 150 นาที ภายหลังฉีดมอร์ฟิน และ $45.1 \pm 2.7^{\circ}\text{ซ}$ ที่ 90 นาที ภายหลังฉีดทรามาดอล และค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นสูงสุดเมื่อเทียบกับก่อนให้ยาเท่ากับ $1.7 \pm 2.2^{\circ}\text{ซ}$ ที่ 150 นาที ภายหลังฉีดมอร์ฟิน และ $2.4 \pm 2.7^{\circ}\text{ซ}$ ที่ 90 นาที ภายหลังฉีดทรามาดอล (ตารางที่ 3)

ภาพที่ 8 ค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมว 8 ตัว เริ่มมีการตอบสนองต่อความร้อน ภายหลังได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟิน และทรามาดอล



* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับความร้อนที่ทำให้แมว 8 ตัว เริ่มมีการตอบสนองในแต่ละกลุ่มทดลอง

ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ($^{\circ}\text{C}$)			
เวลา (นาที)	กลุ่มควบคุม	กลุ่มมอร์ฟิน	กลุ่มทรามาดอล
ก่อนให้ยา	41.7 \pm 0.7	42.2 \pm 0.9	42.7 \pm 0.8 ^a
หลังให้ยา			
15	41.8 \pm 0.5	42.8 \pm 0.8 ^{*a}	44 \pm 1.3 ^a
30	42.1 \pm 0.6 [*]	43.1 \pm 1.1 ^{*a}	44.4 \pm 2.0 ^a
45	41.8 \pm 0.6	43.6 \pm 1.1 ^{*a}	44.1 \pm 1.1 ^{*a}
60	41.9 \pm 0.8	43 \pm 1.3 [*]	44.8 \pm 2.0 ^{*a}
90	41.8 \pm 1.0	43.4 \pm 1.3 ^{*a}	45.1 \pm 2.7 ^{*a}
120	42.2 \pm 0.8 [*]	43.4 \pm 1.4 ^{*a}	44.5 \pm 2.9
150	42 \pm 0.8	43.9 \pm 2.2 ^{*a}	44.6 \pm 2.4 ^a
180	41.8 \pm 0.8	43.6 \pm 1.5 ^{*a}	44.7 \pm 1.9 ^{*a}
210	42.2 \pm 0.6	43.4 \pm 1.5 [*]	44.8 \pm 2.1 ^{*a}
240	42.2 \pm 0.5	43.2 \pm 1.0 ^{*a}	44.5 \pm 2.5 ^a
270	42.1 \pm 0.4	43.4 \pm 1.3 ^{*a}	44.4 \pm 1.8 ^{*a}
300	42 \pm 0.7	42.8 \pm 0.7 ^a	44.4 \pm 2.2 ^{*a}
330	42.1 \pm 0.5 [*]	43.1 \pm 0.6 ^{*a}	43.5 \pm 1.8
360	41.9 \pm 0.6	43.1 \pm 0.5 ^{*a}	43.6 \pm 1.1 ^a
480	41.6 \pm 1.0	42.9 \pm 0.7 ^a	43 \pm 1.0 ^a
720	41.9 \pm 0.6	42.9 \pm 0.7 ^a	43 \pm 0.6 ^a
เฉลี่ย	42 \pm 0.5	43.2 \pm 0.9 ^{*a}	44.2 \pm 1.6 ^{*a}

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ระหว่างก่อนและหลังให้ยา

^a แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 4 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มควบคุม
ซึ่งได้รับน้ำเกลือ

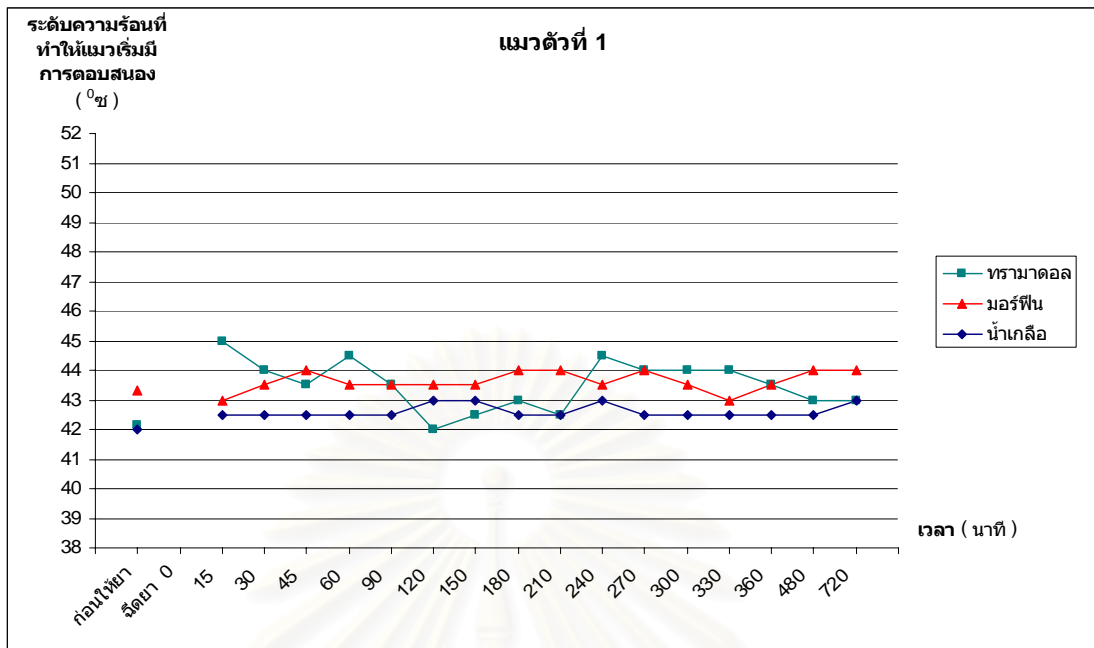
ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ($^{\circ}\text{ซ}$)								
เวลา (นาที)	แมวตัวที่							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ก่อนให้ยา	42	42	42.16	41.66	40.33	41.5	42.5	41.5
หลังให้ยา								
15	42.5	41.5	41.5	42	41	41.5	42.5	42
30	42.5	42	42.5	41.5	41	42	43	42
45	42.5	42	42	41	41	41.5	42.5	41.5
60	42.5	41.5	42.5	42	40.5	42	43	41.5
90	42.5	42	42	42	39.5	42	42	42.5
120	43	42.5	42.5	42	40.5	42.5	42.5	42
150	43	42	42	41	41	42	43	42
180	42.5	42.5	41.5	41	40.5	42	43	41.5
210	42.5	42.5	42.5	41	42	42	43	42
240	43	42	42	41.5	42	42	43	42
270	42.5	42.5	42	41.5	42	42	42.5	42
300	42.5	42	42.5	41.5	42	41.5	43	41
330	42.5	42	42	42	41.5	41.5	43	42.5
360	42.5	41	42	41.5	41.5	41.5	43	42
480	42.5	42	40	41	41	41.5	43	42
720	43	42	41.5	42	41	41.5	42.5	42

ตารางที่ 5 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มมอร์ฟีน

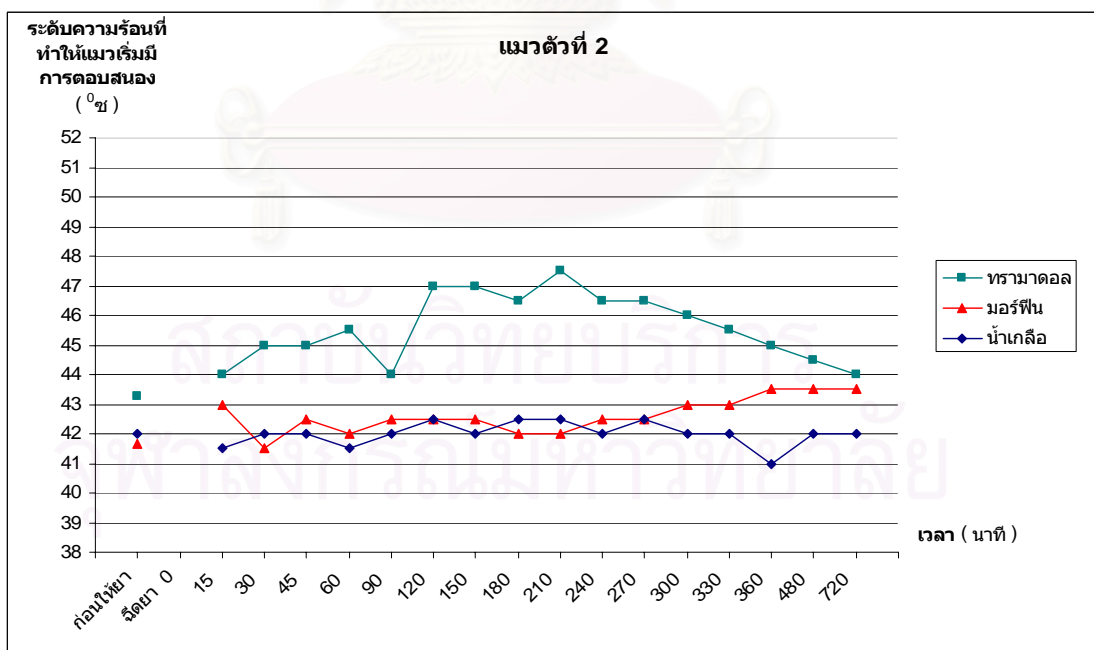
ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง (⁰ ซ)								
เวลา (นาที)	แมวตัวที่							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ก่อนให้ยา	43.33	41.66	41.5	42.5	42	41.66	43.66	41.33
หลังให้ยา								
15	43	43	41.5	43	43.5	42	44	42
30	43.5	41.5	42	43	44	43	45	42.5
45	44	42.5	43	44.5	45	43	44.5	42
60	43.5	42	42	43	45	42.5	44.5	41.5
90	43.5	42.5	42.5	43.5	46	42.5	44.5	42.5
120	43.5	42.5	41.5	43.5	45.5	43	45.5	42.5
150	43.5	42.5	41.5	43	47	43.5	47.5	42.5
180	44	42	42	42.5	45	44	46	43
210	44	42	42	43	45	43	46	42
240	43.5	42.5	42.5	43	44	43	45	42
270	44	42.5	42	43	45	43	45.5	42
300	43.5	43	41.5	43	43.5	42.5	43	42.5
330	43	43	42.5	43	44	42.5	44	43
360	43.5	43.5	43	43	42	43	43.5	43.5
480	44	43.5	42	42.5	42	43	43	43
720	44	43.5	43	42.5	42	43	43	42

ตารางที่ 6 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวแต่ละตัว (N=8) เริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มทรามาดอล

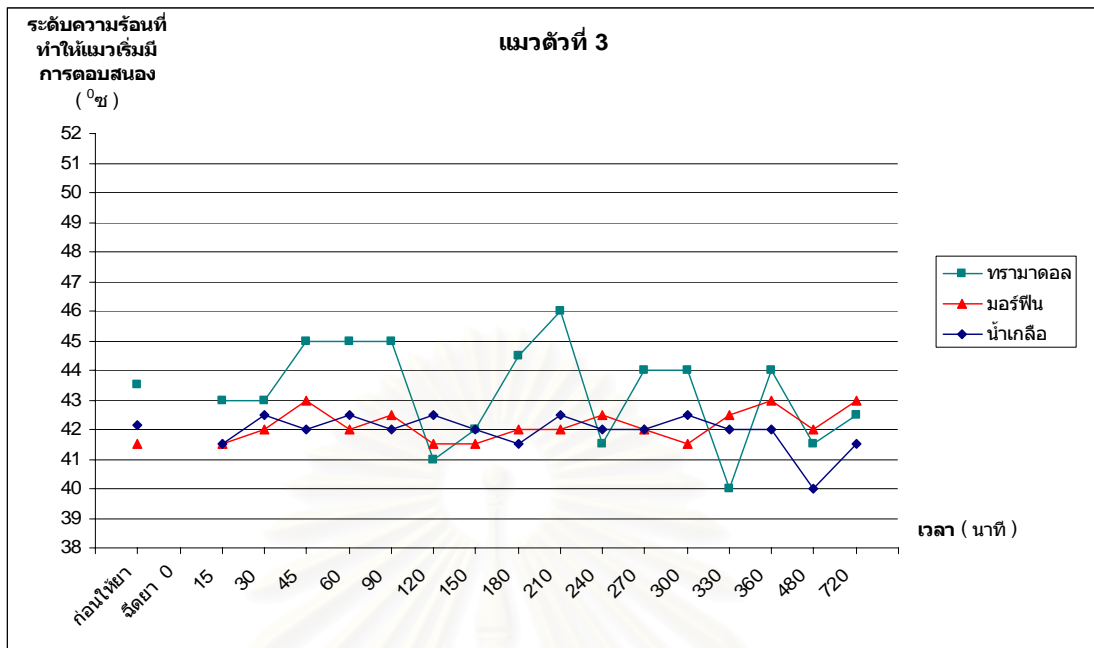
ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง ($^{\circ}\text{ซ}$)								
เวลา (นาที)	แมวตัวที่							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ก่อนให้ยา	42.16	43.25	43.5	42.83	41.5	44	42.33	41.83
หลังให้ยา								
15	45	44	43	43	44.5	46.5	42.5	43
30	44	45	43	42	47	47.5	43.5	43
45	43.5	45	45	44	45	45	43.5	42
60	44.5	45.5	45	44	46.5	48	42.5	42
90	43.5	44	45	44	47	51	43.5	42.5
120	42	47	41	44.5	47.5	48.5	43.5	42
150	42.5	47	42	43	47.5	47.5	43.5	43.5
180	43	46.5	44.5	43.5	46.5	47.5	44	42
210	42.5	47.5	46	43	45.5	47.5	43.5	42.5
240	44.5	46.5	41.5	43	46.5	48.5	43.5	42
270	44	46.5	44	43	44.5	47.5	43.5	42
300	44	46	44	43.5	42.5	49	43.5	42.5
330	44	45.5	40	43.5	45.5	44	43	42.5
360	43.5	45	44	43	44	44.5	43	41.5
480	43	44.5	41.5	43	43	44	43	42
720	43	44	42.5	42.5	43	43.5	43	42



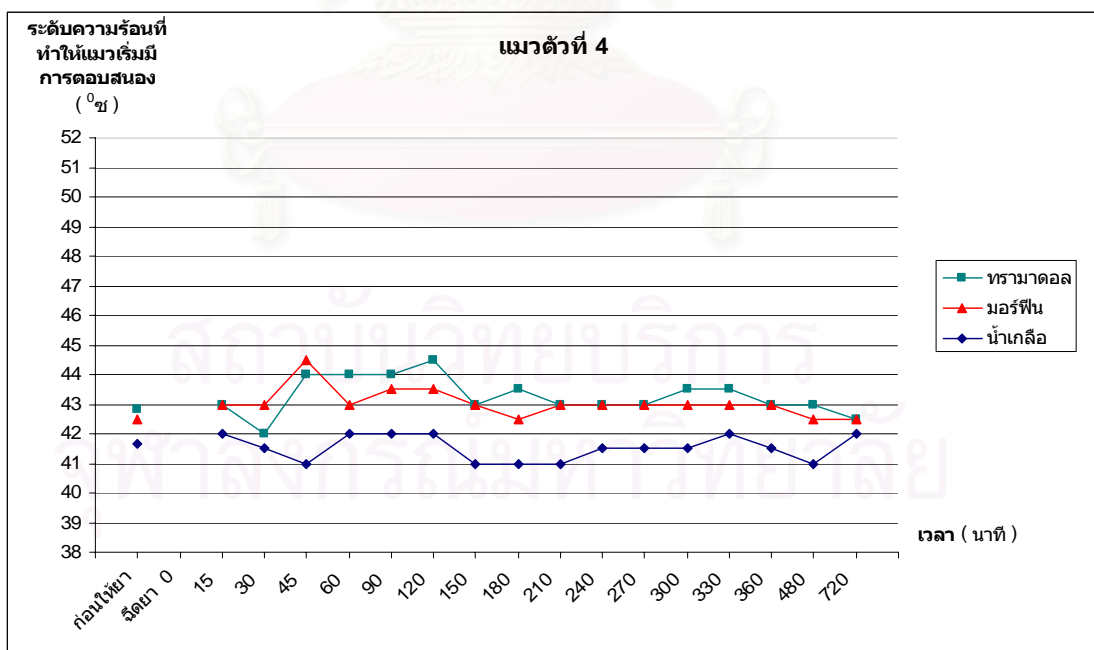
ภาพที่ 9 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 1 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



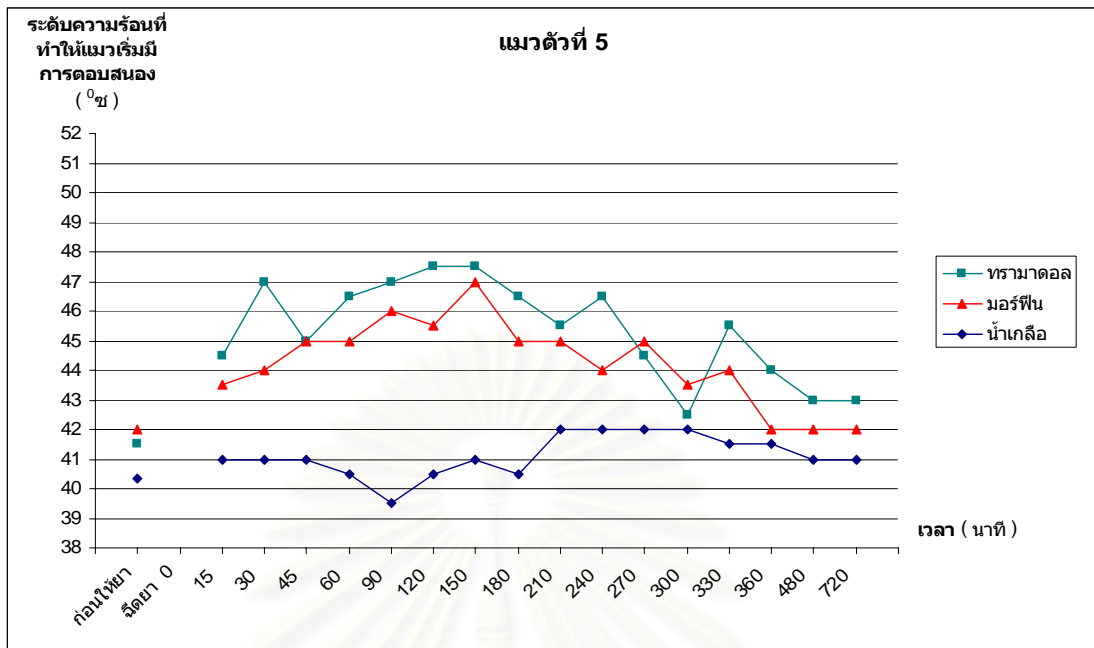
ภาพที่ 10 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 2 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



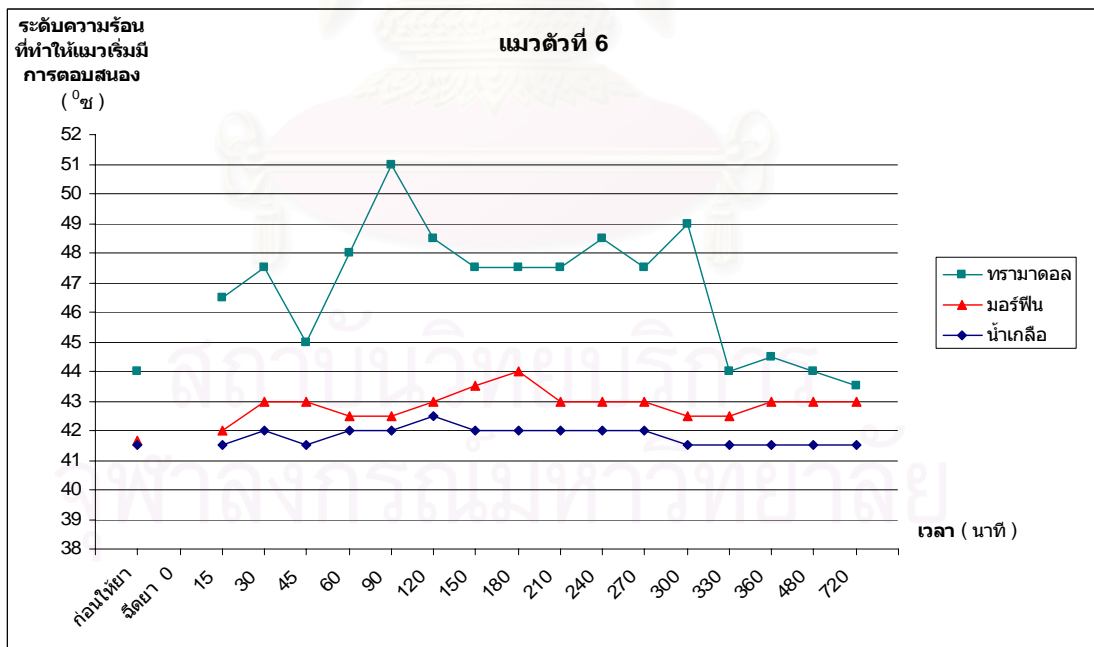
ภาพที่ 11 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 3 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



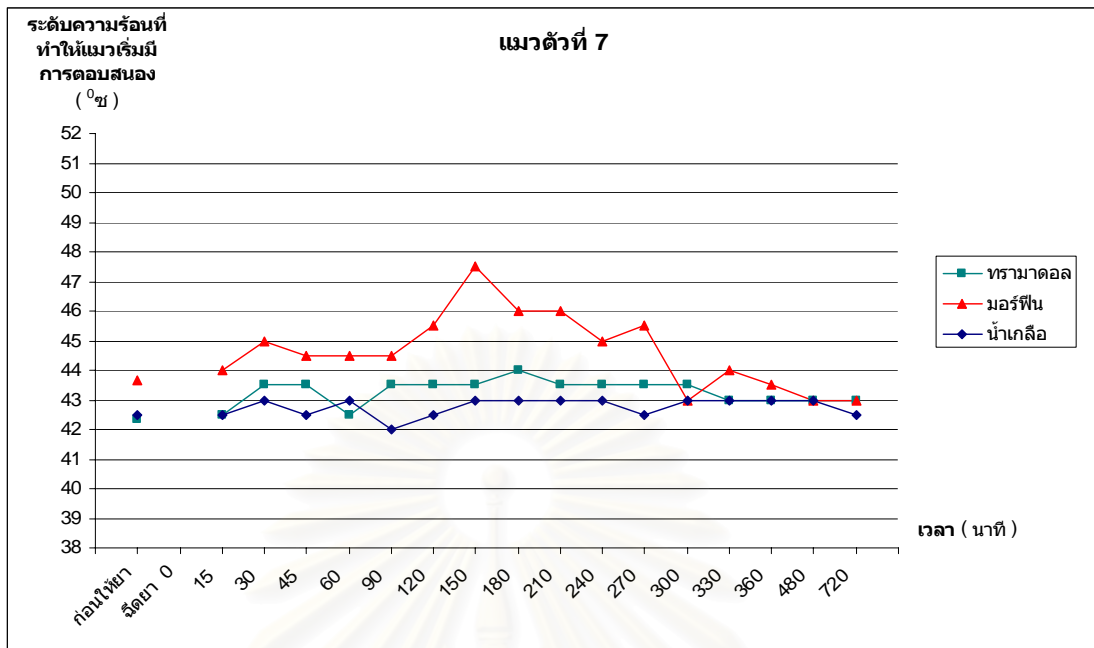
ภาพที่ 12 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 4 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



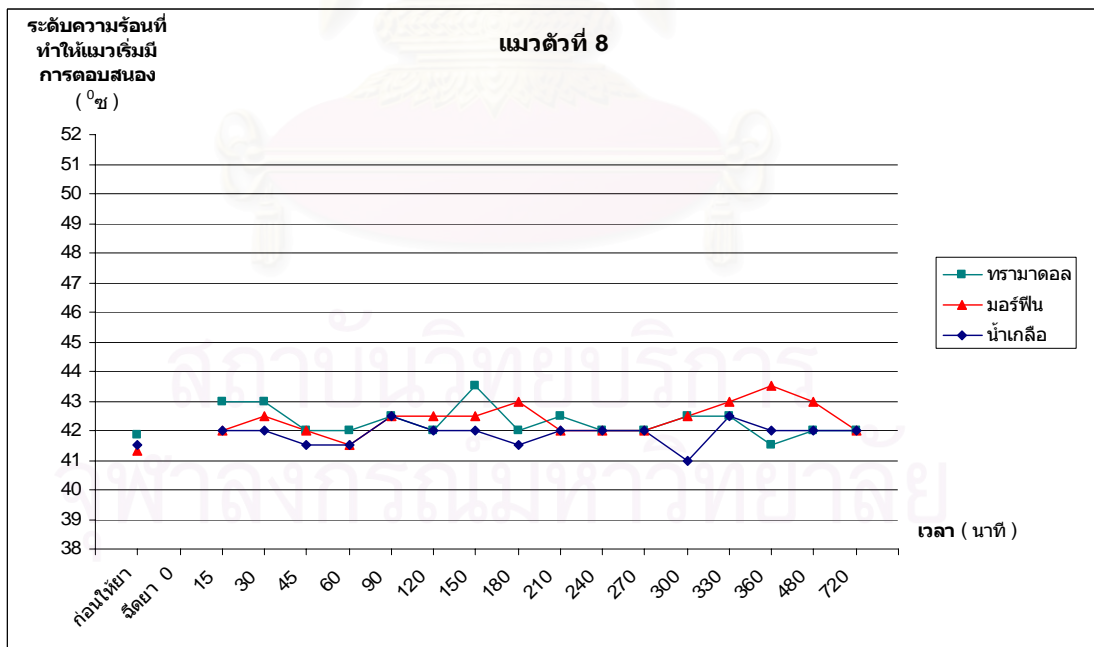
ภาพที่ 13 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 5 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



ภาพที่ 14 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 6 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



ภาพที่ 15 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 7 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที



ภาพที่ 16 ระดับความร้อนที่ทำให้แมวตัวที่ 8 เริ่มมีการตอบสนอง ภายหลังจากได้รับน้ำเกลือ, มอร์ฟีน และทรามาดอล จากการทดสอบเป็นเวลา 720 นาที

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาดูผลการระงับปวดของ ترامาดอล ต่อระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองในแมว 8 ตัว โดยใช้อุปกรณ์วัดระดับความร้อน ซึ่งประกอบด้วยแถบซิลิโคนให้ความร้อนและตัววัดอุณหภูมิติดแนบผิวหนังบริเวณช่องอก แมวทั้ง 8 ตัว จะได้รับยาที่ใช้ศึกษาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แบบสุ่ม คือ ترامาดอล ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ น้ำเกลือปริมาณ 0.04 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม (กลุ่มควบคุม) โดยมีระยะพักระหว่างยาแต่ละชนิดอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และผู้ทำการทดลองจะไม่ทราบชนิดของยาที่แมวได้รับ การกระตุ้นเริ่มด้วยความร้อนที่เพิ่มขึ้นจนกระทั่งแมวแสดงอาการตอบสนอง ได้แก่ ผิวหนังกระตุก, หันไปมองที่เครื่องมือ และกระโดดไปข้างหน้า จึงหยุดการกระตุ้น และบันทึกอุณหภูมิ ณ จุดที่แมวแสดงอาการตอบสนอง และถือเป็นระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง โดยวัดค่าปกติของแมวแต่ละตัวก่อนได้รับยา ทำซ้ำกัน 3 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที และกระตุ้นภายหลังที่แมวได้รับยาเป็นเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 480 และ 720 นาทีตามลำดับ ขณะทำการทดลองแมวสามารถทนต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนซ้ำๆ ได้ ตลอดการทดลอง แมวแสดงพฤติกรรมเป็นปกติระหว่างทำการทดลอง แมวสามารถ กินอาหาร กินน้ำ ถ่ายอุจจาระ ปัสสาวะ เล่น เลี้ยงทำความสะอาดตัวเอง และตอบสนองต่อการสัมผัสของมนุษย์ได้เป็นปกติ ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมง ก่อนให้ยามีค่า $42.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$, ในกลุ่มควบคุม $42.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, ในกลุ่มมอร์ฟีน $43.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ และในกลุ่ม ترامาดอล $44.2 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ ซึ่งพบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ของค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มมอร์ฟีนกับกลุ่มควบคุม และกลุ่ม ترامาดอลกับกลุ่มควบคุม และค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับก่อนให้ยา ($p < 0.05$) ระหว่างเวลา 15 - 270 นาที และ 330 - 360 นาที ภายหลังฉีดมอร์ฟีน และระหว่างเวลา 45 - 90 นาที, 180 - 210 นาที และ 270 - 300 นาที ภายหลังฉีด ترامาดอล จากการศึกษาครั้งนี้สรุปว่า ترامาดอลมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับมอร์ฟีนในการระงับปวดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยความร้อนในแมว โดยระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองภายหลังได้รับ ترامาดอล และมอร์ฟีนเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการให้ยา

อภิปรายผลการวิจัย

ในการศึกษาผลการระงับปวดของยาระงับปวดต่างๆ ในแมว เช่น เวลาเริ่มต้นในการออกฤทธิ์ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ และขนาดของยาระงับปวดที่ให้ผลอย่างมีประสิทธิภาพ จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อดูการตอบสนองของแมวภายหลังได้รับสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดแบบเฉียบพลัน ในปี 2002 Dixon และคณะ ได้พัฒนาอุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองขึ้น เพื่อบันทึก เวลาเริ่มต้น ระดับ และระยะเวลาในการกระตุ้น เพื่อเปรียบเทียบผลระงับปวดของยากลุ่ม opioids เมื่อถูกกระตุ้นด้วยความร้อนผ่านทางผิวหนัง และได้มีการนำอุปกรณ์ดังกล่าวมาใช้ทดลองเปรียบเทียบผลการระงับปวดของยากลุ่ม opioids หลายชนิด เช่น morphine (Robertson et al., 2003^a), pethidine (Dixon et al., 2002), fentanyl (Robertson et al., 2005^b), hydromorphone (Lascelles and Robertson, 2004^a; Wegner et al., 2004; Wegner and Robertson, 2007), buprenorphine (Robertson et al., 2005^a) และ butorphanol (Lascelles and Robertson 2004^{a,b}) โดยมีการเปรียบเทียบขนาดของยา และวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการประเมินผลการระงับปวดของยากลุ่ม opioids โดยอาศัยการตอบสนองของแมวภายหลังการกระตุ้นด้วยความร้อนผ่านทางผิวหนังมีประสิทธิภาพสามารถตรวจพบผลการระงับปวดของยากลุ่ม opioids ได้ โดยระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองจะเพิ่มสูงขึ้นภายหลังได้รับยา เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และกลุ่มควบคุม

การกระตุ้นด้วยความโดยใช้แผ่นความร้อน (thermode) แนบกับบริเวณผิวหนัง จากนั้นกระตุ้นด้วยความร้อนที่เพิ่มขึ้นโดยกราฟของความร้อนที่เพิ่มขึ้นจะมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับเวลา ความร้อนที่ตัวรับความร้อนจะใกล้เคียงกับอุณหภูมิที่พื้นผิวเมื่อค่อยๆ เพิ่มความร้อนขึ้น “thermal inertia” และเมื่อกระตุ้นด้วยความร้อนที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นจะส่งผลต่อเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C มากกว่าเพราะ C-polymodal nociceptor มี low threshold กว่า A δ แต่นำกระแสประสาทในอัตราที่ช้ากว่า เมื่อกระตุ้นด้วยความร้อนที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นตัวรับความร้อน (thermoreceptor) ที่บริเวณผิวหนัง ก่อนจะกระตุ้นที่ตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) โดยเป็นที่ทราบกันว่าเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด A δ และ C เป็นเส้นใยประสาทที่นำกระแสประสาททั้งเรื่องความร้อน ความเย็นและความเจ็บปวด (mechanoheat nociceptor) การกระตุ้นที่ตัวรับความเจ็บปวดจะนำกระแสประสาทความเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด A δ ซึ่งนำกระแสประสาทได้รวดเร็ว รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ sharp mechanical จะให้สัญญาณประสาท “fast pain” เช่น เจ็บแสบ ระคายเคืองและคัน ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นสามารถบอก

ตำแหน่งที่เกิดได้แน่นอน เกิดขึ้นเพียงช่วงสั้นๆ เท่าที่สิ่งกระตุ้นอย่างเฉียบพลันมีผลต่อตัวรับความรู้สึก ส่วนการนำกระแสประสาทความเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C ซึ่งนำกระแสประสาทในอัตราที่ช้ากว่า รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ dull burning หรือ longer lasting pain จะให้สัญญาณ “second pain” หรือ “slow pain” ความรู้สึกจะกระจายไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ชัดเจน และจะเกิดต่อเนื่องแม้จะไม่มีสิ่งกระตุ้นแล้วก็ตาม ดังนั้นสัตว์จะรู้สึกร้อนก่อนที่จะรู้สึกถึงความเจ็บปวดจึงอาจแสดงอาการหลีกเลี่ยงต่อสิ่งกระตุ้นขึ้น จากการศึกษาที่มีความแตกต่างของความเร็วในการนำกระแสประสาทระหว่างเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด Aδ และ C ทำให้เกิดลักษณะของ “double pain” ขึ้น แต่การทดสอบความเจ็บปวดส่วนมากจะเป็นการกระตุ้นที่เส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด Aδ เนื่องจากจะหยุดกระตุ้นทันทีที่สัตว์แสดงอาการตอบสนอง ดังนั้นการนำความรู้สึกเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด Aδ จะเกิดขึ้นก่อนเพราะนำกระแสประสาทได้เร็วกว่า และจะไม่เกิดการรับความรู้สึกเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C ขึ้น เนื่องจากนำความรู้สึกได้ช้ากว่า จึงอาจไม่สามารถตรวจพบผลของมอร์ฟีนซึ่งมีความไวต่อ Aδ ต่ำ นอกจากถ้าให้ในขนาดสูง โดยมอร์ฟีนจะไปกดการตอบสนองของ dorsal horn neurons ที่เส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C ได้ง่ายกว่า Aδ โดยพบว่าสัตว์มีการตอบสนองในสองลักษณะ เมื่อถูกกระตุ้นด้วยความร้อน คือ การตอบสนองเฉพาะที่ เป็นการกระตุก “twitch” และการตอบสนองทั่วไปที่ตามมาภายหลัง เป็นการหลีกเลี่ยง “escape” ส่วนมากมอร์ฟีนจะมีผลต่อการตอบสนองทั้งสองอย่างแต่ให้ผลกับการตอบสนองที่ตามมาภายหลังมากกว่า (Ercoil and Lewis, 1945) ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองนี้ที่พบว่าแมวมีการตอบสนองเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความร้อนที่เพิ่มขึ้น คือ ผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกับแถบซิลิโคนให้ความร้อนกระตุก แมวอาจหันมามองบริเวณดังกล่าว เลี้ยว และอาจส่งเสียงร้อง ซึ่งการดูการตอบสนองจาก motor response คือ การตอบสนอง flexion reflexes พบการตอบสนองแบบไม่เจาะจงค่อนข้างน้อย ดังนั้นอาจดูการตอบสนองทั้งสองลักษณะได้ แล้วแต่ผลของการตอบสนองที่เราสนใจศึกษา ที่อุณหภูมิหรือเวลานั้นๆ

การทดลองในครั้งนี้เพื่อศึกษาผลการระงับปวดของทรามาดอล ประเมินจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง เมื่อเปรียบเทียบกับมอร์ฟีน และก่อนให้ยา พบว่าการทดลองสามารถแสดงถึงระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองต่อความเจ็บปวดในแมวได้ ซึ่งพบผลการระงับปวดภายหลังการฉีดยาระงับปวด โดยพบการเปลี่ยนแปลงของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นภายหลังฉีดยาระงับปวดทั้งสองชนิด คือ มอร์ฟีน และทรามาดอล เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และพบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองที่เพิ่มสูงขึ้นหลังได้รับยาระงับปวด ไม่ได้เกิดจากการพัฒนาความเคยชินจากการถูกกระตุ้นด้วยความ

ร้อนขึ้นๆ เพราะค่าที่เพิ่มสูงขึ้นส่วนมาก มาจากทั้งครั้งแรกและครั้งที่สองของการทดลองให้ยาแต่ละชนิด เมื่อมีระยะพักระหว่างยาแต่ละชนิดอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง คือ $42.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ซึ่งค่อนข้างคงที่ในกลุ่มควบคุม แต่ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มมอร์ฟีน และกลุ่มทรามาดอล โดยค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มมอร์ฟีน และกลุ่มทรามาดอล คือ $43.2 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ และ $44.2 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ของค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองตลอด 12 ชั่วโมง ทั้งระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มมอร์ฟีน และระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทรามาดอล โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นแตกต่างจากก่อนการให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ภายหลังฉีดยามอร์ฟีน (0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) เข้ากล้ามเนื้อ ในช่วงเวลา 15 นาที ถึง 6 ชั่วโมง ซึ่งต่างจากผลของการศึกษาก่อนหน้านี้เล็กน้อย คือค่าแตกต่างจากก่อนให้ยา ($p < 0.05$) ระหว่าง 4 ถึง 6 ชั่วโมง หลังได้รับมอร์ฟีน (Robertson et al., 2003^a) ผลการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของมอร์ฟีนในแมวเมื่อให้มอร์ฟีนในขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งพบระดับยาสูงสุดในพลาสมา (t_{max}) ที่เวลา 15 นาที หลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ (Taylor et al., 2001) และจากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นสูงสุดเมื่อเทียบกับก่อนให้ยาเท่ากับ $1.7 \pm 2.2^{\circ}\text{C}$ ที่ 2 ชั่วโมง 30 นาที หลังฉีดมอร์ฟีน แต่ถ้าให้มอร์ฟีนขนาดเดียวกันนี้ ในการบริหารยาที่แตกต่างกัน คือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นสูงสุด $3.35 \pm 1.9^{\circ}\text{C}$ ที่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา (Steagall et al., 2006) โดยเพิ่มสูงขึ้นจากก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ที่ 45 นาที ถึง 1 ชั่วโมง หลังได้รับยา และเพิ่มสูงขึ้นต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญที่ 4 ชั่วโมง หลังได้รับยา โดยพบว่ามอร์ฟีนในขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่ทำให้แมวตัวใดแสดงอาการคลื่นไส้ แมวแสดงอาการสงบ แต่อาจแสดงอาการอาเจียนภายหลังได้รับยาซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองก่อนหน้านี้ (Robertson et al., 2003^a; Steagall et al., 2006) และประสิทธิภาพในการระงับปวดของมอร์ฟีนค่อนข้างจำกัดในแมวอาจเนื่องจากแมวสร้างเมตาบอลิซึม morphine-6-glucuronide ได้ค่อนข้างน้อย (Taylor et al., 2001)

จากรายงานการศึกษาผลการระงับปวดของทรามาดอลในแมว ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนัง พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองระหว่างก่อนและหลังให้ยา และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Steagall et al., 2008) แต่จากการทดลองในครั้งนี้ที่ให้ทรามาดอลในขนาดที่สูงขึ้น คือ ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้ากล้ามเนื้อ พบว่าทำให้ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นแตกต่างจากก่อน

ให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงเวลา 45 นาที ถึง 5 ชั่วโมง โดยระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นสูงสุดเท่ากับ $45.1 \pm 2.7^{\circ}\text{C}$ ที่ 90 นาที ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองก่อนหน้านี้ที่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการออกฤทธิ์ และขนาดของยา จากการศึกษาผลของทรามาดอลในขนาดต่างๆ ฉีดเข้าช่องท้องต่อ hot-plate test ในหนูแรท ทรามาดอลขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้ผลการระงับปวดในช่วงเวลา 45 – 120 นาที และขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้ผลการระงับปวดในช่วงเวลา 60 – 120 นาที และให้ผลระงับปวดสูงสุดที่ 60 นาที และ 90 นาที ตามลำดับ และพบว่าทรามาดอลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่มีผลระงับปวดที่เวลาใดๆ ($p > 0.05$) (Guneli et al., 2007) ซึ่งแสดงว่าขนาดของยาทรามาดอลที่แตกต่างกันมีผลต่อการระงับปวด โดยถ้าให้ยาทรามาดอลในขนาดที่สูงขึ้นน่าจะให้ผลในการระงับปวดได้ดีกว่า และมีรายงานทางคลินิกว่าทรามาดอลขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ให้ผลระงับปวดระหว่างการผ่าตัดทำหมันแมวเพศเมียได้มากกว่า vedaprofen (Brondani et al., 2006)

จากการทดลองพบว่าค่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองก่อนให้ยาในกลุ่มทรามาดอล และกลุ่มมอร์ฟิน ของแมวบางตัวสูงกว่าค่าก่อนให้ยาของกลุ่มควบคุม โดยค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองก่อนให้ยาของกลุ่มทรามาดอลเพิ่มขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากก่อนให้ยาของกลุ่มควบคุม พบว่าค่าก่อนให้ยาที่สูงขึ้น ส่วนมากพบในกรณีที่เริ่มทำการทดลองในช่วงบ่ายซึ่งมีความแตกต่างของอุณหภูมิระหว่างห้องเลี้ยงสัตว์ทดลองและห้องทดลอง จึงควรปรับเปลี่ยนการทดลองให้เริ่มทำการทดลองในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน ที่ไม่มีความแตกต่างของอุณหภูมิระหว่างห้องเลี้ยงสัตว์ทดลองและห้องทดลอง และพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของกลุ่มควบคุมแตกต่างจากก่อนให้ยาที่ ณ บางจุดเวลา จึงน่าจะมีความผันแปรของการทดลอง อาจเนื่องมาจากมีความผันแปรต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่เป็นความร้อนของแมวเอง หรือความผันแปรของเครื่องมือ แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีความแตกต่างของค่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มขึ้นระหว่างก่อนและหลังให้ยา ของกลุ่มทรามาดอล และกลุ่มมอร์ฟิน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดลอง ซึ่งเมื่อดูผลการทดลองของแมวเป็นรายตัวพบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองของแมวในกลุ่มควบคุมมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งก่อนและหลังให้ยา แต่จากผลการทดลองของแมวที่ได้รับยาระงับปวด พบว่าแมวตอบสนองต่อยาระงับปวดที่ให้แตกต่างกัน โดยแมวบางตัวมีค่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองสูงขึ้นอย่างเด่นชัดเมื่อได้รับมอร์ฟิน ในขณะที่แมวตัวอื่นมีค่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองสูงขึ้นอย่างเด่นชัดเมื่อได้รับทรามาดอล อาจกล่าวได้ว่ามีความแตกต่างของการ

ตอบสนองต่อทรามาดอล และมอร์ฟีนในแมวแต่ละตัว โดยแมวบางตัวอาจมีความแตกต่างของระดับความร้อนที่ทำให้เริ่มมีการตอบสนองให้เห็นได้ชัดเจน ในขณะที่แมวตัวอื่นมีการตอบสนองแต่พบความแตกต่างไม่ชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองก่อนหน้านี้ (Steagall et al., 2006; Steagall et al., 2008) และจากผลการทดลองพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองกว่าก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วงเวลา 15 นาที ถึง 6 ชั่วโมง ภายหลังจากฉีดมอร์ฟีน และในช่วงเวลา 45 นาที ถึง 5 ชั่วโมง ภายหลังจากฉีดทรามาดอล จึงมีแนวโน้มว่ามอร์ฟีนออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่าทรามาดอล

ระหว่างการทดลองใช้อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง แมวแสดงพฤติกรรมเป็นปกติระหว่างทำการทดลอง สามารถกินอาหารและน้ำ ถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ เล่น เลี้ยงทำความสะอาดตัวเอง และตอบสนองต่อการสัมผัสของมนุษย์ได้เป็นปกติ ขณะทำการทดลองแมวสามารถทนต่อการกระตุ้นด้วยความร้อนซ้ำๆ ได้ ตลอดการทดลอง ไม่พบภาวะ hyperalgesia จากการกระตุ้นด้วยความร้อนซ้ำๆ สังเกตจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองค่อนข้างคงที่ในกลุ่มควบคุม ไม่พบว่าระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองมีค่าต่ำลงหลังจากผ่านการกระตุ้นด้วยความร้อนหลายครั้งหรือช่วงเวลาหลังๆ ของการให้ยา แต่พบรอยแดงที่ผิวหนังบริเวณที่ทดสอบเกิดขึ้นภายหลังทดลองที่ใช้ความร้อนสูงถึง 51°C รอยดังกล่าวเกิดขึ้นที่บริเวณด้านข้างของช่องอกที่มีสายพาดผ่าน ซึ่งอาจเกิดจากการกดทับของสายไฟด้านดังกล่าว หรือการกระจายของความร้อนไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากตัววัดอุณหภูมิจะอยู่บริเวณกึ่งกลางของแถบให้ความร้อน ซึ่งเวลาพันตัววัดอุณหภูมิจะอยู่บริเวณกึ่งกลางของด้านบนช่องอก อาจทำให้ไม่สามารถวัดอุณหภูมิของแผ่นความร้อนได้ทั่วถึง จึงควรต้องปรับให้แถบให้ความร้อนมีขนาดเล็กลง ในการทดลองก่อนหน้านี้ในปี 2002 ของ Dixon และคณะ ใช้เป็นแผ่นอัดความดันให้อุปกรณ์แนบพอดีกับช่องอก แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้จะใช้แผ่นอัดความดันแล้วก็ยังต้องพันรอบตัวแมว เพราะแผ่นอัดความดันจะโค้งงอออกมา ในการทดลองครั้งนี้จึงตัดแปลงมาใช้แถบให้ความร้อนที่ยืดหยุ่นพอสมควรสามารถแนบไปกับผิวโค้งได้ เวลาพันกับตัวแมวจึงสามารถแนบไปกับส่วนโค้งของช่องอกแมวด้านบนได้ โดยประยุกต์ใช้ร่วมกับแถบยืดสำหรับพันซึ่งยืดหยุ่นได้เช่นกัน จึงไม่ทำให้แมวอึดอัดมากนักและมีการตรวจสอบหลังการพันว่าอยู่ในระดับพอดี ซึ่งไม่มีแมวตัวใดพยายามกัดหรือแทะแถบยืดที่พันไว้ ออก แต่การทดลองก่อนหน้านี้ใช้ขนาดแถบความร้อนขนาดเล็กคือ 1×1 เซนติเมตร อัตราเร็วของการเพิ่มความร้อน 0.6°C ต่อวินาที ทดลองตั้งอัตราเร็วดังกล่าวพบว่าความร้อนที่เพิ่มขึ้นเร็วเกินไปทำให้ไม่สามารถตรวจพบความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามในการทดลองครั้งนี้ใช้อัตราเร็วของการเพิ่มความร้อน 0.5°C ต่อ 5 วินาที สามารถตรวจพบความเปลี่ยนแปลงได้ ระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มตอบสนองสูงขึ้นภายหลัง

ได้รับยาระงับปวด แต่ควรปรับขนาดของแผ่นความร้อนให้เล็กลง อาจเป็นไปได้ว่าอัตราเร็วของการเพิ่มความร้อนที่เพิ่มขึ้นซ้ำทำให้ใช้ระยะเวลาในการถึงจุด cut-off นานกว่าการทดลองก่อนหน้า จึงควรปรับ cut-off ให้ต่ำกว่าเดิมจาก 55°ซ เป็น 50°ซ การทดลองก่อนหน้าซึ่งตั้งอุณหภูมิ cut-off ไว้ที่ 60°ซ พบรอยแดงที่ผิวหนังเช่นกัน (Dixon et al., 2002) และควรปรับอัตราเร็วของการเพิ่มความร้อนเพื่อให้สามารถตรวจพบความเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองของแมวที่เกิดขึ้นได้ ให้แมวมีเวลาในการสัมผัสกับสิ่งกระตุ้นความร้อนน้อยลง และมีบริเวณแคบลงเพื่อลดโอกาสที่จะเกิดรอยแดง

จากการศึกษาก่อนหน้าที่ใช้อุปกรณ์วัดระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองในการเปรียบเทียบผลระงับปวดของยากลุ่ม opioids ต่างๆ จะเห็นได้ว่าการประเมินผลการระงับปวดของยากลุ่ม opioids โดยอาศัยการดูการตอบสนองของแมวภายหลังการกระตุ้นด้วยความร้อนผ่านทางผิวหนังมีประสิทธิภาพ สามารถตรวจพบผลการระงับปวดของยากลุ่ม opioids ได้ โดยการตอบสนองต่อความร้อนจะพบได้เมื่อให้ความร้อนสูงขึ้นภายหลังได้รับยา เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และกลุ่มควบคุม ซึ่งพบว่าขนาดของยาระงับปวดกลุ่ม opioids ที่ประเมินจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองสามารถนำมาใช้ระงับปวดได้ในทางคลินิก (Dixon et al., 2002; Robertson et al., 2003^a; Wegner et al., 2004) โดยเฉพาะอย่างยิ่งขนาดของยา buprenorphine ที่ใช้ในการประเมินระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองพบว่าให้ผลระงับปวดอย่างมีประสิทธิภาพในทางคลินิก (Stanway et al., 2002; Robertson et al., 2005^a) อีกทั้งระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา pethidine ที่ประเมินจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนอง คือ ในช่วงเวลา 30 – 60 นาที (Dixon et al., 2002) ซึ่งสอดคล้องกับผลการระงับปวดทางคลินิก (Slingsby and Waterman-Pearson, 1998) อาจกล่าวได้ว่ามีความเป็นไปได้ในการคาดการณ์ผลระงับปวดทางคลินิกจากการดูผลการตอบสนองต่อความร้อนหลังให้ยาระงับปวดในแมว จากการทดลองในครั้งนี้นำสรุปได้ว่าทรามาดอลมีผลระงับปวดโดยพิจารณาจากระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองสูงกว่าก่อนให้ยา แม้ว่าจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่ามีความผันแปรในการตอบสนองต่อยากลุ่ม opioids ในสัตว์ชนิดอื่น (Kalpravidh et al., 1984^b; Lumb et al., 1983) และในแมว (Slingsby and Waterman-Pearson, 1998; Robertson et al., 2003^a; Lascelles and Robertson, 2004^b; Steagall et al., 2008) เนื่องจากความแตกต่างของอายุ สภาพทางกายภาพ เกสัชจลนศาสตร์ และชนิดของความเจ็บปวด ดังนั้นการสังเกตการตอบสนองต่อการจัดการระงับปวดที่ให้กับแมวจึงมีความสำคัญ เพราะยาระงับปวดในขนาดเดียวกันนี้อาจให้ผลระงับปวดที่แตกต่างกันในแมวแต่ละตัว (Robertson, 2005)

ข้อเสนอแนะ

การทดลองในครั้งนี้แม้ว่าจะพบผลการระงับปวดภายหลังการฉีดทรามาดอล โดยระดับความร้อนที่ทำให้แมวเริ่มมีการตอบสนองเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังฉีดยาระงับปวดทรามาดอล เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา แต่ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และผลการระงับปวดทางคลินิกของทรามาดอลเกี่ยวกับขนาดยา และการบริหารยาต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการเลือกใช้ยาระงับปวดในแมวได้อย่างเหมาะสมต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- มาริษศักดิ์ กัลล์ประวิทย์. 2001 (2544). การวางยาสลบสัตว์. 1,000 เล่ม. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์แห่ง
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 74-87.
- วรา พานิชเกรียงไกร. 2003 (2546). กลยุทธ์การใช้ยาระงับปวดชนิดเสพติดในสุนัขและแมว.
วารสารสัตวแพทย์ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์แห่งประเทศไทย. 15(1): 13-19.
- Alici, H.A., Ozmen, I. and Cesur, M. 2003. Effect of the spinal drug tramadol on the fatty
acid composition of rabbit spinal cord and brain. *Biol. Pharm.* 26: 1403-1406.
- Baraka, A., Jabbour, S. and Nader, A. 1993. A comparison of epidural tramadol and
epidural morphine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth.* 40(4): 308-313.
- Bars, D.L., Gozariu, M. and Cadden, S.W. 2001. Animal models of nociception.
Pharmacol. Rev. 53: 597-652.
- Booth, N.H. and Rankin, A.D. 1954. Evaluation of meperidine hydrochloride in the cat.
Vet. Med. 49: 249-252.
- Brondani, J.T., Beier, S.L., Luna, S.P.L., Minto, B.W. and Gomes, G.C. 2006. Analgesic
effects of perioperative administration of vedaprofen, tramadol and their
combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Proceedings of the 9th
World Congress of Veterinary Anaesthesia.* Santos, Brazil, September :179.
- Cambridge, A.J., Tobias, K.M., Newberry, R.C. and Sarkar, D.K. 2000. Subjective and
objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*
217(5): 685-690.
- Capner, C.A., Lascelles, B.D.X. and Waterman-Pearson, A.E. 1999. Current British
veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet. Rec.* 145: 95-99.
- Collart, L., Luthy, C. and Dayer, P. 1993. Partial inhibition of tramadol antinociceptive
effect by naloxone in man. (Abstract). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 35: 73.
- Delikan, A.E. and Vijayan, R. 1993. Epidural tramadol for postoperative pain relief.
Anaesthesia. 48: 328-331.
- Dixon, M.J., Robertson, S.A. and Taylor, P.M. 2002. A thermal threshold testing device
for evaluation of analgesics in cats. *Res. Vet. Sci.* 72: 205-210.
- Dohoo, S.E. and Dohoo, I.R. 1996^a. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by
Canadian veterinarians. *Can. Vet. J.* 37: 546-551.

- Dohoo, S.E. and Dohoo, I.R. 1996^b. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can. Vet. J.* 37: 552-556.
- Dobbins, S., Brown, N.O. and Shofer, F.S. 2002. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 38(6): 507-514.
- Dubuisson, D. and Dennis, S.G. 1977. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain.* 4: 161-174.
- Ercoli, N. and Lewis, M.N. 1945. Studies on analgesics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 84: 301-317.
- Fields, H.L. 1987. The peripheral pain sensory system. *Pain*, pp. 13-40. New York :McGraw-Hill. Cited by Lamont, L.A., Tramquilli, W.J. and Grimm, K.A. 2000. Physiology of pain. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 30(4): 703-728.
- Goldstein, F.J. and Malseed, R.T. 1979. Evaluation of narcotic analgetic activity using a cat tail flick procedure. *J. Pharmacol. Methods.* 2: 333-338.
- Grond, S., Meuser, T., Zech, D., Hennig, U. and Lehmann, K.A. 1995. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain.* 62: 313-320.
- Guneli, E. Yavasoglu, N.U.K., Apaydin, S., Uyar, M. and UyarM. 2007. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharm. Bio. And Behav.* (in press)
- Hansen, B. and Hardie, E. 1993. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202: 1485-1494.
- Hellyer, P.W., Frederick, C., Lacy, M., Salman, M.D. and Wagner, A.E. 1999. Attitudes of veterinary medical students, house officers, clinical faculty, and staff toward pain management in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214(2): 238-244.

- Hellyer, P.W. 2005. Pain Identification. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 6th ed. S.I. Ettinger and E.C. Feldman (eds.). St. Louis: Elsevier. 16-21.
- Houmes, R.J.M., Voets, M.A. and Verkaaik, A. 1992. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth. Analg.* 74: 510- 514.
- Hugonnard, M., Leblond, A., Keroack, S., Cadoré, J. and Troncy E. 2004. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet. Anesth. Analg.* 31: 154-163.
- Johnston, M.S. 2005. Topics in medicine and surgery: Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits. *Seminars in avian and exotic pet medicine.* 14(4): 229-235.
- Kalpravidh, M., Lumb, W.V., Wright, M. and Heath, R.B. 1984^a. Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. *Am. J. Vet. Res.* 45(2): 211-216.
- Kalpravidh, M., Lumb, W.V., Wright, M. and Heath, R.B. 1984^b. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45(2): 217-223.
- Kukanich, B. and Papich, M.G. 2004. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyl tramadol in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27: 239-246.
- Lambert, C., Bianchi, E., Keroack, S., Genevois, J.P., Soldani, G. and Troncy, E. 2003. Reduced dosage of ketoprofen alone or with tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs. In: Abstracts from the 8th World Congress of Veterinary Anesthesia, Knoxville. American College of Veterinary Anesthesiologist: 157.
- Lamont, L.A., Tranquilli, W.J. and Grimm, K.A. 2000. Physiology of pain. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 30(4): 703-728.
- Lamont, L.A. 2002. Feline perioperative pain management. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 32: 747-763.
- Lascelles, D. and Waterman, A. 1997. Analgesia in cats. *In Pract.* 19: 203-213.
- Lascelles, B.D.X., Capner, C.A. and Waterman-Pearson, A.E. 1999. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet. Rec.* 145(21): 601-604.

- Lancelles, B.D.X. and Robertson, S.A. 2004^a. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 18: 190-195.
- Lancelles, B.D.X. and Robertson, S.A. 2004^b. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *Am. J. Vet. Res.* 65(8): 1085-1089.
- Lehmann, K.A., Kratzenberg, U., Schroeder-Bark, B. and Horrichs-Haermeyer, G. 1990. Postoperative patient controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin. J. Pain.* 6: 212-220.
- Leppert, W. and Luczak, J. 2005. The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. *Support. Care. Cancer.* 13: 5-17.
- Lumb, W.V., Pippi, N.L. and Kalpravidh, M. 1983. Evaluation of analgesic drugs in horses. In: *Animal pain perception and alleviation.* R.L. Kitchell and H.H. Erickson (eds.). Maryland: Waverly Press, Inc. 179-205.
- Mastrocinque, S. and Fantoni, D.T. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anesth. Analg.* 30: 220-228.
- Matthiesen, T., Wohrmann, T., Coogan, T.P. and Uragg, H. 1995. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol. Lett.* 98: 63-71.
- Merskey, H. and Bogduk, N. 1994. Classification of Chronic Pain: a List With Definitions and a Note on Usage. In: *International Association for the Study of Pain (IASP) Task Force on Taxonomy.* 2nd ed. H. Merskey and N. Bogduk (eds.). Seattle: IASP Press. 209-214.
- Mitchell, C.I. 1966. The effect of drugs on the latency for an escape response elicited by electrical stimulation of the tooth pulp in cats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 164: 427-434.
- Muir, W.W. and Woolf, C.J. 2001. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219: 1346-1356.
- Myers, D. 2005. Therapeutic review: Tramadol. *Seminar in avian and exotic pet medicine.* 14(4): 284-287.
- Pascoe, P.J. 2000. Opioids analgesics. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 30: 757-772.

- Pypendop, B.H. and Ilkiw, J.E. 2007. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 31: 52-59.
- Raffa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W., Shank, R.P., Codd, E.E., Vaught, J.L., Jacoby, H.I. and Selve, N. 1993. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267: 331-340.
- Robertson, S.A., Taylor, P.M., Lascelles, B.D.X. and Dixon, M.J. 2003^a. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Vet. Rec.* 153: 462-465.
- Robertson, S.A., Lascelles, B.D. and Taylor, P. 2003^b. Effect of low dose ketamine on thermal thresholds in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 30(2): 110.
- Robertson, S.A. 2005^a. Assessment and management of acute pain in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Car.* 15(4): 261-272.
- Robertson, S.A. 2005^b. Managing pain in feline patients. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 35: 129-146.
- Robertson, S.A., Lascelles, B.D. and Taylor, P.M. 2005^a. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28: 453-460.
- Robertson, S.A., Taylor, P.M., Sear, J.W. and Keuhnel, G. 2005^b. Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28: 87-93.
- Robinson, E.P., Faggella, A.M. and Henry, D.P. 1988. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 49: 1699.
- Sawyer, D.C. and Rech, R.H. 1987. Analgesia and behavioural effects of butorphanol, nalbuphine and pentazocine in the cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 23: 438-446.
- Scott, L.J. and Perry, C.M. 2000. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 60: 139-176.
- Short, C.E. 2003. The management of animal pain where have we been, where are now, and where are we going?. *Vet. J.* 165: 101-103.

- Slingsby, L.S. and Waterman-Pearson, A.E. 1998. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet. Rec.* 143: 185-189.
- Stanway, G., Taylor, P.M. and Brodbelt, D. 2002. A preliminary investigation comparing preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 29: 29-35.
- Steagall, P.V.M., Carnicelli, P., Taylor, P.M., Luna, S.P.L., Dixon, M. and Ferreira, T.H. 2006. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J. vet. Pharmacol. Ther.* 29: 531-537.
- Steagall, P.V.M., Taylor, P.M., Brondani, J.T., Luna, S.P.L. and Dixon, M.J. 2008. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *J. Feline Med. Surg.* 10: 24-31.
- Taylor, P.M., Robertson, S.A. and Dixon, M.J. 2001. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 24(6): 391-398.
- Taylor, P.M. and Robertson, S.A. 2004. Pain management in cats-past, present and future. Part1. The cat is unique. *J. Feline Med. Surg.* 6: 313-320.
- Teppema, L.J., Nieuwenhuijs, D., Olievier, C.N. and Dahan, A. 2003. Respiratory depression by tramadol in the cat: involvement of opioids receptors. *Anesthesiology.* 98: 420-427.
- Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J. and Benson, G.J. 1999. Perioperative pain and its management. In: *Essentials of small animal anesthesia and analgesia.* J.C. Thurmon, W.J. Tranquilli and G.J. Benson (eds.). Philadelphia: Williams & Wilkins. 28-60.
- Torske, K.E., and Dyson, D.H. 2000. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet. Clin. North. Am. Sm. Anim. Pract.* 30(4): 859-874.
- Tuncer, S., Pirbudak, L., Balat, O. and Capar, M. 2003. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo controlled clinical trial. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 24: 181-184.
- Vickers, M., O'Flaherty, D. and Szekely, S.M. 1992. Tramadol: pain relief by an opioids without depression of respiration. *Anaesthesia* 47: 291-296.

- Watson, A.D.J., Nicholson, A., Church, D.B. and Pearson, M.R.B. 1996. Use of anti-inflammatory and analgesia drugs in dogs and cats. *Aust. Vet. J.* 74: 203-210.
- Watts, S.J., Slocombe, R.F., Harbison, W.D. and Stewart, G.A. 1973. Assessment of analgesia and other effects of morphine and thiambutene in the mouse and cats. *Aus. Vet. J.* 49: 525-529.
- Webb, A.R., Leong, S., Myles, P.S. and Burn, S.J. 2002. The addition of a tramadol infusion to morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery: a double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth. Analg.* 95: 1713-1718.
- Wegner, K., Robertson, S.A. and Kollias-Baker, C. 2004. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27: 329-336.
- Wegner, K. and Robertson, S.A. 2007. Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. *Vet. Anes. Anal.* 34: 132-138.
- Wilder-Smith, C.H. and Bettiga, A. 1997. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 43: 71-75.
- Wright, B.D. 2002. Clinical pain management techniques for cats. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 17(4): 151-157.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แมวตัวที่	1	2	3	4	5	6	7	8
R.B.C. ($\times 10^6$ per μ l)	5.75	5.16	5.14	4.8	6.48	6.37	5.9	6.5
Hb	11	10	10	10	13	13	12.3	13
Hct	30	26	29	27	39	34	33	33
Platelets ($\times 10^3$ per μ l)	505	502	270	255	294	205	356	750
W.B.C.	4700	6100	6400	7700	13000	10500	8200	6300
Neutrophil	57	50	82	58	35	53	67	56
Band	-	-	-	-	-	-	2	-
Eosinophil	11	13	4	10	7	9	2	10
Basophil	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphocyte	30	35	13	31	56	36	27	31
Monocyte	2	2	1	1	2	2	2	3
SGPT	33	46	36	68	70	74	56	60
ALP	96	130	62	53	102	156	81	84
Urea	23	29	18	31	26	31	21	25
Creatinine	1	1	1.4	1.2	1.6	1.2	1.8	1.1
Blood parasite	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

ตารางที่ 7 ผลการตรวจเลือดก่อนการทดลอง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แมวตัวที่ 1 ชื่อสัตว์ แด่น กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 29/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3.9 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.5	42.0	f+3, t, l,
2	34.5	42.0	f+2, t, l,
3	36.0	42.0	f+2, t, l,
ค่าเฉลี่ย	35.0	42.0	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	36.0	42.5	f+3, t, l
30	36.0	42.5	f+3, t, l
45	35.5	42.5	f+3, t, l
60	35.5	42.5	f+1, t, l
90	35.5	42.5	f+3, t, l
120	35.0	43.0	f+1, t, l
150	35.5	43.0	f+3, t, l
180	33.5	42.5	f+3, t, l
210	35.0	42.5	f+3, t, l
240	35.0	43.0	f+3
270	35.5	42.5	f+3, t, l
300	35.5	42.5	f+3, t, l
330	35.0	42.5	f+3, t, j
360	35.0	42.5	f+3, j
480	35.0	42.5	f+1, t, l
720	34.5	43.0	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.19	42.63	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 1 ชื่อสัตว์ แदन กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 14/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3.9 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.5	43.0	f+1, t
2	35.0	44.0	f+1, t
3	35.0	43.0	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.17	43.33	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.0	43.0	f+3
30	36.0	43.5	f+3
45	36.5	44.0	f+3
60	36.0	43.5	f+3
90	35.5	43.5	f+3
120	36.5	43.5	f+3
150	35.5	43.5	f+3
180	36.0	44.0	f+3
210	35.5	44.0	f+3
240	35.5	43.5	f+3
270	34.5	44.0	f+3
300	35.5	43.5	f+3
330	35.5	43.0	f+3
360	35.5	43.5	f+3
480	35.5	44.0	f+3
720	34.5	44.0	f+3
ค่าเฉลี่ย	35.56	43.63	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 1 ชื่อสัตว์ แदन กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 22/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3.9 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	34.5	41.5	t, l
2	35.5	42.5	f+2, t, l
3	36.5	42.5	f+3
ค่าเฉลี่ย	35.5	42.16	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	36.0	45.0	f+3, ^a
30	36.5	44.0	f+3
45	37.0	43.5	f+3 (t \rightarrow 45.0)
60	36.5	44.5	f+3 (t \rightarrow 45.0)
90	35.5	43.5	f+3, t, l
120	35.5	42.0	f+3, t, l
150	35.5	42.5	f+3
180	36.0	43.0	f+3
210	36.0	42.5	f+3
240	36.0	44.5	f+2, t, l
270	36.0	44.0	f+3
300	36.5	44.0	f+3
330	36.0	44.0	f+1, t, l
360	35.0	43.5	f+1, t, l
480	35.0	43.0	f+3
720	33.5	43.0	t, l, ^b
ค่าเฉลี่ย	35.78	43.53	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a pupil dilate, sedation, ^b walk around cage

แมวตัวที่ 2 ชื่อสัตว์ เสือเหลือง กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 7/12/50 เพศ Mc น้ำหนัก 4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	33.5	42.0	t, l,
2	34.0	42.0	t, l,
3	34.5	42.0	t, l,
ค่าเฉลี่ย	34.0	42.0	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.0	41.5	t, l
30	35.0	42.0	t, l
45	36.0	42.0	t, l
60	35.0	41.5	t, l, vocalization
90	34.5	42.0	f+2, t, สะดุ้ง
120	34.5	42.5	t, l
150	34.5	42.0	t, l
180	34.5	42.5	t, l
210	35.0	42.5	t, l
240	35.0	42.0	f+2, t, l
270	35.0	42.5	f+3, t, l
300	35.0	42.0	t, l
330	35.0	42.0	f+3, t, l
360	34.0	41.0	t, l
480	34.5	42.0	t, l
720	34.5	42.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	34.81	42.0	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ตอนซี้ตยาดิ้นมาก จับหลายทีก็ว่าจะได้ หลังจากซี้ด ไอ, nausea

แมวตัวที่ 2 ชื่อสัตว์ เสือเหลือง กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 23/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	33.5	42.0	j
2	34.5	42.0	j, vocalization
3	34.5	41.0	t
ค่าเฉลี่ย	34.17	41.66	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35.0	43.0	t, l
30	35.0	41.5	t, l, vocalization
45	34.5	42.5	t, l
60	35.0	42.0	f+3, t, l
90	34.5	42.5	f+2, t, l
120	34.0	42.5	f+3
150	34.0	42.5	t, j, สะดุ้ง
180	34.0	42.0	f+3, t, l
210	34.0	42.0	t, l
240	34.0	42.5	f+3
270	34.0	42.5	t, j
300	34.0	43.0	t, l
330	34.5	43.0	t
360	34.5	43.5	t
480	34.5	43.5	t
720	35.0	43.5	t
ค่าเฉลี่ย	34.41	42.63	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 2 ชื่อสัตว์ เสือเหลือง กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 15/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.0	44.0	t, l
2	34.5	44.0	f+1, t, l
3	35.0	44.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	34.5	43.25	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35.0	44.0	f+1
30	35.5	45.0	f+1, t, l
45	35.5	45.0	f+3
60	35.5	45.5	f+3, สะดุ้ง
90	34.0	44.0	f+1
120	35.0	47.0	f+2
150	35.0	47.0	f+3, t
180	35.0	46.5	f+2, t
210	35.5	47.5	f+1, rolling, t
240	35.5	46.5	f+1, t, l
270	34.0	46.5	f+1, t, l
300	36.0	46.0	f+1, rolling
330	35.5	45.5	f+1, t, l
360	35.5	45.0	t, l, สะดุ้ง
480	35.0	44.5	t, l
720	35.0	44.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	35.16	45.59	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 3 ชื่อสัตว์ ม้าลาย กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 20/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.0	42.0	t, rolling, vocalization
2	35.5	43.0	f+2, vocalization, สะดุ้ง
3	36.0	41.5	f+2, vocalization
ค่าเฉลี่ย	35.5	42.16	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	36.0	41.5	f+2, t, l
30	36.5	42.5	f+2, t, l
45	37.0	42.0	f+1, t, l
60	37.5	42.5	f+3
90	37.0	42.0	f+3
120	36.5	42.5	f+3, vocalization
150	37.0	42.0	f+3
180	36.5	41.5	f+3
210	36.0	42.5	f+2, t, l
240	36.0	42.0	f+3
270	36.0	42.0	f+3
300	35.0	42.5	f+3
330	36.0	42.0	f+3
360	36.5	42.0	f+3, สะดุ้ง
480	35.0	40.0	f+3
720	34.5	41.5	t, l
ค่าเฉลี่ย	36.19	41.94	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 3 ชื่อสัตว์ ม้าลาย กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 29/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.5	42.0	f+2, t, vocalization
2	36.0	41.0	f+3
3	36.0	41.5	f+2, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.83	41.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	36.5	41.5	f+3, t, สะดุ้ง
30	36.5	42.0	f+3, t, l
45	36.5	43.0	f+1, t, l
60	36.5	42.0	f+3, t, l
90	36.0	42.5	f+3, t, l
120	36.5	41.5	f+3, t, l
150	36.5	41.5	f+2, t, l
180	37.0	42.0	f+1, t, l
210	37.0	42.0	f+1, t, l
240	36.5	42.5	f+1, t, l
270	36.5	42.0	f+3, t, l
300	35.5	41.5	f+3, t, l
330	36.0	42.5	f+3, t, l
360	36.5	43.0	t, l
480	34.0	42.0	t, l
720	34.5	43.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	36.16	42.16	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 3 ชื่อสัตว์ ม้าลาย กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 14/11/50 เพศ Mc น้ำหนัก 3 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.5	44.0	j, สะดุ้ง
2	34.0	43.5	j, สะดุ้ง
3	35.5	43.0	j, สะดุ้ง
ค่าเฉลี่ย	35.0	43.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.5	43.0	j, สะดุ้ง
30	35.5	43.0	f+1, l
45	35.5	45.0	f+2
60	35.5	45.0	f+2
90	35.5	45.0	f+2
120	35.5	41.0	f+2
150	36.5	42.0	f+2
180	36.5	44.5	f+2
210	37.0	46.0	f+1, t, l
240	35.5	41.5	f+3, t, l
270	37.0	44.0	f+1, t, l
300	36.5	44.0	f+1, t, l
330	36.0	40.0	f+3
360	36.5	44.0	f+2
480	34.5	41.5	f+3
720	35.0	42.5	f+3
ค่าเฉลี่ย	35.88	43.25	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 4 ชื่อสัตว์ มาตา กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 26/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	33.5	41.0	t, l, vocalization, rolling
2	34.5	42.0	t, vocalization, rolling
3	34.5	42.0	f+2, t, vocalization
ค่าเฉลี่ย	34.16	41.66	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.0	42.0	vocalization, f+2, t, l
30	35.5	41.5	f+2, vocalization
45	35.0	41.0	f+3, vocalization, ^a
60	35.5	42.0	vocalization, t, l
90	35.0	42.0	f+3, vocalization
120	34.0	42.0	f+3, vocalization, ^b
150	35.0	41.0	f+3, vocalization
180	34.0	41.0	f+2, vocalization, ^c
210	35.0	41.0	f+3, vocalization, สะดุ้ง
240	35.0	41.5	f+3, vocalization, สะดุ้ง
270	34.0	41.5	f+3, vocalization
300	34.5	41.5	f+3, vocalization
330	34.5	42.0	f+3, vocalization
360	34.5	41.5	f+3, vocalization
480	35.0	41.0	f+3, vocalization
720	34.5	42.0	f+3, vocalization
ค่าเฉลี่ย	34.75	41.53	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a grooming, ^b ยื่นเท้าหน้าขยับไปมา, ^c นอนเท้าหน้าขยับไปมา

แมวตัวที่ 4 ชื่อสัตว์ มาตา กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 23/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.0	42.0	t, l
2	34.0	42.5	t, l
3	35.0	43.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	34.33	42.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	36.0	43.0	f+1, t, l, ^a
30	36.0	43.0	f+3, t, l
45	35.5	44.5	f+1, t, l
60	34.0	43.0	f+3, t, l
90	35.0	43.5	f+1, t, l
120	35.5	43.5	f+1, t, l
150	35.0	43.0	f+1, t, l, ^b
180	36.0	42.5	t, vocalization, rolling, ^c
210	36.0	43.0	t, l
240	36.0	43.0	f+1, t, j
270	35.5	43.0	f+1, t, สะดุ้ง
300	36.0	43.0	t, l, vocalization
330	35.5	43.0	f+1, สะดุ้ง
360	36.0	43.0	t, l
480	35.0	42.5	t, l
720	35.0	42.5	t, l
ค่าเฉลี่ย	35.5	43.06	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a salivation, เลียปาก, nausea, ^b ยืนทำมือขยับไปมา, ^c นอนทำมือขยับไปมา

แมวตัวที่ 4 ชื่อสัตว์ มาตา กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 15/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature (^o ซ)	Pre-injection thermal threshold (^o ซ)	Responses
1	33.0	42.0	f+1, t, l
2	35.5	43.5	f+1, t, l
3	35.0	43.0	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	34.5	42.83	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature (^o ซ)	Thermal threshold (^o ซ)	Responses
15	33.5	43.0	f+1, t, l, vocalization
30	34.5	42.0	f+1, t, l, vocalization, ^a
45	36.0	44.0	f+1, t, l, vocalization
60	36.0	44.0	t, l, vocalization
90	34.0	44.0	f+1, t, l
120	34.5	44.5	t, l, สะดุ้ง, ^b
150	35.5	43.0	t, l
180	35.0	43.5	t, l, ^c
210	35.5	43.0	f+1, t, l, j
240	35.0	43.0	f+1, t, l
270	34.5	43.0	f+1, t, l
300	35.5	43.5	f+1, t, l, j
330	35.0	43.5	f+1, t, l, j
360	34.5	43.0	f+1, t, l
480	35.0	43.0	f+1, t, l
720	34.5	42.5	t, l, j
ค่าเฉลี่ย	34.90	43.28	

Responses : skin flicks (f) (f+1 < f+2 < f+3), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a pupil dilate, ^b นอนเอาหน้าก่ายไปมา, ^c grooming

แมวตัวที่ 5 ชื่อสัตว์ น้ำส้ม กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 21/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.5	40.0	f+3, t, l
2	35.0	40.5	f+3, t, l
3	35.0	40.5	f+3, t, l
ค่าเฉลี่ย	34.83	40.33	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35	41.0	t, l
30	35	41.0	t, l
45	35	41.0	t, l
60	36.5	40.5	f+3
90	35.5	39.5	f+3
120	36	40.5	f+3
150	36	41.0	f+3
180	35.5	40.5	f+3
210	36.5	42.0	f+3
240	36	42.0	f+3, vocalization
270	35	42.0	f+3
300	35.5	42.0	f+3
330	35	41.5	f+3
360	35	41.5	f+3, vocalization
480	35	41.0	f+3, vocalization
720	34	41.0	f+3
ค่าเฉลี่ย	35.41	41.125	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 5 ชื่อสัตว์ น้ำส้ม กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 6/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.5	42.0	f+1, rolling
2	36.0	42.0	f+1, rolling
3	36.5	42.0	f+1, rolling
ค่าเฉลี่ย	35.75	42.0	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	36.5	43.5	f+1, rolling
30	36.5	44.0	f+1, rolling
45	36	45.0	f+1, rolling, สะดุ้ง, ^a
60	36	45.0	f+1, rolling
90	36	46.0	f+1, rolling
120	36	45.5	f+1, rolling
150	36.5	47.0	t
180	36.5	45.0	t
210	37	45.0	f+3
240	36.5	44.0	f+1, rolling
270	37	45.0	f+3
300	34	43.5	f+3
330	35.5	44.0	f+3
360	33.5	42.0	f+1, t, สะดุ้ง
480	35.5	42.0	f+1, t
720	35.5	42.0	f+1, t
ค่าเฉลี่ย	35.91	44.28	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a pupil dilate

แมวตัวที่ 5 ชื่อสัตว์ น้ำส้ม กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 13/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.0	42.0	j, สะดุ้ง
2	36.0	41.5	f+2, สะดุ้ง
3	36.5	41.0	f+3, สะดุ้ง
ค่าเฉลี่ย	35.5	41.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35	44.5	f+2
30	37	47.0	t, ^a
45	37.5	45.0	f+2, t
60	37	46.5	f+2, t
90	37	47.0	f+2, t
120	37	47.5	f+2, t
150	36.5	47.5	f+1, t
180	36.5	46.5	t
210	37	45.5	f+3
240	36.5	46.5	f+2, สะดุ้ง, t
270	37	44.5	t
300	37	42.5	f+2, สะดุ้ง, t
330	36.5	45.5	f+2, t
360	36	44.0	f+3, t
480	36.5	43.0	t
720	35	43.0	t
ค่าเฉลี่ย	36.56	45.375	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a sedation

แมวตัวที่ 6 ชื่อสัตว์ มีดัดดี กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 26/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.5	41.5	f+3
2	35.0	42.0	f+2, t
3	35.0	41.0	f+2, t, l
ค่าเฉลี่ย	34.83	41.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	34.5	41.5	t, l
30	35.5	42.0	t, l
45	35.0	41.5	f+3, t, l
60	36.0	42.0	f+2, t, l
90	34.5	42.0	f+3, t, l
120	35.5	42.5	f+2, t, l
150	35.5	42.0	f+3, t, rolling
180	36.0	42.0	t, l
210	36.0	42.0	t, l
240	35.5	42.0	t, l
270	36.0	42.0	t
300	34.5	41.5	t
330	34.5	41.5	t
360	34.5	41.5	f+2, t, l
480	34.5	41.5	f+2, t, l
720	34.5	41.5	f+2, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.16	41.81	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 6 ชื่อสัตว์ มีดัดดี กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 14/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.0	42.0	t
2	35.0	41.5	t
3	35.5	41.5	t, l
ค่าเฉลี่ย	35.17	41.66	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.5	42.0	f+2, t, l
30	36.0	43.0	f+1, t, l
45	36.0	43.0	f+1, t, l
60	35.5	42.5	f+2, t, l
90	35.5	42.5	f+2, t
120	36.5	43.0	f+2, t
150	35.5	43.5	f+3, t
180	35.0	44.0	t
210	36.0	43.0	f+2, t
240	36.0	43.0	t
270	36.0	43.0	t
300	35.0	42.5	t
330	34.5	42.5	f+3, t
360	35.5	43.0	f+3, t
480	36.0	43.0	f+3, t
720	36.0	43.0	f+3, t
ค่าเฉลี่ย	35.67	42.91	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 6 ชื่อสัตว์ มัดดีดี กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 28/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.4 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.0	44.0	f+3, t, l
2	34.5	44.0	f+3, t, l
3	35.5	44.0	f+3, t, l
ค่าเฉลี่ย	34.67	44.0	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35.5	46.5	t, l, rolling
30	36.5	47.5	t, l, rolling, ^a
45	36.5	45.0	t, l
60	36.0	48.0	t, l
90	36.0	51.0	f+1, t, l
120	36.5	48.5	t, l
150	35.5	47.5	t, l
180	35.0	47.5	t, l
210	35.5	47.5	t, l, พลิ๊กตัว
240	36.0	48.5	t, l
270	36.0	47.5	t, l
300	36.5	49.0	t, l
330	36.0	44.0	t, l
360	34.5	44.5	t, l
480	35.5	44.0	t, l
720	35.5	43.5	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.81	46.875	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a pupil dilate

แมวตัวที่ 7 ชื่อสัตว์ มอมแมม กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 28/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 4.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	34.5	42.5	f+3, t, l, vocalization
2	35.5	42.5	f+2, t, l, vocalization
3	35.5	42.5	f+2, t, l, vocalization
ค่าเฉลี่ย	35.17	42.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.5	42.5	f+3, t, l, vocalization
30	35.5	43.0	f+3, t, l
45	36.0	42.5	f+3, t, l
60	35.5	43.0	f+3, t, l
90	35.0	42.0	f+3, t, l
120	35.0	42.5	f+3, t, l
150	35.0	43.0	f+2, t, l
180	35.0	43.0	f+3
210	35.0	43.0	f+3
240	35.0	43.0	f+3, t, l
270	35.0	42.5	f+3
300	35.0	43.0	f+3
330	35.0	43.0	f+3
360	35.0	43.0	f+3
480	35.0	43.0	f+3
720	34.5	42.5	t, l
ค่าเฉลี่ย	35.13	42.78	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 7 ชื่อสัตว์ มอมแมม กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 16/11/50 เพศ Fs น้ำหนัก 4.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	35.0	44.0	f+1, t, l
2	35.0	43.5	t, l, ^a
3	35.0	43.5	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.0	43.66	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	36.0	44.0	f+2, t, l
30	36.5	45.0	f+2, t, l, ^b
45	36.5	44.5	f+1, t, l
60	35.5	44.5	f+2, t, l
90	36.0	44.5	f+1, t, l
120	36.0	45.5	f+1, t, l
150	36.0	47.5	f+1, t, l
180	36.0	46.0	f+1, t, l
210	36.0	46.0	f+1, t, l
240	36.0	45.0	f+2, t, l
270	36.0	45.5	f+1, t, l
300	35.5	43.0	f+1, t, l
330	35.0	44.0	f+1, t, l
360	35.0	43.5	f+1, t, l
480	35.0	43.0	t, l
720	33.5	43.0	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.66	44.66	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a เดินไปมาจนสายพัน, ^b นิ่งเฉยมองฝา, sedation

แมวตัวที่ 7 ชื่อสัตว์ มอมแมม กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 14/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 4.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	34.5	42.5	f+3, t, l
2	35.5	42.0	f+2, t, l
3	35.5	42.5	f+3, t, l
ค่าเฉลี่ย	35.17	42.33	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	35.5	42.5	t, l
30	37.0	43.5	f+2, t, l, ^a
45	37.0	43.5	f+2, t, l
60	35.5	42.5	f+2, t, l
90	36.5	43.5	t, l
120	36.0	43.5	t, l
150	36.0	43.5	f+1, t, l
180	36.5	44.0	f+1, t, l
210	37.0	43.5	f+1, t, l
240	37.0	43.5	f+1, t, l
270	36.0	43.5	f+1, t, l
300	37.0	43.5	f+1, t, l
330	36.5	43.0	f+1, t, l
360	35.0	43.0	f+1, t, l
480	35.0	43.0	f+1, t, l
720	35.0	43.0	f+1, t, l
ค่าเฉลี่ย	36.16	43.28	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a pupil dilate

แมวตัวที่ 8 ชื่อสัตว์ ซี กลุ่มทดลอง Saline วันที่ทดลอง 6/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	34.0	42.0	t, l
2	35.0	41.5	t, l
3	35.0	41.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	34.67	41.5	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.5	42.0	t
30	36.0	42.0	f+1, t
45	35.0	41.5	f+1, t, vocalization
60	35.0	41.5	f+1, t, l
90	35.0	42.5	t
120	35.0	42.0	f+3, t, vocalization
150	35.0	42.0	t, l, vocalization
180	35.0	41.5	t, l
210	33.5	42.0	t, l
240	35.0	42.0	t, l
270	35.0	42.0	t, l
300	34.5	41.0	f+1, t, l
330	35.0	42.5	f+2, t
360	35.5	42.0	f+2, t
480	34.5	42.0	f+2, t
720	34.5	42.0	f+2, t
ค่าเฉลี่ย	34.93	41.91	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

แมวตัวที่ 8 ชื่อสัตว์ชื่อ กลุ่มทดลอง Morphine วันที่ทดลอง 21/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
1	34.0	42.0	t
2	34.0	41.0	f+2, t
3	34.0	41.0	f+2, t
ค่าเฉลี่ย	34.0	41.33	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{C}$)	Responses
15	35.0	42.0	t, vocalization, l, ^a
30	35.5	42.5	f+2, t, l, ^b
45	35.5	42.0	t, l
60	35.5	41.5	t, l, ^c
90	35.5	42.5	t, l
120	36.0	42.5	t, l, ^d
150	35.5	42.5	f+2, t, l
180	36.0	43.0	f+2, t, l
210	36.0	42.0	t, l
240	36.5	42.0	f+2
270	36.0	42.0	f+2
300	35.5	42.5	t, l
330	35.0	43.0	f+2, t, l
360	36.0	43.5	t, l
480	36.5	43.0	t, l
720	36.5	42.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	35.78	42.41	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

Behavior : ^a เลียปาก, nausea, vomiting, ^b pupil dilate, ^c เล่นทราย, ^d โดดตัวกับกรง

แมวตัวที่ 8 ชื่อสัตว์ ชื่อ กลุ่มทดลอง Tramadol วันที่ทดลอง 13/12/50 เพศ Fs น้ำหนัก 3.2 kg.

ครั้งที่	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Pre-injection thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
1	33.5	41.5	t
2	33.5	42.0	t, vocalization
3	33.5	42.0	t, l
ค่าเฉลี่ย	33.5	41.83	

เวลาภายหลังให้ยา (นาที)	Skin temperature ($^{\circ}\text{ซ}$)	Thermal threshold ($^{\circ}\text{ซ}$)	Responses
15	34.5	43.0	t, l
30	35.5	43.0	t, l
45	35.5	42.0	t, vocalization
60	36.0	42.0	t, l
90	34.5	42.5	t, j
120	35.5	42.0	t
150	35.5	43.5	t
180	35.0	42.0	t
210	35.5	42.5	t
240	35.5	42.0	t
270	35.0	42.0	t
300	35.0	42.5	t
330	36.0	42.5	t
360	34.0	41.5	t
480	34.5	42.0	t
720	34.5	42.0	t, l, rolling
ค่าเฉลี่ย	35.13	42.31	

Responses : skin flicks (f) ($f+1 < f+2 < f+3$), turning & looking at the probe (t), lick (l),
jumping forwards (j)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวเสาวณีย์ จิวลวัฒน์ เกิดเมื่อวันที่ 2 พฤศจิกายน พ.ศ. 2524 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี สัตวแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2548 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาศัลยศาสตร์ทางสัตวแพทย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ พ.ศ. 2549



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย