

DRUGS FOR VETERINARY OSTEOARTHRITIS

ยารักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์

กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์
Korakot Nganvongpanit

คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ยารักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์

— — —

DRUGS FOR
VETERINARY
OSTEOARTHRITIS

กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์
Korakot Nganvongpanit

— — —

มิถุนายน 2559

ยารักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์

DRUGS FOR VETERINARY OSTEOARTHRITIS

ISBN: 978-616-398-073-1

ผู้แต่ง: กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์

เจ้าของและผู้จัดพิมพ์: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศูนย์บริหารงานวิจัย สำนักงานมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทรศัพท์: 0 5394 3603-4

โทรสาร: 0 5394 3600

<http://cmupress.cmu.ac.th>

E-mail: cmupress.th@gmail.com

พิมพ์ครั้งแรก: กันยายน 2557

พิมพ์ครั้งที่ 2: มิถุนายน 2559

ราคา: 550 บาท

ข้อมูลทางบรรณานุกรม

ยารักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์-- พิมพ์ครั้งที่ 2.-- เชียงใหม่ :
สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ศูนย์บริหารงานวิจัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,
2559.

348 หน้า.

1. ข้อเสื่อม. I. ชื่อเรื่อง.

616.7223

ISBN 978-616-398-073-1

ออกแบบและพิมพ์: เอส ที ทู ดีไซน์

©สงวนลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 ห้ามลอกเลียนแบบ ทำซ้ำ ดัดแปลง ส่วนหนึ่งส่วนใดของตำราเล่มนี้
รวมทั้งการจัดเก็บถ่ายถอดไม่ว่ารูปแบบหรือวิธีการใด ๆ ด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์
การถ่ายภาพ การบันทึกหรือวิธีการอื่นใดโดยไม่ได้รับอนุญาต

กรณีต้องการสั่งซื้อเป็นจำนวนมาก กรุณาติดต่อ สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทรศัพท์: 0 5394 3605 โทรสาร: 0 5394 3600

<http://cmupress.cmu.ac.th>, E-mail: cmupress.th@gmail.com



“แต่ ครอบครัวอันเป็นที่รัก
และ
สัตว์ทั้งหลายที่ข้าพเจ้าได้ใช้
ศึกษาหาความรู้ตลอดมา”

— — —

คำนิยม

เมื่อกล่าวถึงโรคข้อเสื่อม ทุกคนจะคิดถึงโรคที่เป็นผลจากการที่ข้อถูกทำลาย รักษาไม่หาย และเมื่อข้อเสื่อมหรือถูกทำลายมาก ท้ายที่สุดต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไขหรือผ่าตัดเปลี่ยนข้อ โรคข้อเสื่อมนี้สามารถพบได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์

หนังสือรักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์เล่มนี้ ผู้นิพนธ์ ได้ทำการทบทวนวารสารงานวิจัยต่าง ๆ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากสารบัญเรื่องหนังสือเล่มนี้แล้ว จะเห็นว่าครอบคลุมพื้นฐานการเกิดโรคข้อเสื่อม แนวทางการรักษา และยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม โดยเน้นที่ยาปกป้องกระดูกอ่อนเป็นหลัก เป็นหนังสือที่มีรายละเอียดสมบูรณ์ มีตาราง แผนภูมิ และภาพประกอบ ทำให้ผู้อ่านสามารถทำความเข้าใจได้โดยไม่ยากนัก

ผู้นิพนธ์, รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์, เป็นอาจารย์ผู้มีความเชี่ยวชาญเรื่องโรคข้อเสื่อมในสัตว์ มีผลงานทางวิชาการมากมาย จึงเป็นหลักประกันคุณภาพของหนังสือเล่มนี้ นอกจากนี้ยังได้ทำการสอดแทรกประสบการณ์จากงานวิจัยของตนเองเข้าไปในหนังสือเล่มนี้ด้วย จึงทำให้หนังสือเล่มนี้มีความสมบูรณ์ เหมาะกับผู้ต้องการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์อย่างแท้จริง

คำนำพิมพ์ครั้งที่ 1

โรคข้อเสื่อมจัดเป็นโรคข้อที่พบได้มากทั้งในมนุษย์และสัตว์ หลักที่สำคัญในการรักษาประกอบด้วยการจัดการที่เหมาะสมระหว่างการใช้ยาเพื่อรักษาและการกายภาพบำบัด สำหรับการรักษาโดยการผ่าตัดจะพิจารณาต่อเมื่อโรคมีความรุนแรงมากจนไม่สามารถรักษาทางอายุรกรรมได้ การใช้ยาต่างๆ เพื่อควบคุมความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมจัดว่ามีความสำคัญมาก ยากลุ่มหนึ่งที่นิยมใช้คือ ยาปกป้องกระดูกอ่อน ซึ่งมีชื่อเรียกอื่นๆ เช่น ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้า หรือยาปรับเปลี่ยนโครงสร้าง โดยหนังสือเรื่อง ยารักษาโรคข้อเสื่อมทางสัตวแพทย์ เล่มนี้ เขียนเพื่อให้ผู้อ่านได้รู้จักยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์รวมทั้งมีการอธิบายผลของยาในมนุษย์ร่วมด้วย เนื่องจากองค์ความรู้ของยารักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์และมนุษย์มีความใกล้เคียงและคล้ายคลึงกันเป็นอย่างมาก ดังนั้นข้าพเจ้าจึงไม่จำกัดขอบเขตของความรู้เฉพาะในสัตว์เท่านั้น แต่ข้าพเจ้าเลือกเติมเต็มเนื้อหา คุณค่าทางวิชาการโดยมีผลการศึกษาในมนุษย์ร่วมด้วย โดยที่เนื้อหาในหนังสือมุ่งเน้นในยาที่มีคุณสมบัติในการปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ โดยกล่าวถึงเฉพาะบทบาทของยาในการทำหน้าที่ลดกระบวนการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อที่เกิดในโรคข้อเสื่อม นอกจากนั้นยังได้กล่าวถึงยาบางกลุ่มที่ไม่แนะนำให้ใช้ในโรคข้อเสื่อม โดยหวังว่าผู้อ่านจะมีความรู้ความเข้าใจยาปกป้องกระดูกอ่อน และสามารถพิจารณาเลือกใช้ได้ถูกต้อง เหมาะสม

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ คณะผู้ร่วมวิจัย ประกอบด้วยคณาจารย์ นักศึกษา และนายสัตวแพทย์ทุกท่านที่มีส่วนช่วยผลักดัน ให้งานวิจัยในแต่ละเรื่องสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี จนสามารถนำมาใช้ประกอบในการเขียนหนังสือเล่มนี้ ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู หน่วยโรคข้อและรุมตีสซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ช่วยอ่านหนังสือพร้อมให้คำแนะนำในการเขียน รวมทั้งให้ความกรุณาเขียนคำนิยมของหนังสือเล่มนี้ ขอขอบพระคุณสำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ความกรุณาส่งตรวจประเมินคุณภาพหนังสือกับผู้ทรงคุณวุฒิของสำนักพิมพ์ แม้ข้าพเจ้ายึดหลักในการเขียนหนังสือภาษาไทยที่ดีคือ การใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ทั้งในลักษณะคำแปลจากภาษาอังกฤษ และคำยืมเมื่อคำนั้นไม่มีการกำหนดคำแปล โดยอ้างอิงจากราชบัณฑิตยสถาน แต่มีบางคำที่การใช้คำแปลหรือคำยืม ทำให้ผู้อ่านไม่เข้าใจ ข้าพเจ้าจึงจำเป็นต้องเขียนเป็นภาษาอังกฤษเช่นเดิม เพื่อให้มีความสมบูรณ์ของเนื้อหาวิชาการ นอกจากนั้นข้าพเจ้ายังได้จัดทำบัญชีคำย่อไว้ตอนท้าย เนื่องจากมีคำย่อค่อนข้างมาก

ขอคุณความดีและบุญกุศลที่พึงเกิดจากหนังสือเล่มนี้ จะมีแต่ผู้มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือ ผู้ใช้หนังสือ และผู้เกี่ยวข้องทุกท่าน รวมถึงสัตว์ทดลองและสัตว์ป่วยทั้งหลายที่มีส่วนให้หนังสือเล่มนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงด้วยดี และ สุดท้ายนี้หากมีข้อผิดพลาดเกิดขึ้นกับส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้ ข้าพเจ้ายินดีน้อมรับคำแนะนำจากผู้แนะนำทุกท่าน และพร้อมจะนำมาปรับปรุงให้หนังสือมีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้นและหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะมีประโยชน์แก่ผู้อ่านทุกท่านตามแต่สมควร

รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์

กันยายน พ.ศ.2557

คำนำพิมพ์ครั้งที่ 2

หลังจากที่หนังสือเล่มนี้พิมพ์ครั้งแรกเมื่อกันยายน พ.ศ.2557 จนถึงปัจจุบัน มิถุนายน พ.ศ.2559 เพียงเวลาไม่ถึง 2 ปี หนังสือเล่มนี้ก็หมดแล้ว ข้าพเจ้าต้องขอขอบคุณทุกท่านที่ให้ความสนใจหนังสือเล่มนี้ในการพิมพ์ครั้งที่ 2 ข้าพเจ้าได้ขอให้ทางสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ช่วยพิจารณาจัดพิมพ์และจำหน่าย โดยได้มีการปรับปรุงความถูกต้องและเพิ่มเติมเนื้อหาเพิ่มอีก จากงานวิจัยของผู้อื่นและของข้าพเจ้าเองที่มีการตีพิมพ์เพิ่มขึ้นในช่วงที่ผ่านมา หวังว่าหนังสือเล่มนี้จะมีประโยชน์แก่ผู้สนใจ

รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์
มิถุนายน พ.ศ.2559

กิตติกรรมประกาศ

องค์ความรู้ทางด้านโรคข้อเสื่อม โดยเฉพาะการรักษาโรคข้อเสื่อม ของข้าพเจ้าจะไม่สามารถเกิดขึ้นได้หากไม่มีอาจารย์ 2 ท่านนี้ รองศาสตราจารย์ ดร. ศิริวรรณ องค์ไชย และ รองศาสตราจารย์ ดร.ปรัชญา คงทวีเลิศ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อาจารย์ทั้ง 2 ท่านได้ให้โอกาสข้าพเจ้าได้เริ่มทำงานวิจัยด้านนี้เมื่อครั้งข้าพเจ้ายังเป็นนักศึกษาสัตวแพทย์ชั้นปี 6 และตลอดมาตั้งแต่เริ่มทำงานในตำแหน่งอาจารย์จนถึงปัจจุบัน อีกทั้งอาจารย์ทั้ง 2 ท่าน ยังคอยให้คำแนะนำ ปรึกษา และให้ความช่วยเหลืออย่างดีมาโดยตลอด ทั้งในด้านการทำวิจัย และการทำงานในฐานะอาจารย์ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ช่วยเหลือให้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับหนังสือเล่มนี้สำเร็จลงได้ และคอยให้คำแนะนำต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ตลอดมา อาจารย์สังกัดมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประกอบด้วย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สิริวิทย์ ชมเดช ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ รองศาสตราจารย์ ดร.ศุภมิตร เมฆฉาย ภาควิชาสัตวศาสตร์และสัตว์น้ำ คณะเกษตรศาสตร์ อาจารย์ ดร.พิรพพรรณ โพธิาเจริญ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ อาจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. นิยดา ทิตาราม ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.ปริยานาถ วงศ์จันทร์ ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ นอกจากนี้ยังมีอาจารย์สังกัดมหาวิทยาลัยอื่น ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.กัมปนาท สุนทรวีภาต ภาควิชาสัตวศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.มนชนก วิจารณ์ ภาควิชาเวชศาสตร์คลินิกสัตว์เลี้ยง คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ และขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่มีได้เอื้อนามมากไว้ ณ ที่นี้ นอกจากนี้ขอขอบคุณลูกศิษย์ที่น่ารักทุกท่านที่ช่วยเป็นกำลังสำคัญในการศึกษาวิจัยโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ดร.บัณฑิตา เสียงดี ดร.วารณี ประดิษฐ์ และดร.กิตติศักดิ์ พุทธชาด

ข้าพเจ้าขอขอบคุณเจ้าของสุนัขและแมวทุกท่านที่มีส่วนให้ความช่วยเหลืองานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคข้อเสื่อมของข้าพเจ้าสำเร็จลงได้ด้วยดี ขอขอบคุณบริษัทยาทุกบริษัทที่ให้การช่วยเหลือและสนับสนุนงานวิจัยต่างๆ ของข้าพเจ้าทั้งที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับสินค้าของบริษัท รวมทั้งพาข้าพเจ้าไปบรรยายในโอกาสต่าง ๆ ทำให้ได้มีโอกาสแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์กับสัตวแพทย์ท่านอื่น ขอขอบคุณสัตวแพทย์ทุกท่านที่คอยซักถามข้อข้องใจการรักษาโรคข้อเสื่อมเหล่านี้ทำให้ข้าพเจ้าต้องศึกษาค้นคว้า เพื่อหาคำตอบตลอดเวลา

และท้ายสุดนี้ข้าพเจ้าขอขอบคุณบิดา มารดา น้องสาว และภรรยา ที่เป็นกำลังใจให้แก่ข้าพเจ้าตลอดเวลาที่ทำงาน

สารบัญ

01	บทนำ (Introduction)	1
----	---------------------	---

02	โครงสร้างข้อ (Anatomy of Joint)	13
----	---------------------------------	----

1. ข้อที่สามารถเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ (Diarthrodial หรือ synovial joint)	14
2. กระดูกอ่อนผิวข้อ (Articular cartilage)	17
2.1 เซลล์กระดูกอ่อน (Cartilage cells)	22
2.2 เนื้อกระดูกอ่อน (Cartilage matrix)	24
2.2.1 คอลลาเจน (Collagen)	25
2.2.2 โปรตีโอไกลแคน (Proteoglycan)	25
2.2.3 ไกลโคโปรตีน (Glycoprotein)	25
2.2.4 น้ำ (Water)	26
2.3 ความเป็นกรด-ด่างของกระดูกอ่อน (pH of cartilage)	27
3. น้ำไขข้อ (Synovial fluid)	27
4. ถุงหุ้มข้อ (Joint capsule) และเยื่อข้อ (Synovial membrane)	29
5. หลอดเลือด (Vessel) และเส้นประสาท (Nerve)	31
6. สรุป (Conclusion)	31
เอกสารอ้างอิง (References)	32

03	ชีวโมเลกุลในโรคข้อเสื่อม (Biomolecules in Osteoarthritis)	37
----	---	----

1. ไซโตไคน์ (Cytokines)	38
2. วิธีการส่งสัญญาณ (Signaling pathway)	40
2.1 Nuclear factor kappa B	41
2.2 Hypoxia-inducible factor	41

สารบัญ

2.3 Runt-related transcription factor 2	42
2.4 Wnt/ β -catenin	42
2.5 Indian hedgehog	42
2.6 Epithelial-specific ETS factor	42
3. ไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide)	43
4. เอนไซม์ (Enzyme)	45
4.1 เอนไซม์ในกลุ่มเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส (Matrix metalloproteinase enzyme)	47
4.2 เอนไซม์ในกลุ่มแอกกรีแคนเนส (Agrecanase)	47
4.3 เอนไซม์ในกลุ่มโปรตีนเนส (Protenase)	48
5. ชีวเคมีของข้อเสื่อม (Biochemistry of osteoarthritis)	49
6. สรุป (Conclusion)	50
เอกสารอ้างอิง (References)	51

04 โพลีซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคน (Polysulfate Glycosaminoglycan) 59

1. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม (Effect of drug on cartilage in osteoarthritis)	60
2. ผลการศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	61
2.1 การศึกษาในม้า (Horse study)	61
2.2 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	62
2.3 การศึกษาในกระต่าย (Rabbit study)	64
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	65
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	65
5. สรุป (Conclusion)	66
เอกสารอ้างอิง (References)	67

สารบัญ

05 เพนโตซานโพลีซัลเฟต (Pentosan Polysulfate) 71

1. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม	72
(Effect of drug on cartilage in osteoarthritis)	
2. ผลการศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	74
2.1 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	74
2.2 การศึกษาในกระต่าย (Rabbit study)	75
2.3 การศึกษาในม้า (Horse study)	75
2.4 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	77
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	79
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	79
5. สรุป (Conclusion)	80
เอกสารอ้างอิง (References)	81

06 กลูโคซามีน (Glucosamine) 85

1. กลูโคซามีนซัลเฟตและกลูโคซามีนไฮโดรคลอไรด์	86
(Glucosamine sulfate and glucosamine hydrochloride)	
2. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม	88
(Effect of drug on cartilage in osteoarthritis)	
3. ผลการศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	92
3.1 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	92
3.2 การศึกษาในม้า (Horse study)	94
3.3 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	95
3.4 การศึกษาในสัตว์ทดลองขนาดเล็ก (Small animal laboratory study)	97
4. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	102
5. ผลข้างเคียง (Side effect)	103

สารบัญ

6. การใช้กลูโคซามีนร่วมกับคอนดรอยตินซัลเฟต (Glucosamine combine with chondroitin sulfate)	105
7. กลูโคซามีนและเบาหวาน (Glucosamine and diabetes mellitus)	107
8. สรุป (Conclusion)	109
เอกสารอ้างอิง (References)	110

07 คอนดรอยตินซัลเฟต (Chondroitin Sulfate) 119

1. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม (Effect of drug on cartilage in osteoarthritis)	122
1.1 การยับยั้งการตายแบบตั้งโปรแกรม (Anti-apoptotic effect)	123
1.2 การยับยั้งการสลายกระดูก (Anti-catabolic effect)	124
1.3 การต้านกระบวนการอักเสบ (Anti-inflammation effect)	125
1.4 การต้านกระบวนการออกซิเดชัน (Anti-oxidation effect)	125
1.5 การเปลี่ยนแปลงชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อน (Subchondral bone alteration effect)	125
2. การศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (In vitro study)	126
2.1 สัตว์ทดลองขนาดเล็ก (Small animal laboratory study)	126
2.2 การศึกษาในม้า (Horse study)	128
2.3 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	129
2.4 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	131
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	132
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	134
5. สรุป (Conclusion)	135
เอกสารอ้างอิง (References)	136

สารบัญ

08 เตตราไซคลิน (Tetracycline) 145

1. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม	146
(Effect of drug on cartilage in osteoarthritis)	
2. การศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	148
2.1 การศึกษาในสัตว์ทดลองขนาดเล็ก (Small laboratory animal study)	148
2.2 การศึกษาในม้า (Horse study)	149
2.3 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	150
2.4 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	152
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	153
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	154
5. สรุป (Conclusion)	155
เอกสารอ้างอิง (References)	156

09 ไดอะเซอรีน (Diacerein) 161

1. ผลของยาต่อกระดูกอ่อนภาวะข้อเสื่อม	163
(Effect of drug on osteoarthritis cartilage)	
1.1 การยับยั้งการสลายกระดูก (Anti-catabolic effect)	163
1.2 คุณสมบัติต้านกระบวนการอักเสบ (Anti-inflammation effect)	166
1.3 ผลที่มีต่อชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อน (Effect on subchondral bone)	168
2. การศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	168
2.1 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	168
2.2 การศึกษาในสุนัข (Dog study)	171
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	175
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	178
5. สรุป (Conclusion)	181
เอกสารอ้างอิง (References)	182

สารบัญ

10 ไสยาลูโรแนน (Hyaluronan) 187

1. กลไกการทำงาน (Mechanism of action)	189
2. ผลการศึกษาในระดับคลินิก (Clinical study)	191
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	195
4. การใช้เพื่อป้องกันโรคข้อเสื่อม (Prevent osteoarthritis purpose)	201
5. ผลข้างเคียง (Side effect)	204
6. สรุป (Conclusion)	205
เอกสารอ้างอิง (References)	206

11 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammation) 213

1. ผลทางบวกของยาต่อกระดูกอ่อนผิวข้อ (Positive effect on articular cartilage)	215
1.1 การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ (In vitro cell culture study)	216
1.2 การศึกษาในสัตว์ (Animal study)	218
1.3 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	221
2. ผลทางลบของยาที่มีต่อกระดูกอ่อนผิวข้อ (Negative effect on articular cartilage)	221
2.1 การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ (In vitro cell culture study)	221
2.2 การศึกษาในสัตว์ทดลอง (Laboratory animal study)	224
2.3 การศึกษาในมนุษย์ (Human study)	224
3. สรุป (Conclusion)	225
เอกสารอ้างอิง (References)	226

สารบัญ

12 โอเมกา-3 (Omega-3) 231

1. น้ำมันปลาและน้ำมันตับปลา (fish oil and fish liver oil)	232
2. ผลของกรดไขมันโอเมกา-3 ในโรคข้อเสื่อม (Effect of omega-3 in osteoarthritis)	233
3. ขนาดและการบริหารยา (Dose and administration)	238
4. ผลข้างเคียง (Side effect)	239
5. หอยแมลงภู่นิวซีแลนด์ (Green-lipped mussel)	239
6. สรุป (Conclusion)	244
เอกสารอ้างอิง (References)	245

13 สมุนไพร (Herbs) 249

1. สมุนไพรสำหรับโรคข้อเสื่อม (Herbs for osteoarthritis)	250
2. ขมิ้นชัน (Turmeric)	251
3. ขิง (Ginger)	253
4. พลู่ (Betel)	254
5. มะรุม (Moringa)	256
6. งา (Sesame)	257
7. สับปะรด (Pineapple)	258
8. ทุเรียน (Durian)	265
9. ลูกใต้ใบ (Seed under leaf)	269
10. สรุป (Conclusion)	271
เอกสารอ้างอิง (References)	272

สารบัญ

14 พลาสมาอุดมเกล็ดเลือด (Platelet Rich Plasma) 281

1. การเตรียมพลาสมาอุดมเกล็ดเลือด (Platelet rich plasma preparation)	282
2. ผลทางบวกการใช้พลาสมาอุดมเกล็ดเลือดในโรคข้อเสื่อม (Positive effect of platelet rich plasma in osteoarthritis)	283
2.1 การศึกษาในห้องปฏิบัติการ (<i>In vitro</i> study)	283
2.2 การศึกษาในร่างกายสิ่งมีชีวิต (<i>In vivo</i> study)	285
2.3 การศึกษาในระดับคลินิก (Clinical study)	288
3. ผลทางลบการใช้พลาสมาอุดมเกล็ดเลือดในโรคข้อเสื่อม (Negative effect of platelet rich plasma in osteoarthritis)	290
4. ข้อควรระวัง (Caution)	290
5. สรุป (Conclusion)	291
เอกสารอ้างอิง (References)	292

15 ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในโรคข้อเสื่อม (Avoiding Drugs for Osteoarthritis) 295

1. ยากลุ่มสเตียรอยด์ (Steroids)	296
2. ยาชา (Local anesthetic drug)	300
3. ยาต้านจุลชีพ (Antibiotics)	303
4. ค่าความเป็นกรด-ด่างของยา (Drug pH)	305
5. สรุป (Conclusion)	305
เอกสารอ้างอิง (References)	306

คำย่อ (Abbreviation)	310
----------------------	-----

ดรรชนี (Index)	313
----------------	-----

ผลงานวิชาการผู้เขียนใช้ประกอบการเขียนหนังสือ	322
--	-----

สารบัญภาพ

รูปที่ 1-1	ปัจจัยที่มีผลต่อการเสื่อมสลายกระดูกอ่อนผิวข้อ	3
รูปที่ 1-2	การควบคุมภาวะธำรงดุลของข้อ	4
รูปที่ 1-3	สารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง	4
รูปที่ 1-4	การรักษาโรคข้อเสื่อมแบบองค์รวม	5
รูปที่ 1-5	การรักษาโรคข้อเสื่อมอาศัยการจัดการ	6
รูปที่ 1-6	ชื่อเรียกกลุ่มยารักษากระดูกอ่อนผิวข้อ	6
รูปที่ 2-1	โครงสร้างของข้อ	15
รูปที่ 2-2	ข้อที่เคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ	15
รูปที่ 2-3	ลักษณะของกระดูกอ่อนผิวข้อปกติ	18
รูปที่ 2-4	กระดูกอ่อนผิวข้อเมื่อย้อมด้วยสีฮาฟานิน-โอ	20
รูปที่ 2-5	องค์ประกอบของกระดูกอ่อนผิวข้อ	21
รูปที่ 2-6	การกระจายแรงกดบนกระดูกอ่อนผิวข้อ	24
รูปที่ 2-7	เปรียบเทียบน้ำไขข้อปกติ และน้ำไขข้อจากข้อเสื่อม	28
รูปที่ 2-8	โครงสร้างของเยื่อข้อ	30
รูปที่ 3-1	สารกระตุ้นการอักเสบ	39
รูปที่ 4-1	โครงสร้างโมเลกุลของโพลีซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคน	60
รูปที่ 4-2	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงเส้นรอบวงข้อเข่าในสุนัข	63
รูปที่ 4-3	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับคอยโตรอยตินซัลเฟต	64
รูปที่ 4-4	โครงสร้างโมเลกุลของเฮปาริน	66
รูปที่ 5-1	โครงสร้างโมเลกุลของเพนโตซานโพลีซัลเฟต	72
รูปที่ 5-2	ตำแหน่งที่เพนโตซานโพลีซัลเฟตสามารถไปยับยั้งได้ในโรคข้อเสื่อม	73
รูปที่ 5-3	ผลของเพนโตซานโพลีซัลเฟต	74
รูปที่ 5-4	การเปลี่ยนแปลงที่ระยะเวลาต่างๆ ในมนุษย์กลุ่มที่ฉีดโซเดียมเพนโตซานโพลีซัลเฟต	76
รูปที่ 5-5	คะแนนอาการปวด	77
รูปที่ 5-6	การเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการขาอะเพลก เปรียบเทียบกับ คาร์โปรเฟนกับ โซเดียมเพนโตซานโพลีซัลเฟต	78
รูปที่ 6-1	กระบวนการสร้างกลูโคซามีนและสารอื่น	88
รูปที่ 6-2	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงไฮยาลูโรแนน	89

สารบัญภาพ

รูปที่ 6-3	เปรียบเทียบคะแนนอาการปวดกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน	94
รูปที่ 6-4	แสดงความถี่ในการฉีดยาเข้าข้อ	95
รูปที่ 6-5	อาการชากระดูก และระดับคอนดรอยตินซัลเฟตในน้ำไขข้อ ในสุนัขที่ได้รับยากลูโคซามีนและคอนดรอยติน	96
รูปที่ 6-6	คะแนนมหกายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อกระดูก	99
รูปที่ 6-7	ปริมาณไกลโคซามีนโนไกลแคนและคอลลาเจนชนิดที่ 2 ในกระดูกอ่อนผิวข้อกระดูก	100
รูปที่ 6-8	เปรียบเทียบประสิทธิภาพของกลูโคซามีนซัลเฟตร่วมกับคอนดรอยตินซัลเฟต	106
รูปที่ 7-1	โครงสร้างโมเลกุลของคอนดรอยตินซัลเฟต	120
รูปที่ 7-2	ตำแหน่งของคอนดรอยตินซัลเฟต ที่มีผลต่อเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อ	124
รูปที่ 7-3	ระดับทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา ในซีรัมหนู	127
รูปที่ 7-4	องศาข้อที่เปลี่ยนแปลงในขณะก้าววิ่ง	129
รูปที่ 7-5	ค่าเฉลี่ย อาการชากระดูก การเคลื่อนไหวของข้อ อาการเจ็บเมื่อคลำตรวจ การลงน้ำหนัก และอาการโดยรวม กลุ่มที่ได้รับยาดีออกซีไซคลิน	130
รูปที่ 7-6	การเปลี่ยนแปลงของ ระดับคอนดรอยตินซัลเฟต กลุ่มที่ได้รับยาดีออกซีไซคลิน	131
รูปที่ 7-7	กระบวนการต่าง ๆ เพื่อสร้างเป็นคอนดรอยติน	135
รูปที่ 8-1	คะแนนการลงน้ำหนักของขาหลังซ้ายข้างที่เหนียวน่าให้เกิดโรคข้อเสื่อม	149
รูปที่ 8-2	การเปลี่ยนแปลงระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพในสุนัขที่ได้รับดีออกซีไซคลิน	151
รูปที่ 9-1	ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการเสื่อมสลายของเนื้อกระดูกอ่อนผิวข้อ	162
รูปที่ 9-2	โครงสร้างโมเลกุลของโดอะเซอร์อินและโรน	163
รูปที่ 9-3	การกระตุ้นการสร้างสารในข้อโดยยาโดอะเซอร์อิน	165
รูปที่ 9-4	ตำแหน่งที่โดอะเซอร์อินหรือโรนไปออกฤทธิ์ยับยั้งหรือขัดขวาง	165
รูปที่ 9-5	ตำแหน่งที่โดอะเซอร์อินไปยับยั้งในขั้นตอนกระบวนการอักเสบ	167
รูปที่ 9-6	ประสิทธิภาพของไฟร็อกซิแคมและโดอะเซอร์อินในการลดปวด	169
รูปที่ 9-7	เปรียบเทียบระดับยาในพลาสมา	177
รูปที่ 9-8	สีของปัสสาวะที่เปลี่ยนไปในสุนัข	180
รูปที่ 10-1	โครงสร้างโมเลกุลของไฮยาลูโรแนน	188
รูปที่ 10-2	ระดับคอนดรอยตินซัลเฟตอทิโอ 3B3 อิทิโอ WF6 และ ไฮยาลูโรแนน	189
รูปที่ 10-3	คุณสมบัติที่สำคัญของไฮยาลูโรแนน	190

สารบัญภาพ

รูปที่ 10-4	กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงคะแนนความปวด	192
รูปที่ 10-5	เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาด้วยว่าไฮยาโลโรแนนกับการได้รับยาหลอกที่เป็นนอมัลชาไรด์	193
รูปที่ 10-6	พันธุรูปด็อกที่ได้รับการฉีดไฮยาโลโรแนนเข้าช่องว่างข้อ	196
รูปที่ 10-7	ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของคะแนนอาการขาอะเพลกของสุนัข	198
รูปที่ 10-8	คะแนนอาการขาอะเพลกของสุนัข ในแต่ละเดือน	198
รูปที่ 10-9	ร้อยละของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อที่เกิดการตาย ของเซลล์ที่ได้จากการนับด้วยเครื่อง flow cytometry และที่ได้จากการนับเซลล์ในสไลด์ที่ย้อมสี TUNEL	199
รูปที่ 10-10	การฉีดไฮยาโลโรแนนเข้าช่องว่างข้อหลังจากเย็บถุงหุ้มข้อปิด	202
รูปที่ 10-11	ค่าเฉลี่ยของค่าสหสัมพันธ์การเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมคอนทรอยดินซัลเฟต อิพีโทป WF6 และ ซีรัมไฮยาโลโรแนน	202
รูปที่ 10-12	ค่าเฉลี่ยอาการทางคลินิกในแต่ละสัปดาห์ ของสุนัข 3 กลุ่ม	203
รูปที่ 11-1	แผนภาพการทำงานของยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อที่เป็นโรคข้อเสื่อม	216
รูปที่ 11-2	เปรียบเทียบคะแนนจุดกายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อ	219
รูปที่ 11-3	การเปลี่ยนแปลงระดับคอนทรอยดินซัลเฟต อิพีโทป WF6 และไฮยาโลโรแนน	220
รูปที่ 11-4	ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนของการเปลี่ยนแปลงระดับอาร์เอ็นเอ	224
รูปที่ 12-1	ระดับของอินเตอร์ลิวคิน-1-บีตา และทูเมอร์เนโครซิสแฟคเตอร์	234
รูปที่ 12-2	คะแนนการลงน้ำหนักของขาหน้าและขาหลังของสุนัขที่กินกรดไขมันจากหอยแมลงภู่นิวซีแลนด์ และที่กินกรดไขมันจากปลาทะเล	243
รูปที่ 12-3	ระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคข้อเสื่อมในสุนัขที่กินกรดไขมันจากหอยแมลงภู่นิวซีแลนด์ และที่กินกรดไขมันจากปลาทะเล	243
รูปที่ 13-1	โครงสร้างสารเคอร์คูมิน	251
รูปที่ 13-2	โครงสร้างของสารจินเจอร์อล และสารไวทาออล	253
รูปที่ 13-3	โครงสร้างของ ยูจีนอล ขาวีคอล และ อัลลิลไพโรคาทีคอล	255
รูปที่ 13-4	โครงสร้างของ aurantiamide acetate และ 1,3-dibenzyl urea	257
รูปที่ 13-5	การแสดงออกของระดับยีน <i>TIMP-1</i> ยีน <i>MMP-3</i> สัดส่วนของยีน <i>MMP-3</i> ต่อยีน <i>TIMP-1</i> ยีน <i>AGG</i> และ ยีน <i>COL2A1</i>	263
รูปที่ 13-6	ภาพกำลังขยาย 40 เท่า ของกระดูกอ่อนผิวข้อกระต่าย	264

สารบัญภาพ

รูปที่ 13-7	การแสดงออกของยีน <i>COL-2</i> ยีน <i>IL-1β</i> ยีน <i>MMP-1</i> ยีน <i>MMP-3</i> และ ยีน <i>TIMP-1</i>	266
รูปที่ 13-8	ผลของสารโพลีแซคคาไรด์ในเจลจากเปลือกทุเรียน	269
รูปที่ 13-9	ระดับของสารซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคนที่วัดได้ในน้ำเลี้ยงเซลล์	270
รูปที่ 13-10	ระดับของเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส-2 ที่วัดได้ในการเปรียบเทียบ สารสกัดหยาบจากลูกใต้ใบ	270
รูปที่ 13-11	ระดับของเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส-2 ที่วัดได้ในการเปรียบเทียบ สารไฟแลนติน หรือไฮโปไฟแลนติน	271
รูปที่ 15-1	บทบาทของสเต็มเซลล์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสเอทู ในกระบวนการอักเสบ	297
รูปที่ 15-2	ผลของยาที่ความเข้มข้น ที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อมนุษย์ ที่เลี้ยงในห้องปฏิบัติการ	299
รูปที่ 15-3	ผลของยาบิวทิราเคนและไลโดเคนที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์กระดูกอ่อน ผิวข้อมนุษย์ที่เลี้ยงในห้องปฏิบัติการ	303

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	ตัวอย่างและขนาดยา	8
ตารางที่ 2-1	ข้อที่จัดอยู่ในกลุ่มของข้อที่สามารถเคลื่อนไหวได้	16
ตารางที่ 2-2	ความหนาของกระดูกอ่อนผิวข้อ	19
ตารางที่ 2-3	แสดงสัดส่วนขององค์ประกอบที่พบในกระดูกอ่อนผิวข้อ	22
ตารางที่ 3-1	สารไฮโดรโคเนที่มีบทบาทในโรคข้อเสื่อม	40
ตารางที่ 3-2	ตัวอย่างเอนไซม์ในกระบวนการสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ	45
ตารางที่ 6-1	ค่าเฉลี่ยระดับกลูโคซามีนในน้ำไขข้อ	87
ตารางที่ 6-2	ผลของกลูโคซามีนในห้องปฏิบัติการ	91
ตารางที่ 6-3	การเปลี่ยนแปลงของสารเมตาบอไลต์ที่พบในเลือดสุนัข ระหว่างก่อนและหลังกินกลูโคซามีน	98
ตารางที่ 6-4	คะแนนมหากายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อ	100
ตารางที่ 6-5	ค่าเฉลี่ยคะแนนจุลกายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อและเยื่อข้อ	101
ตารางที่ 6-6	ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้กลูโคซามีนในมนุษย์	104
ตารางที่ 6-7	ระดับของกลูโคสในเลือดก่อนและหลังกินกลูโคซามีน	108
ตารางที่ 7-1	ผลของคอนดรอยตินซัลเฟตต่อเซลล์เพาะเลี้ยง	122
ตารางที่ 7-2	ประสิทธิภาพของคอนดรอยตินซัลเฟต	128
ตารางที่ 7-3	เภสัชจลนศาสตร์ของคอนดรอยตินซัลเฟตในแต่ละการศึกษา	133
ตารางที่ 8-1	อาการทางคลินิกที่เปลี่ยนแปลงในสุนัขที่ได้รับด็อกซีไซคลิน	151
ตารางที่ 8-1	การเปรียบเทียบช่องว่างข้อเข่าระหว่างกลุ่มที่ได้รับด็อกซีไซคลิน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	152
ตารางที่ 9-1	ผลของยาไดอะเซอรินที่มีต่อโครงสร้างในข้อ	166
ตารางที่ 9-2	ผลการใช้ยาไดอะเซอรินในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเสื่อม	170
ตารางที่ 9-3	ระดับของสารที่มีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายหลังจากได้รับประทานไดอะเซอริน	171
ตารางที่ 9-4	ปริมาณองค์ประกอบกระดูกอ่อนผิวข้อในสุนัขที่ได้รับไดอะเซอริน	172
ตารางที่ 9-5	เปรียบเทียบอาการขาเกผลระหว่างสุนัขที่กินไดอะเซอริน และคอนดรอยตินซัลเฟต	173
ตารางที่ 9-6	เปรียบเทียบการเคลื่อนไหวของข้อระหว่างสุนัขที่กินไดอะเซอริน และคอนดรอยตินซัลเฟต	173
ตารางที่ 9-7	เปรียบเทียบอาการเจ็บเมื่อคลำตรวจ	174
ตารางที่ 9-8	เปรียบเทียบการลงน้ำหนักขา	174
ตารางที่ 9-9	เปรียบเทียบคะแนนโดยรวมของอาการทางคลินิกระหว่างสุนัข ที่กินไดอะเซอรินและคอนดรอยตินซัลเฟต	175
ตารางที่ 9-10	การดูดซึมของไดอะเซอรินโดยการรับประทานในขนาดที่แตกต่างกัน	176
ตารางที่ 9-11	ผลข้างเคียงที่พบได้จากการกินไดอะเซอริน และไดอะเซอรินร่วมกับ	179

สารบัญตาราง

	คอนตรอยดินซัลเฟตในสุนัข	
ตารางที่ 9-12	ลักษณะเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ในสุนัขที่กินไดอะเซอริน และยาอื่น	180
ตารางที่ 10-1	การประเมินในสุนัขพันธุ์ลุดดิกที่ได้รับการฉีดไฮยาโลโรแนน	196
ตารางที่ 10-2	ข้อมูลสุนัขที่เข้ารับการประเมินเพื่อรับการรักษาโรคข้อเสื่อมโดยการฉีดไฮยาโลโรแนน	197
ตารางที่ 11-1	การแบ่งกลุ่มยาตามความจำเพาะต่อเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส	214
ตารางที่ 11-2	ค่าร้อยละความมีชีวิต และค่าร้อยละการแบ่งเซลล์	223
ตารางที่ 11-3	ปริมาณของไฮยาโลโรแนนและซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคน	223
ตารางที่ 11-4	สรุปผลการศึกษาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	225
ตารางที่ 12-1	ร้อยละการมีชีวิตของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อ	235
ตารางที่ 12-2	ผลการแสดงออกของยีนเมื่อได้รับกรดไขมัน 2 ชนิด	235
ตารางที่ 12-3	สัดส่วนโภชนาบางชนิดของอาหารควบคุมและอาหารที่มีกรดไขมันโอเมก้า 3 สูง	236
ตารางที่ 12-4	ปริมาณองค์ประกอบทางชีวเคมีของกระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกใต้กระดูกอ่อนในหนูทดลอง	237
ตารางที่ 12-5	ปริมาณกรดไขมันในอาหาร 3 สูตร	239
ตารางที่ 12-6	ระดับคอนตรอยดินซัลเฟตและระดับไฮยาโลโรแนน	240
ตารางที่ 12-7	เปรียบเทียบอาหาร 2 สูตร	241
ตารางที่ 12-8	ค่าแรงกดลงบนพื้นและผลการประเมินของเจ้าของสุนัข	242
ตารางที่ 13-1	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละการตายของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อสุนัข	261
ตารางที่ 13-2	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละการแบ่งเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อสุนัข	261
ตารางที่ 13-3	ปริมาณการสร้างไกลโคซามิโนไกลแคนของกระดูกอ่อน	262
ตารางที่ 13-4	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของคะแนนลักษณะทางมหากายวิภาคและจุลกายวิภาคของโรคข้อเสื่อม	265
ตารางที่ 14-1	สารไซโตไคน์ที่หลังจากแอลฟา-แกรนูลของเกล็ดเลือดและอวัยวะที่มีตัวรับจำเพาะ	284
ตารางที่ 14-2	การศึกษาพลาสมาอุดมเกล็ดเลือดในเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ	286
ตารางที่ 14-3	คะแนนทางมหากายวิภาคและจุลกายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อในหนูที่เหนียวน่าทำให้เกิดโรคข้อเสื่อม	287
ตารางที่ 14-4	คะแนนจุลกายวิภาคของกระดูกอ่อนผิวข้อในหนูที่เหนียวน่าให้เกิดโรคข้อเสื่อม	287
ตารางที่ 14-5	การแสดงออกของยีนจากเซลล์เยื่อข้อและเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อ	289
ตารางที่ 15-1	ผลของยาที่มีต่ออัตราการมีชีวิตของเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อมนุษย์ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ	298
ตารางที่ 15-2	การศึกษาผลของยาชาที่มีต่อความเป็นพิษของเซลล์ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ	302



— — —



บทนำ

— — —

INTRODUCTION

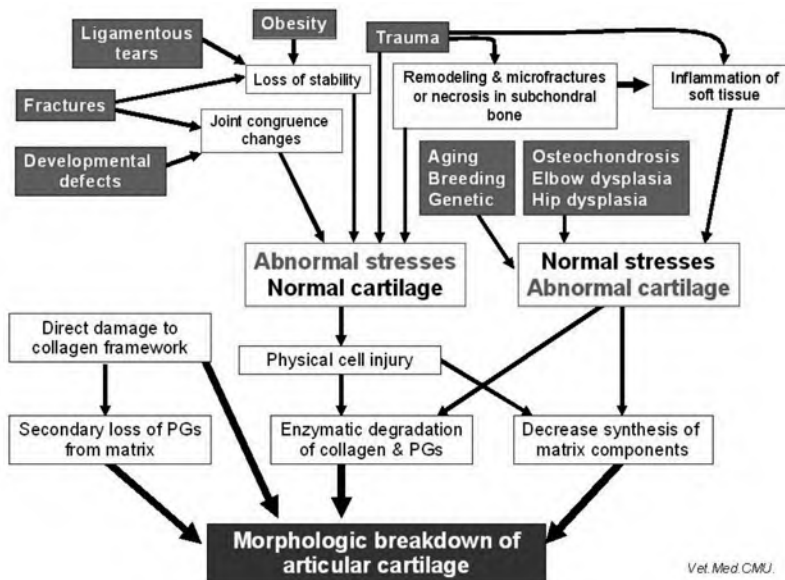


01

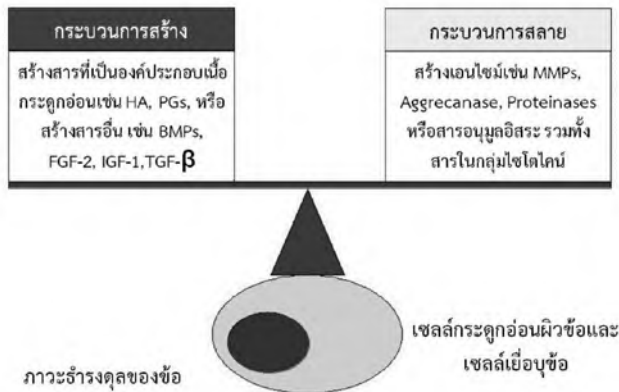
โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis; OA) จัดเป็นโรคกระดูกและข้อชนิดหนึ่งที่พบในมากในมนุษย์และสัตว์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสุนัข อุบัติการณ์ของการเกิดโรคข้อเสื่อมทั่วโลกอยู่ในระดับสูงมาก สถิติผู้ป่วยโรคกระดูกและข้อในไทยอ้างอิงจากข้อมูลของมูลนิธิโรคข้อในพระราชูปถัมภ์ (www.thaiarthritis.org) เมื่อปี พ.ศ. 2549 พบว่าประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมากกว่า 6 ล้านคน และมีโรคข้ออักเสบ (arthritis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) และโรคเกาต์ (gout) รวมกันเกือบ 7 ล้านคน คนไทยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมในผู้สูงอายุกว่า 6 ล้านคน โดยพบในผู้หญิงวัย 50 ปีขึ้นไปมากถึงร้อยละ 40 สถิติของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมในไทยคิดเป็นจำนวน 1 ใน 3 ของประชากรผู้สูงอายุทั้งประเทศ หรือคิดเป็นร้อยละ 34.5 ถึง 59.2 โดยส่วนใหญ่จะพบในผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งมีโอกาสเกิดได้มากกว่าร้อยละ 50 แต่ปัจจุบันอาการของโรคสามารถพบเร็วขึ้น โดยเริ่มแสดงอาการเมื่ออายุประมาณ 45 ถึง 50 ปี สำหรับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา¹ พบอุบัติการณ์ของโรคข้อเสื่อมประมาณร้อยละ 12.1 ในคนที่มีอายุระหว่าง 25 ถึง 70 ปี ซึ่งพบว่าเพศหญิงมีอุบัติการณ์สูงกว่าเพศชายถึง 2 เท่า และจะสูงขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังอายุ 60 ปี สำหรับอุบัติการณ์ของโรคนี้ในสุนัขไม่มีการศึกษากันแพร่หลายเหมือนในมนุษย์ ที่ทำการศึกษานี้ในประชากรแต่ละพื้นที่ รายงานการเกิดโรคในสุนัขพบว่า ในสุนัขโตเต็มวัยสามารถพบเป็นร้อยละ 20 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสุนัขพันธุ์ใหญ่ซึ่งสามารถพบอุบัติการณ์ได้สูงถึงร้อยละ 75 ถึง 90² โดยการศึกษาของผู้เขียน (อยู่ในระหว่างการศึกษา ยังไม่มีการตีพิมพ์) พบว่าอุบัติการณ์ของโรคข้อเสื่อมในสุนัขในประชากรสุนัขพันธุ์ใหญ่ที่มีน้ำหนักมากกว่า 25 กิโลกรัม ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี มีมากกว่าร้อยละ 80 ในขณะที่พบว่าในสุนัขพันธุ์เล็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 25 กิโลกรัม ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี ร้อยละ 40 ถึง 60

โรคข้อเสื่อมเป็นการอักเสบแบบไม่ติดเชื้อ (non inflammatory arthritis) เกิดกับข้อที่มีเยื่อข้อ (synovial membrane) ชนิดที่มีการเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ (diarthrodial joint) เป็นสาเหตุที่ทำให้สัตว์เกิดความเจ็บและปวด ไม่สามารถใช้ข้อได้เป็นปกติ ปัจจุบันพยาธิกำเนิดและสาเหตุที่แท้จริงของโรคข้อเสื่อมยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาเชื่อว่าสาเหตุการเกิดโรคข้อเสื่อมเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่กระดูกอ่อนข้อผิวข้อ (articular cartilage) เนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง (structure) ชีวเคมี (biochemistry) และกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ภายในกระดูกอ่อน (รูปที่ 1-1)

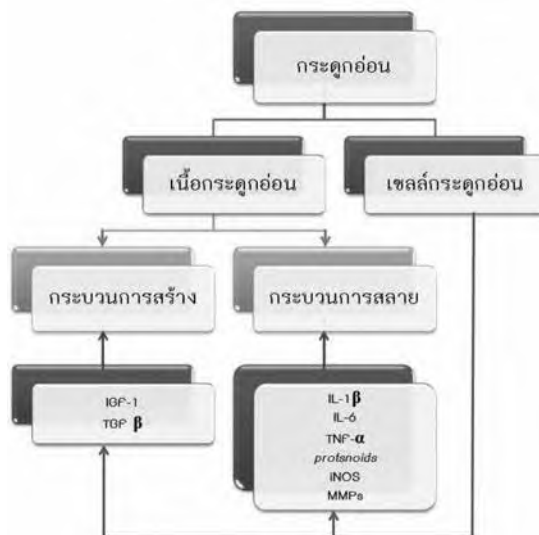
มีสาเหตุจำนวนมากที่ทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมในสัตว์ เช่น อายุ พันธุกรรม อาหาร ขนาดของร่างกาย การเลี้ยงดู การได้รับยาบางกลุ่ม อุบัติเหตุ หรือการเกิดโรคอื่นแล้วชักนำให้เกิดโรคข้อเสื่อม³ โดยมีปัจจัยที่ทำให้เสียภาวะธำรงดุลของข้อ (homeostasis of joint) โดยปกติแล้วสมดุลของกระบวนการสร้าง (anabolism) และกระบวนการสลาย (catabolism) ของสารชีวโมเลกุลต่างๆ ในข้อจะต้องสมดุลกัน (รูปที่ 1-2) หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นก็จะมีปริมาณสารไซโตไคน์ (cytokines) ชนิดต่างๆ ออกมาทำลายเนื้อกระดูกอ่อน มากกว่าปริมาณไซโตไคน์ที่ไปช่วยในการสร้างเนื้อกระดูกอ่อน (รูปที่ 1-3) ก็จะเป็นการเริ่มกระบวนการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อ โดยไซโตไคน์แต่ละชนิดมีผลต่อกระดูกอ่อนที่ต่างกัน



รูปที่ 1-1 ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการเสื่อมสลายกระดูกอ่อนผิวข้อซึ่งก่อให้เกิดโรคข้อเสื่อมโดยอาจเกิดจากแรงที่ผิดปกติ (abnormal stress) กระทำต่อกระดูกอ่อนที่ปกติ (normal cartilage) หรืออาจเกิดจากแรงที่ปกติ (normal stress) กระทำต่อกระดูกอ่อนที่ผิดปกติ (abnormal cartilage) แล้วส่งผลให้เกิดการทำลายโครงสร้างเนื้อกระดูกอ่อน การสลายโครงสร้างคอลลาเจนและโปรตีโอไกลแคน จนทำให้กระดูกอ่อนผิวข้อแตกเสียหาย (PG=proteoglycan) (ที่มา กรกฎ, 2551³)



รูปที่ 1-2 การควบคุมภาวะธำรงดุลของข้อ ระหว่างกระบวนการสร้างและกระบวนการสลายของสารชีวโมเลกุล โดยเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อและเซลล์เยื่อข้อ (BMPs=bone morphologic proteins, FGF-2=fibroblast growth factor 2, HA=hyaluronan, IGF-1=insulin growth factor-1, MMPs=matrix metalloprotenases, TGF-β=tumor growth factor-β) (รูปวาดโดย กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์)



รูปที่ 1-3 สารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างและกระบวนการสลายเนื้อกระดูกอ่อน (IGF-1=insulin growth factor-1, iNOS=inducible nitric oxide synthase, IL=interleukin, MMPs=matrix metalloprotenases, TGF-β=tumor growth factor- β, TNF-α=tumor necrosis factor- α) (รูปวาดโดย กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์)

ปัจจุบันนี้ยังไม่มีวิธีการใดที่สามารถรักษาโรคข้อเสื่อมให้หายได้ไม่ว่าจะในมนุษย์หรือสัตว์ แนวทางในการรักษาปัจจุบันจึงมุ่งเน้นการจัดการแบบองค์รวม (รูปที่ 1-4) คือ อาศัยการรักษาทางยา ร่วมกับการจัดการ เช่น การออกกำลังกาย การควบคุมน้ำหนักร่างกาย การให้อาหารที่มีประโยชน์ รวมถึงการให้ความรู้ความเข้าใจแก่เจ้าของ หากการรักษาแบบองค์รวมนี้ไม่สำเร็จหรือไม่สามารถ ชะลอความรุนแรงของโรคได้ การรักษาวิธีสุดท้ายที่พิจารณาคือการผ่าตัด อาจเป็นการผ่าตัดเปลี่ยน ข้อ (arthroplasty) หรือการผ่าตัดเชื่อมข้อ (arthrodesis)

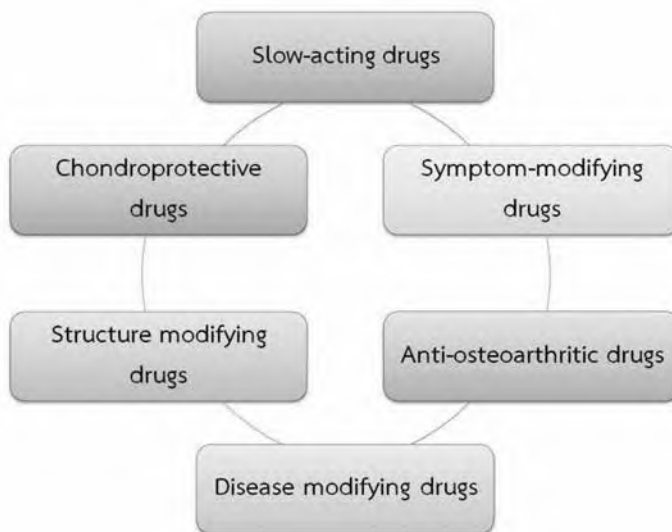


รูปที่ 1-4 การรักษาโรคข้อเสื่อมแบบองค์รวมโดยการอาศัยการจัดการหลายๆ ด้านร่วมกัน (รูปวาดโดย กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์)

สำหรับยาที่ใช้ในการรักษาโรคภาวะข้อเสื่อม ประกอบด้วยยา 2 กลุ่ม (รูปที่ 1-5) กลุ่มแรก คือยาที่มีคุณสมบัติลดอาการอักเสบและปวดที่เกิดขึ้น ได้แก่ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) หรือยาลดปวดในกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) ยาอีกกลุ่มคือ ยารักษากระดูกอ่อนผิวข้อ (chondroprotective drugs) ซึ่งเป็นยาที่จัดในกลุ่มออกฤทธิ์ช้า (slow-acting drugs) และสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างของโรค (disease modifying drugs) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีชื่อเรียกแตกต่างกันมากมาย (รูปที่ 1-6)



รูปที่ 1-5 การรักษาโรคข้อเสื่อมแบบองค์รวมโดยการอาศัยการจัดการหลายด้านร่วมกัน (รูปวาดโดย กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์)



รูปที่ 1-6 ชื่อเรียกกลุ่มยารักษากระดูกอ่อนผิวข้อ โดยยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของโรคและออกฤทธิ์ช้า (รูปวาดโดย กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับบทบาทของกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ช้า (symptomatic slow-acting drugs) ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรคข้อเสื่อม (disease modification for osteoarthritis) โดยช่วงแรกของการศึกษา เรียกยาในกลุ่มนี้ว่า ยาปกป้องกระดูกอ่อน (chondroprotective drugs) ต่อมาจึงมีการเปลี่ยนชื่อไปตามผู้เชี่ยวชาญในแต่ละหน่วยงาน ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติสามารถชะลอการพัฒนาของโรค รักษาสมดุของเมแทบอลิซึมของสารชีวโมเลกุลภายในกระดูกอ่อน รวมทั้งสามารถกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนมีการซ่อมแซมองค์ประกอบของกระดูกอ่อนผิวข้อให้กลับสู่ภาวะปกติ ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ โพลีซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคน (polysulfated glycosaminoglycan) ไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) คอนดรอยตินซัลเฟต (chondroitin sulfate) กลูโคซามีนซัลเฟต (glucosamine sulfate) เพนโตซาน โพลีซัลเฟต (pentosan polysulfate) และยาในกลุ่มเตตราไซคลิน (tetracycline) (ตารางที่ 1-1) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีในการรักษา และเริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษามากขึ้นกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากสัตวแพทย์เริ่มรู้จักแพร่หลาย แต่ปริมาณการใช้ยาในกลุ่มนี้ยังไม่มากเมื่อเปรียบเทียบกับในมนุษย์ เป็นเพราะยาในกลุ่มนี้มีราคาสูง ข้อจำกัดในด้านปริมาณ และระยะเวลาที่ใช้ยังไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามคาดว่าอีกไม่นานคงมีการใช้ยาดังกล่าวนี้นี้แพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากมีองค์ความรู้แพร่หลายมากขึ้น

นอกเหนือจากยาในกลุ่มดังกล่าวแล้ว นักวิทยาศาสตร์ได้พยายามศึกษาประสิทธิภาพของยาชนิดอื่น ที่ใช้ในการรักษาโรคข้อบางโรค และมีต่อการใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม เช่น สเตียรอยด์ (steroids) และยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมถึงการศึกษาประสิทธิภาพของกรดไขมันโอเมกา 3 (omega-3) สมุนไพรและสารสกัด เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมต่อไป รวมถึงการศึกษาค้นคว้าทางอนุชีววิทยาเพื่อผลิตยาที่รักษาโรคข้อเสื่อมโดยการเปลี่ยนแปลงการทำงานของยีน เรียกว่า ยีนบำบัด (gene therapy)^{4, 5} การรักษาโดยใช้ความรู้ทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering)^{6, 7} และเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell)^{8, 9} และการรักษาโดยใช้พลาสมาอุดมเกล็ดเลือด (platelet-rich plasma)^{10, 11} ซึ่งกำลังเป็นที่สนใจเนื่องมาจากสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป และไม่ยุ่งยากเท่ากับการใช้วิธีทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อหรือการใช้เซลล์ต้นกำเนิด

ตารางที่ 1-1 ตัวอย่างและขนาดยากลุ่มที่มีคุณสมบัติปกป้องกระดูกอ่อนที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในสุนัข

ยา	ขนาด	การบริหารยา	เอกสารอ้างอิง
โพลีซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคน (Polysulfate glycosaminoglycan)	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	12
	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 4 วัน โดยฉีดติดต่อกัน 6 ครั้ง	13
	4.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์	14
ไฮยาลูโรแนน (Hyaluronan)	3-5 มิลลิกรัม/ตัว	ฉีดเข้าช่องข้อ สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ติดต่อกัน 3 ถึง 5 ครั้ง	15-17
เพนโตซานโพลีซัลเฟต (Pentosan polysulfate)	3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	รับประทานหรือฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์	14
	2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์	18
ไดอะเซอรีน (Diacerein)	50-100 มิลลิกรัม/ตัว	รับประทาน วันละ 1-2 ครั้ง ติดต่อกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์	19, 20
กลูโคซามีน (Glucosamine)	500-1,500 มิลลิกรัม/ตัว	รับประทาน วันละ 1-2 ครั้ง ติดต่อกันอย่างน้อย 8 สัปดาห์	21-23
คอนดรอยตินซัลเฟต (Chondroitin sulfate)	500-1,000 มิลลิกรัม/ตัว	รับประทาน วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันอย่างน้อย 8 สัปดาห์	20, 22, 24
ด็อกซีไซคลิน (Doxycycline)	1.75-2.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม	รับประทาน วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 8 สัปดาห์	24-26

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Lawrence, R.C. Helmick, C.G. Arnett, F.C. Deyo, R.A. Felson, D.T. Giannini, E.H. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 41(5):778-99.
2. Paradis M, Sauve F, Charest J, Refsal KR, Moreau M, Dupuis J. Effects of moderate to severe osteoarthritis on canine thyroid function. *Can Vet J.* 2003;44(5):407-12.
3. กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์. โรคข้อเสื่อมในสุนัข. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551.
4. กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์. ยีนบำบัด: ก้าวกระโดดในการรักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์. *สัตวแพทยสาร.* 2549;57(3):1-15.
5. Nganvongpanit K, Chaochird P, Siengdee P, Pothacharoen P, Klunklin K, Chomdej S, et al. In vitro suppression of the MMP-3 gene in normal and cytokine-treated human chondrosarcoma using small interfering RNA. *J Orthop Surg Res.* 2009;4(1):45.
6. Nganvongpanit K, Pothacharoen P, Chaochird P, Klunklin K, Warrit K, Settakorn J, et al. Prospective evaluation of serum biomarker levels and cartilage repair by autologous chondrocyte transplantation and subchondral drilling in a canine model. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R78.
7. Kreuz PC, Gentili C, Samans B, Martinelli D, Krüger JP, Mittelmeier W, et al. Scaffold-assisted cartilage tissue engineering using infant chondrocytes from human hip cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;Oct 1: doi:pii: S1063-4584(13)00965-5.
8. Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: Uses in osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;Sep 20:doi:pii: S1297-319X(13)00207-8.
9. Keerthi N, Chimutengwende-Gordon M, Sanghani A, Khan W. The Potential of Stem Cell Therapy for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013;8(6):444-50.
10. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;Oct 1:doi: 10.1038/nrrheum.2013.141.
11. Say F, Gürler D, Yener K, Bülbül M, Malkoç M. Platelet-Rich Plasma Injection Is More Effective than Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2013;80(4):278-83.

12. Lust G, William AJ, Burton-Wurster N, Beck KA, Rubin G. Effects of intramuscular administration of glycosaminoglycan polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing pup. *Am J Vet Res.* 1992;53(10):1836-43.
13. Huber M, Bill RL. The use of polysulfated glycosaminoglycan in dog. *Compend Cont Ed Pract Vet.* 1994;16:501-6.
14. Maddison JE, Johnston KJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: Maddison JE, Page SW, Church D, editors. *Small animal clinical pharmacology.* London: Saunders; 2002. p. 251-69.
15. Plumb DC. *Veterinary drug handbook.* 4 ed. Iowa: Iowa State University; 2002. 960 p.
16. Nganvongpanit K, Boonsri B, Sripratak T, Markmee P. Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs. *J Vet Sci.* 2013;14(2):215-22.
17. > กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์. ผลการฉีดสารไฮยาลูโรแนน (น้ำหนักโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน) เข้าข้อสะโพกในสุนัขพันธุ์บูลด็อกที่มีปัญหาข้อสะโพกเสื่อม. *เชียงใหม่สัตวแพทยสาร.* 2555;10(3):31-6.
18. Grumbles RM, Howell DS, Howard GA, Roos BA, Setton LA, Mow VC, et al. Cartilage metalloproteases in disuse atrophy. *J Rheumatol.* 1995;22(43):146-8.
19. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(2):171-7.
20. Nganvongpanit K, Sripratak T, Markmee P, Boonsri B, Kongtawelert P. Clinical study on the effects of diacerein and diacerein combined with chondroitin sulfate on canine hip osteoarthritis. *Kafkas Univ Vet Fak.* 2014;20(3):383-92.
21. McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/ chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J.* 2007;174(1):54-61.
22. Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, Kochevar D, Chu Q. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9(1):14-21.

23. กัมปนาท สุนทรวีภาต, ซาลิกา ทวีงดี, สุวิชา จุฑาเทพ, อติชาต พรหมสา. ผลของการใช้กลูโคซามีน ไฮโดรคลอไรด์ คอนดรอยตินซัลเฟตต่อการพัฒนาโรคข้อเข่าเสื่อมในสุนัข. ประชุมวิชาการทางสัตวแพทย์และการเลี้ยงสัตว์ ครั้งที่ 32, ประมวลเรื่องการประชุมวิชาการทางสัตวแพทย์และการเลี้ยงสัตว์ ครั้งที่ 32 สัตวแพทย์สมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ โรงแรมแอมบาสเดอร์ 1-3 พฤศจิกายน 2549.
24. Nganvongpanit K, Pothacharoen P, Suwankong N, Ong-Chai S, Kongtawelert P. The effect of doxycycline on canine hip osteoarthritis: design of a 6-months clinical trial. J Vet Sci. 2009;10(3):239-47.
25. Yu LPJ, Smith GNJ, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. Arthritis Rheum. 1992;35(10):1150-9.
26. Yu LPJ, Burr DB, Brandt KD, O'Connor BL, Rubinow A, Albrecht M. Effects of oral doxycycline administration on histomorphometry and dynamics of subchondral bone in a canine model of osteoarthritis. J Rheumatol. 1996;23(1):137-42.

