

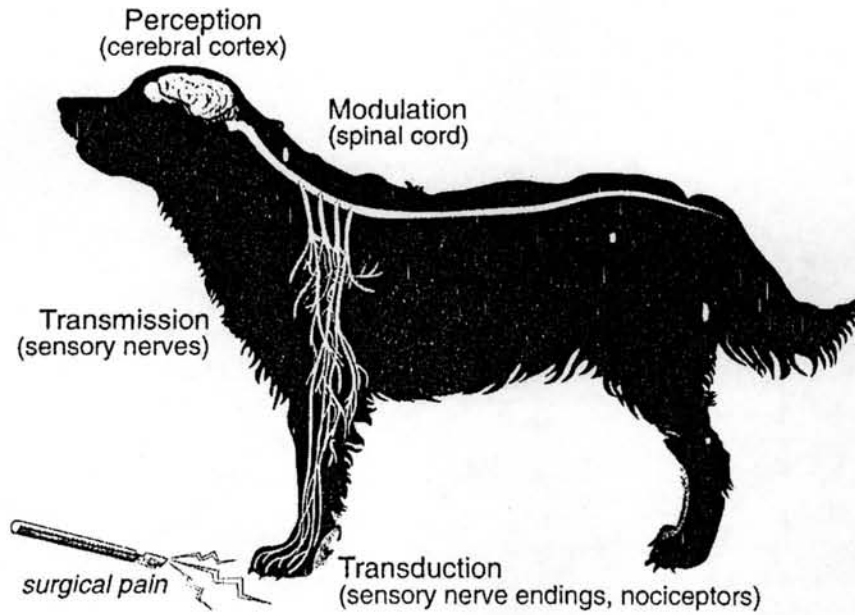
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

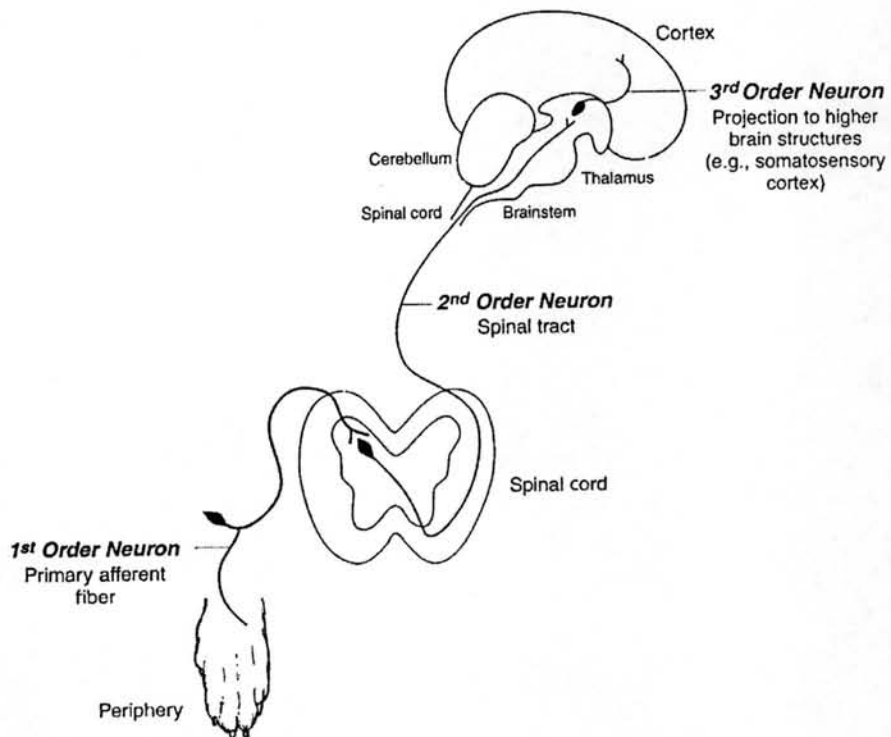
กลไกการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดนั้นมีกระบวนการหลายขั้นตอน ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นความเจ็บปวด (noxious stimuli) เริ่มจากมีสิ่งกระตุ้นที่ส่วนต่างๆ ตามร่างกายกระตุ้นให้เกิดกระแสประสาทผ่านไปตามเส้นใยประสาทรับรู้ความรู้สึก (afferent sensory nerve fiber) ไปยังไขสันหลังและส่งผ่านไปที่สมอง ในขณะที่มีการส่งสัญญาณเหล่านี้จะมีกระบวนการบางอย่างเกิดขึ้น เช่น สัญญาณความเจ็บปวดที่ส่งมาจากส่วนต่างๆ ของร่างกายส่วนมากแล้วสมองจะพยายามกดหรือลด (suppression or modulation) สัญญาณเหล่านั้นเพื่อให้สัญญาณนี้แค่เพียงพอต่อการกระตุ้นให้สัตว์หลบหนีจากสิ่งเร้าต่างๆ ได้ แต่ถ้าสิ่งกระตุ้นมีความรุนแรงมากพอหรือเมื่อเกิดความเสียหายที่เนื้อเยื่อ หรือมีการอักเสบจะกระตุ้นเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve fiber) ให้ส่งสัญญาณประสาทจำนวนมากไปยังไขสันหลัง ในกรณีเช่นนี้ปฏิกิริยาที่ไขสันหลังจะเปลี่ยนจากการกดเป็นขยายสัญญาณ (amplification) ปฏิกิริยาตามธรรมชาตินี้เกิดขึ้นเพื่อบังคับให้สัตว์ที่ได้รับบาดเจ็บหยุดพักระหว่างรอให้บาดแผลหาย หลังจากนั้นการส่งสัญญาณต่างๆ จึงจะกลับสู่ภาวะปกติ ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับกลไกเหล่านี้จึงมีความจำเป็นสำหรับการพิจารณาเลือกใช้ยาเพื่อระงับความรู้สึกเจ็บปวดที่เกิดขึ้นกับสัตว์

กลไกการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptive mechanisms)

กระบวนการรับรู้ถึงความรู้สึกเจ็บปวด (nociception) ประกอบไปด้วย 4 ขั้นตอน (Thurmon *et al.*, 1999) คือ Transduction เป็นการเปลี่ยนพลังงานทางกายภาพที่สามารถทำให้รู้สึกเจ็บปวด เช่น แรงกด ความร้อน และสารเคมี (noxious stimuli) เป็นสัญญาณไฟฟ้าเกิดขึ้นที่ตัวรับรู้ความรู้สึกตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย (peripheral nociceptors) Transmission เป็นการรวบรวมและส่งผ่านสัญญาณประสาทที่เกิดจากสิ่งกระตุ้นในขั้นตอนแรก ผ่านเส้นใยประสาทรับรู้ความรู้สึกเข้าสู่ส่วนของไขสันหลัง Modulation เป็นการปรับลดสัญญาณประสาทที่ได้รับก่อนที่จะส่งไปยังสมอง เกิดขึ้นที่ส่วน dorsal horn ของไขสันหลัง และ Perception เป็นกระบวนการสุดท้าย เกิดขึ้นที่สมองรับสัญญาณที่ส่งจากไขสันหลังแล้วรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การรับรู้ความเจ็บปวดประกอบไปด้วย transduction, transmission, modulation และ perception (Thurmon *et al.*, 1999)



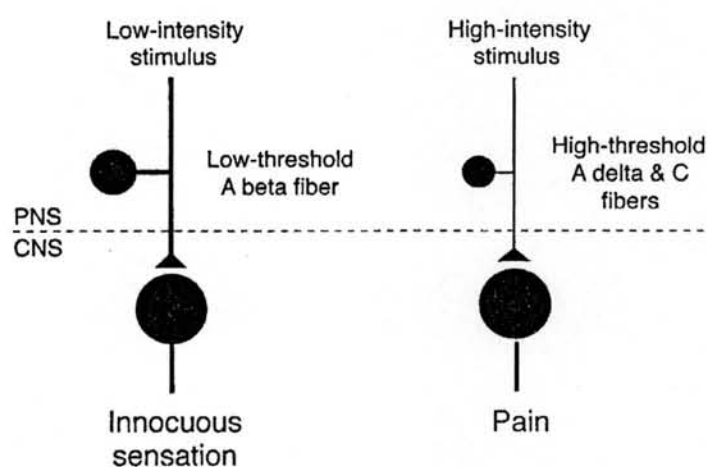
รูปที่ 2 การส่งผ่านสัญญาณประสาทรับรู้ความเจ็บปวดผ่านเซลล์ประสาท 3 เซลล์ (Lamont *et al.*, 2000)

เส้นทางการเดินของสัญญาณประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวดรูปแบบที่ง่ายที่สุด เริ่มจากการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท 3 เซลล์ (รูปที่ 2) เซลล์แรกอยู่ที่ส่วนต่างๆ ของร่างกายส่งแขนงเส้นใยประสาทไปที่เซลล์ที่สองในไขสันหลัง เซลล์ที่สองมีแขนงเส้นใยประสาทยาวไปตามไขสันหลังไปสู่สมอง และเซลล์ประสาทตัวสุดท้ายในสมองจะส่งสัญญาณต่อไปที่ส่วนเปลือกสมอง (cerebral cortex) นอกเหนือจากนี้เป็นการส่งกระแสประสาทในลักษณะที่ซับซ้อนมากกว่า เช่น มีแขนงของเซลล์รับความรู้สึกอื่นมาเกี่ยวข้อง หรือมีสัญญาณยับยั้งที่ส่งมาจากประสาทส่วนกลาง เพื่อปรับลดสัญญาณความเจ็บปวดขาเข้า

Peripheral nociceptors

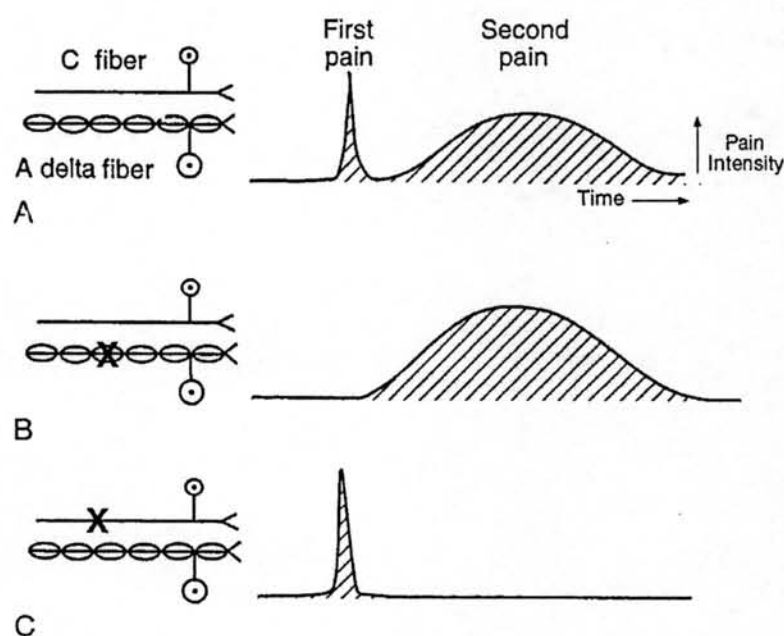
กระบวนการแรกของการรับความรู้สึกเจ็บปวด เริ่มจากมีสิ่งกระตุ้น เช่น แรงกด สารเคมี และพลังงานความร้อน กระตุ้นตัวรับความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptor) ที่ free nerve endings ของ primary afferent neurons nociceptors มี threshold ในการถูกกระตุ้นที่สูงกว่า thermoreceptors ที่เป็น low-threshold mechanoreceptors มีหน้าที่ในการรักษาสมดุลเมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่ก่อให้เกิดอันตรายกับเนื้อเยื่อ

การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น low- และ high-intensity จะแตกต่างกัน (รูปที่ 3) เมื่อมีสิ่งกระตุ้นแบบไม่รุนแรงจะกระตุ้นที่ low-threshold receptors โดยผ่านทาง A beta fiber ซึ่งจะไม่ทำให้รู้สึกเจ็บหรือเป็นอันตราย แต่ถ้ากระตุ้นแรงขึ้นจะกระตุ้นที่ high-threshold nociceptors ผ่านทาง A delta และ C fiber ซึ่งจะทำให้รู้สึกเจ็บ (Lamont *et al.*, 2000)



รูปที่ 3 การตอบสนองต่อระดับการกระตุ้นต่างๆ โดยผ่านเส้นใยประสาท A beta, A delta และ C fiber (PNS = peripheral nervous system; CNS= central nervous system) (Woolf and Chong, 1993)

Nociceptors สามารถแบ่งตามประสาทสรีรวิทยาเป็น A-fiber mechanoheat nociceptors ซึ่งมีเส้นใยประสาทชนิด myelinated ที่ค่อนข้างเล็ก และนำกระแสประสาทได้รวดเร็ว รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ sharp mechanical จะให้สัญญาณประสาท "first pain" เช่น เจ็บแสบ ถูกทิ่มแทง ถูกกัด ระบายเคืองและคัน (รูปที่ 4) ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นสามารถบอกตำแหน่งที่เกิดได้แน่นอน เกิดขึ้นเพียงช่วงสั้นๆ เท่าที่สิ่งกระตุ้นอย่างเฉียบพลันมีผลต่อตัวรับความรู้สึก และ C-fiber mechanoheat nociceptors มีเส้นใยประสาทชนิด nonmyelinated C รับสิ่งเร้าที่มีลักษณะ dull burning หรือ longer lasting pain จะให้สัญญาณ "second pain" หรือ "slow pain" ความรู้สึกจะกระจายไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ชัดเจน และจะเกิดต่อเนื่องแม้จะไม่มีสิ่งกระตุ้นแล้วก็ตาม



รูปที่ 4 การส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวดขาเข้าลำดับแรก (primary afferent pain transmission) เมื่อมี noxious stimulus จะเกิด first และ second pain (A) เมื่อ A delta fibers ถูก block จะไม่เกิด first pain (B) เมื่อ C fibers ถูก block จะไม่เกิด second pain (C) (Fields, 1987)

Afferent nerve fibers

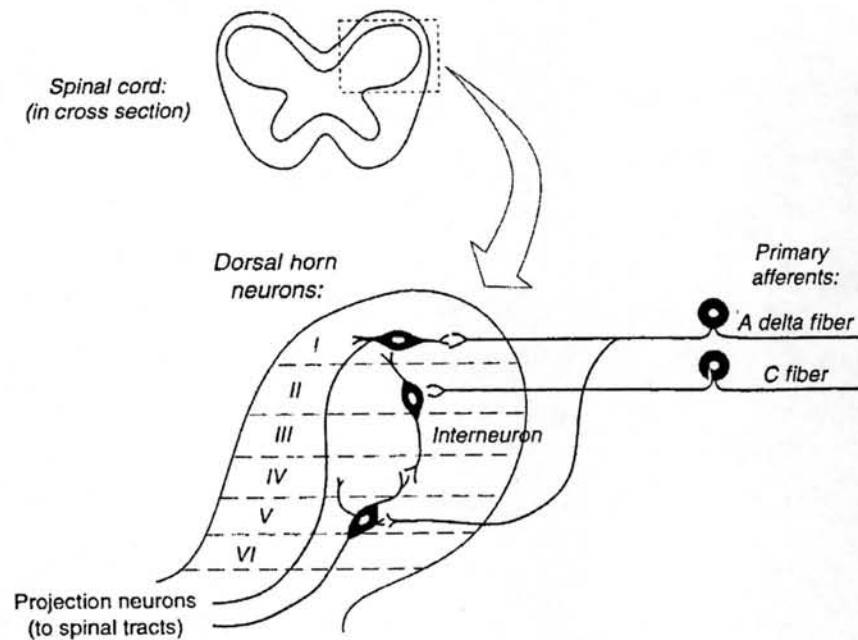
สัญญาณความรู้สึกเจ็บปวดที่เกิดจากการกระตุ้นที่ nociceptors จะถูกส่งต่อไปยังระบบประสาทส่วนกลาง โดย afferent axons ซึ่ง A delta fiber จะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่ มี myelinated axon ที่ค่อนข้างบาง แต่สามารถส่งสัญญาณได้อย่างรวดเร็วซึ่งสัญญาณของ first pain ถูกส่งมาจาก A-fiber mechanoheat nociceptors ในทางตรงข้ามการส่งสัญญาณจาก smaller unmyelinated C fibers นั้นจะช้ากว่า A delta fibers มาก เส้นใยประสาททั้งชนิด A delta และ C fibers จะกระจายอยู่ที่ตำแหน่งของ skin, peritoneum, pleura, periosteum, subchondral bone, joint capsules, blood vessel, muscles, tendons, fascia และ viscera ซึ่งจำนวนของ fiber จะมีมากหรือน้อยแตกต่างกันตามอวัยวะและชนิดของสัตว์

Dorsal horn neurons

ใน dorsal root ganglia นั้นประกอบไปด้วย afferent nociceptive nerve fibers ทั้ง 2 ชนิด และส่วนของ axon นั้นได้แผ่ออกไปเพื่อ synapse กับ dorsal horn neurons ในไขสันหลัง ส่วน gray matter โดยส่วนใหญ่ของ A delta fibers นั้นจะไปสิ้นสุดที่ชั้น lamina I ซึ่งเป็นชั้นที่อยู่นอกสุดหรือเรียกว่า marginal zone และมีบางส่วนที่ไปสิ้นสุดที่ lamina V เป็นการเชื่อมต่อแบบโดยตรง (รูปที่ 5) ส่วนใหญ่ของ C fibers นั้นจะไปสิ้นสุดที่ superficial dorsal horn ที่ชั้นของ lamina II หรือเรียกว่า substantia gelatinosa เป็นการเชื่อมต่อโดยทางอ้อม ซึ่งมีการเชื่อมต่อกับ interneuron ก่อนที่จะเชื่อมกับเซลล์ประสาทที่ 2 ในไขสันหลัง ซึ่งใน dorsal horn นี้จะเป็นจุดที่มีการปรับลดสัญญาณความรู้สึกเจ็บปวด (modulation)

เซลล์ประสาทเกี่ยวกับความรู้สึกเจ็บปวดโดยเฉพาะ (nociceptive specific neurons) จะมียู่มากที่ชั้นของ lamina I และจะถูกกระตุ้นโดยแรงกดหรืออุณหภูมิที่มาจากทั้ง A delta และ C fibers เซลล์ประสาทรับความรู้สึกพิสัยกว้าง (wide dynamic range neurons) จะมีมากในชั้นของ lamina V ซึ่งจะรับสัญญาณที่ไม่เป็นอันตรายจาก lower-threshold mechanoreceptors เซลล์ประสาทรับความรู้สึกพิสัยกว้างจะมีพื้นที่ในการรับสัญญาณได้กว้างกว่าเซลล์ประสาทเกี่ยวกับความรู้สึกเจ็บปวดโดยเฉพาะและยังรับสัญญาณจากอวัยวะภายในได้บ่อยครั้งกว่าด้วย

ภายหลังผ่านการ synapse ที่ superficial layer ของ dorsal horn สัญญาณความรู้สึกเจ็บปวดจะถูกส่งต่อไปยังสมองผ่านทาง spinothalamic และ spinoreticular tract ของไขสันหลัง ซีกตรงกันข้าม นอกจากนี้ยังมีการ synapse ของเส้นใยประสาทที่ตำแหน่งอื่นของไขสันหลังด้วย เช่น ที่ ventral horn ทำให้เกิดวงจร reflex arc เพื่อให้สัตว์หลีกเลี่ยงสิ่งที่มีมากกระตุ้นให้เจ็บปวด การ synapse ที่ตำแหน่งอื่นๆ ยังส่งผลแบบต่างๆ กันไปได้อีก เช่น อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดที่บริเวณบาดเจ็บ



รูปที่ 5 การเชื่อมต่อของเส้นใยประสาทกับชั้นต่างๆ ของไขสันหลังส่วน dorsal horn
(Lamont *et al.*, 2000)

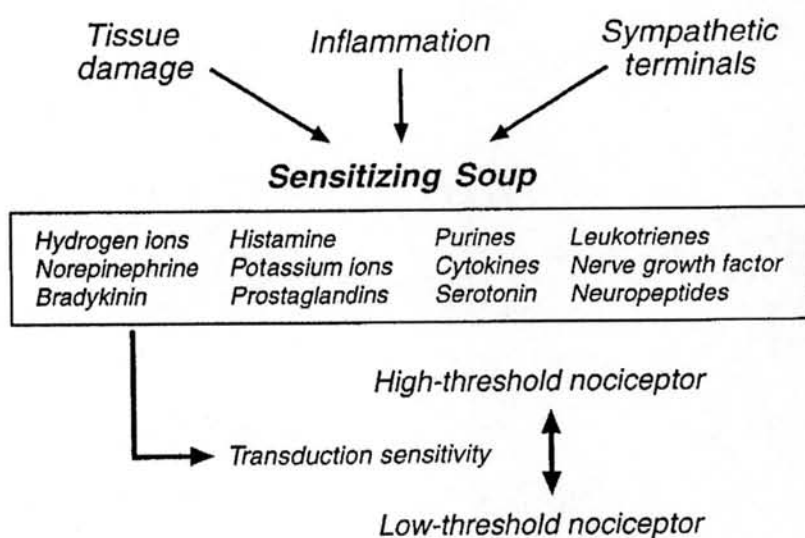
Central connection

ภายหลังจากเส้นใยประสาทรับความรู้สึกเข้าสู่สมอง จะมีการ synapse อีกครั้งกับเซลล์ประสาทในสมอง โดยที่สมองส่วนรากลามัสมีความสำคัญที่สุด แล้วจึงส่งสัญญาณต่อไปยังเปลือกสมองส่วนหน้าที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด คือ ส่วน prefrontal cortex หรือ medial frontal cortex นอกจากนี้ยังสันนิษฐานว่ายังมีเปลือกสมองบริเวณอื่นที่มีความเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด แต่ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอนว่าการรับรู้ความเจ็บปวดเกิดขึ้นที่ส่วนใด

Peripheral sensitization

โดยปกติสิ่งกระตุ้นที่เกิดจากแรงกด อุณหภูมิและสารเคมีจะไปกระตุ้น high threshold nociceptors ที่เชื่อมกับใยประสาทนำสัญญาณความเจ็บปวดคือ A delta และ C fibers เมื่อเซลล์เกิดความเสียหายจะมีการหลั่ง chemical mediators ออกมา เช่น substance P, neurokinin A และ calcitonin gene-related peptide ซึ่งมีผลโดยตรงในการกระตุ้น sensory และ sympathetic fibers สารเหล่านี้จะทำให้หลอดเลือดขยายตัว พลาสมาโปรตีน (plasma proteins) ออกมานอกหลอดเลือด และเกิดการรวมตัวของเซลล์อักเสบ ได้แก่ mast cells, macrophages, lymphocytes

และ platelet ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบออกมา (รูปที่ 6) เช่น hydrogen ions, norepinephrine, bradykinin, histamine, potassium ions, cytokines, serotonin, nerve growth factor, nitric oxide และสารจาก cyclo-oxygenase และ lipoxygenase pathways ของ arachidonic acid metabolism ทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บมากกว่าปกติ (hyperalgesia) ที่บริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ และมีความไวต่อการกระตุ้นมากขึ้น (hypersensitivity)

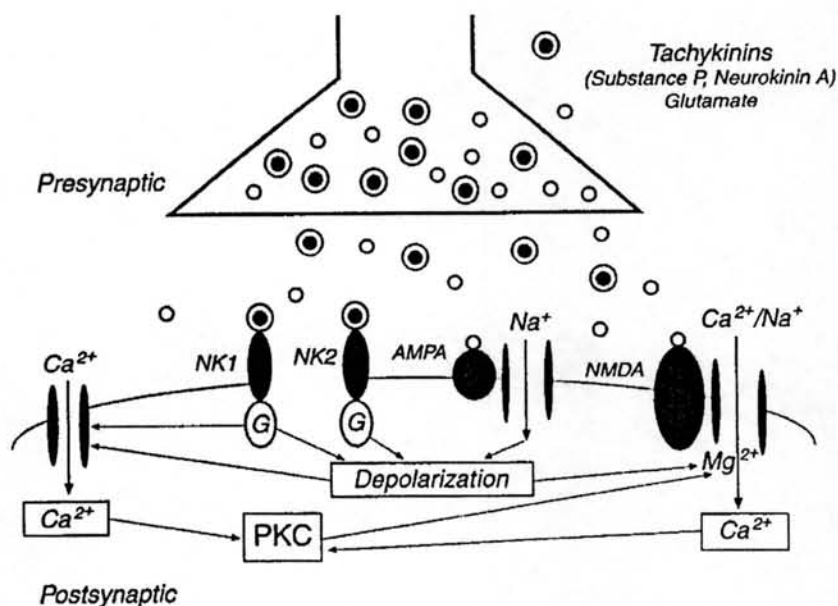


รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของ threshold ของตัวรับความรู้สึก เนื่องจากสารเคมีต่างๆ ที่หลั่งมาจากเซลล์อักเสบ (Woolf and Chong, 1993)

Central sensitization

การเปลี่ยนแปลงทางสรีระของกระบวนการ central sensitization ค่อนข้างซับซ้อนเกิดขึ้นทั้งที่ไขสันหลังและสมอง การเปลี่ยนแปลงที่ไขสันหลังเริ่มจาก A delta และ C fibers ส่งต่อกระแสประสาทจำนวนมากจากตัวรับความรู้สึกที่เกิด peripheral sensitization มา synapse กับเซลล์ประสาทที่ dorsal horn กระแสประสาทที่รอยต่อนี้อาจอยู่นานถึง 20 วินาที ดังนั้นเมื่อตัวรับความรู้สึกถูกกระตุ้นจากสิ่งเร้าด้วยความถี่ต่างๆ เป็นระยะเวลาสั้น จะเกิดการสะสมของ synaptic potential ส่งผลให้เกิด depolarization ของเซลล์ประสาทที่ dorsal horn มากขึ้น และต่อเนื่องเป็นเวลานาน ดังนั้นเมื่อมีกระแสประสาทจาก C-fiber เพียงไม่กี่วินาทีก็สามารถทำให้เกิด postsynaptic depolarization ได้นานหลายนาที ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า "wind-up" ของเซลล์ประสาทไขสันหลัง โดยมี N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors ที่จับกับ กลูตาเมต (glutamate) และ tachykinin receptors ที่จับกับ substance P และ neurokinin A เป็นตัวรับสำคัญของกระบวนการนี้

NMDA receptors ที่อยู่บน postsynaptic membrane ของ dorsal horn neuron (รูปที่ 7) เป็นตัวรับของ กลูตาเมต (glutamate) ซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาทที่หลั่งมาจาก presynaptic membrane ของเซลล์รับความรู้สึกชนิด C-fiber และมี neuropeptide เช่น glutamate, substance P, neurokinin A ซึ่งเป็น tachykinins ออกมาจับกับตัวรับที่ postsynaptic membrane เกิดการผ่านเข้าของ Na^+ และ Ca^{2+} สาร tachykinin ที่จับกับ neurokinin receptors จะกระตุ้น G-protein (G) ร่วมกับ Na^+ ที่เข้ามาทำให้เกิด depolarization ซึ่งไปมีผลโดยตรงทำให้ Mg^{2+} ในภาวะปกติที่ปิดช่องทางผ่านของไอออนที่ติดอยู่กับ NMDA receptors เปิดออก และมีผลโดยอ้อม โดยร่วมกับ G-protein ที่ถูกกระตุ้น ทำให้มี Ca^{2+} ผ่านเข้ามามากขึ้นไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C ให้ทำปฏิกิริยาเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ NMDA receptors ให้มีความไวต่อกลูตาเมตมากขึ้น เมื่อช่องทางผ่านของไอออนที่ติดอยู่กับ NMDA receptors เปิดออก Na^+ และ Ca^{2+} จะผ่านเข้ามาได้มากขึ้น ก็จะเกิด depolarization ของ dorsal horn neurons เพิ่มมากขึ้นกว่าภาวะปกติ สมองก็จะได้รับสัญญาณประสาทมากขึ้น และสัตว์ก็จะรับรู้ความเจ็บปวดมากขึ้นตามไปด้วย (Lamont *et al.*, 2000) NMDA antagonist ที่ใช้ฉีดเข้าของเหนือเยื่อหุ้มเซลล์คือ เคตามีนซึ่งยังเป็นที่ถกเถียงกันถึงผลของการใช้เคตามีนฉีดเข้าทางช่องเหนือเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อระงับปวดในสุนัขเนื่องจากการศึกษาในสุนัขยังมีไม่มากนัก เคตามีนหรืออีกชื่อคือ 2-(O-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone ถูกนำมาใช้ทางคลินิกเป็นครั้งแรกโดย Domino, Chidiff และ Corssen (1965)



รูปที่ 7 กลไกการเกิด central sensitization (NK1 = neurokinin 1 receptor, NK2 = neurokinin 2 receptor, AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor, NMDA = N-methyl-D-aspartate receptor, PKC = protein kinase C, G = G-protein) (Woolf and Chong, 1993)

การใช้ยาในการระงับความรู้สึกโดยการฉีดเข้าทางช่องไขสันหลัง

ในปี ค.ศ. 1885 Corning ได้ค้นพบว่าการฉีดโคเคนเข้าช่องไขสันหลังของสุนัขทำให้เกิดอาการอัมพาตและสูญเสียความรู้สึกที่ขาหลัง แต่ผลดังกล่าวนี้ยังไม่เป็นที่สนใจนักจนกระทั่งในปี ค.ศ. 1899 Bier ได้ฉีดโคเคนเข้าช่องสันอระฆาชนอยด์ในคน ส่วนในทางสัตวแพทย์ได้เริ่มมีการฉีดยาเข้าช่องสันอระฆาชนอยด์เป็นครั้งแรกในปีค.ศ. 1901 โดย Cuille และ Sendrail ที่ประเทศฝรั่งเศส ซึ่งได้มีการสาธิตทำในม้า วัวและสุนัข แต่วิธีนี้ทำได้ยากและอันตรายจึงไม่นิยมนัก ส่วนการฉีดยาเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองนำเข้ามาใช้ในประเทศอังกฤษโดย Brook ในปีค.ศ. 1930 ซึ่งเป็นที่นิยมกันมาก (Hall *et al.*, 2001) การฉีดยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่เข้าในช่องของไขสันหลังอาจให้เข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งเป็นช่องที่อยู่ระหว่างเยื่อหุ้มชั้นนอกสุดของไขสันหลังและกระดูกสันหลัง หรือให้เข้าช่องสันอระฆาชนอยด์ซึ่งอยู่ใต้เยื่อหุ้มที่มีน้ำไขสันหลังอยู่ การให้ยาเข้าช่องสันอระฆาชนอยด์จะใช้เวลาในขนาดที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการให้ยาเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง (Maze *et al.*, 1997) เทคนิคการฉีดยาเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองในแมวและสุนัขจะฉีดเข้าที่ช่อง lumbosacrum (Jones, 2001)

ยาที่สามารถฉีดเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองเพื่อระงับความรู้สึกมีหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม opioids ที่เป็น pure agonist เช่น มอร์ฟีน นิยมใช้กันมากที่สุดในการให้ทางช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองเพราะว่ามีฤทธิ์แรง (high potency) และออกฤทธิ์ได้นาน โดยในสุนัขจะให้ยาขนาด 0.1 มก./กก. มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 20-60 นาทีและออกฤทธิ์ได้นาน 16-24 ชั่วโมง (Jones, 2001) เนื่องจาก encapsulated form ของมอร์ฟีนที่หลังออกมาเมื่อให้ทางช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองนั้นมีฤทธิ์ถึง 62 ชั่วโมง จึงทำให้มีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดนาน (Yaksh *et al.*, 1999) เพทิติดีน เป็น pure agonist ที่ใช้ระงับความรู้สึกเฉพาะที่ได้ การใช้ในแมวมีระยะเวลาการออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์อยู่นาน 1-4 ชั่วโมง ซึ่งขึ้นกับปริมาณยาที่ให้ เมื่อให้เข้าทางช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองจะมีฤทธิ์เพียง 1/35 เท่าของมอร์ฟีน (Tung and Yaksh, 1982) เมทาโดนเป็น pure agonist ในแมวจะให้ยาขนาด 0.7-1 มก./กก. มีระยะเวลาการออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 4 ชั่วโมง ยาชนิดนี้สามารถใช้ในสุนัขได้เช่นกันแต่ไม่เป็นที่นิยมใช้ (Jones, 2001) ออกซิโมรโฟน เป็น pure agonist ที่มีการใช้กันมากในแถบอเมริกาเหนือแต่การฉีดเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองนั้นยังไม่เป็นที่นิยมใช้ ขนาดของยาที่ใช้คือ 0.1 มก./กก. มีฤทธิ์ในสุนัขนาน 10 ชั่วโมง (Popilskis *et al.*, 1991) ยังมีการถกเถียงถึงการให้เฟนทานิลซึ่งเป็น pure agonist เข้าทางช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง โดยมีการทดลองฉีดเฟนทานิลเข้าหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับกรให้เฟนทานิลเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยที่ผ่าเข้าพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (Loper *et al.*, 1990) ส่วนยาในกลุ่ม opioid agonist-antagonists หรือ partial agonists นั้นมี

หลายชนิด ได้แก่ บิวทอร์ฟานอล ซึ่งการให้เข้าหลอดเลือดดำและให้เข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมองไม่มีความแตกต่างกัน (Camann *et al.*, 1992) ส่วนบิวพริโนฟีน มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ช้าประมาณ 60 นาที ผลระงับความรู้สึกจะคล้ายกับมอร์ฟีน (Chrubasik *et al.*, 1987)

ยากลุ่ม alpha-2 adrenoceptor agonists ที่ใช้ฉีดเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง ได้แก่ ไชลาซีน เป็นยาที่มีการใช้ในสัตว์หลายชนิดและสามารถระงับความเจ็บปวดได้ ส่วนใหญ่แล้วจะใช้ในสัตว์ใหญ่และมีระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที และจะมีฤทธิ์นาน 3 ชั่วโมง (Jones, 2001) เมติโดมิดีนเป็น alpha-2 adrenoceptor agonist เช่นเดียวกับไชลาซีน การใช้ยาขนาด 15 มกค./กก. จะสามารถระงับปวดภายหลังการผ่าตัดได้นาน 4-8 ชั่วโมง (Vesal *et al.*, 1996)

ยาชาที่ใช้ฉีดเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง เช่น บิวพิวาเคนจะใช้ความเข้มข้น 0.25% หรือ 0.5% ที่ไม่มีสารกันเสีย (preservative free) ระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ 20 ถึง 30 นาที และสามารถออกฤทธิ์ได้นาน 4.5 ถึง 6 ชั่วโมง (Hedlund, 2002) ซึ่งระยะเวลาที่ออกฤทธิ์นั้นสัมพันธ์กับความสามารถในการจับกับโปรตีน (protein binding capacity) ยาชาอื่นๆ เช่น ลิโดเคน และเมพิวาเคน สามารถจับกับโปรตีนได้ 65-75% น้อยกว่าบิวพิวาเคนและโรพิวาเคน ซึ่งจับได้ 99% ดังนั้นลิโดเคนและเมพิวาเคนจึงออกฤทธิ์นาน 1.5-4 ชั่วโมงเท่านั้น ส่วนบิวพิวาเคนและโรพิวาเคนออกฤทธิ์ได้นานถึง 3-6 ชั่วโมง (Feldman, 1996)

Epidural NMDA antagonists

เคตามีนมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ NMDA receptors ซึ่งฤทธิ์ระงับปวด ความรู้สึกและจิตใจเป็นผลมาจากฤทธิ์ต่อ NMDA receptors เคตามีนจัดเป็น noncompetitive NMDA antagonists ที่ใช้หลัง จึงยับยั้งปฏิกิริยาที่ NMDA receptors ทำให้ไม่เกิด sensitization ของ dorsal horn neurons (Lamont *et al.*, 2000) จึงทำให้ไม่รู้สึกเจ็บปวด (รูปที่ 8)

เคตามีนออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยาสามารถผ่านรกได้อย่างรวดเร็ว เคตามีนเป็นยาที่มีคุณสมบัติดีกว่ายาสลบชนิดอื่นๆ อยู่หลายประการ เช่น มีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดและมีผลกดหัวใจและการไหลเวียนเลือดน้อย นอกจากนี้จะเป็นยาสลบแล้วยังมีรายงานถึงการมีฤทธิ์เป็นยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่ด้วย เคตามีนไม่มีฤทธิ์หย่อนกล้ามเนื้อ และอาจทำให้เกิดอาการกระตุ้นของกล้ามเนื้อขาถึงแม้จะไม่มีอาการกระตุ้นจากการผ่าตัดหรือสิ่งกระตุ้นอื่นๆ น้ำลายอาจสะสมและอุดตันทางเดินหายใจได้แม้ว่า laryngeal และ pharyngeal reflex ยังมีอยู่ก็ตาม การลดผลข้างเคียงของเคตามีนทำได้โดยให้ร่วมกับยาอื่น เช่น อะโทรปีน (atropine) ไดอะซีแพม (diazepam) มีดาโซแลม (midazolam) ไชลาซีน ดีโตมิดีน (detomidine) เมติโดมิดีน ไทโอบาบิทูเรต (thiobarbiturates) และยาตมสลบ (Hall *et al.*, 2001)

Inhibit Perception

- Anesthetics
- Opioids
- α_2 -agonists
- Benzodiazepines
- Phenothiazines

Modulation of Spinal Pathways

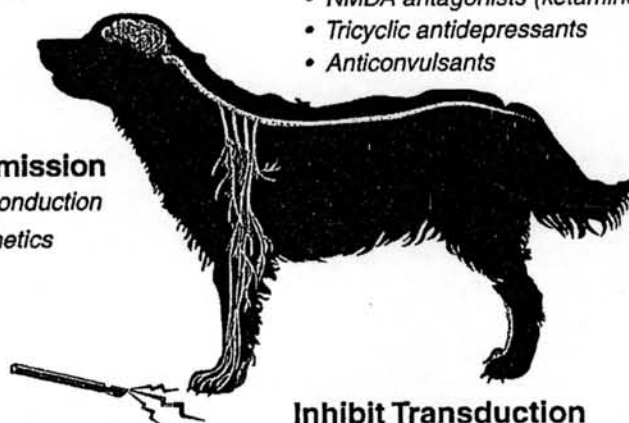
Inhibit central sensitization

- Local anesthetics
- Opioids or α_2 -agonists
- NSAIDs
- NMDA antagonists (ketamine)
- Tricyclic antidepressants
- Anticonvulsants

Inhibit Transmission

Inhibit impulse conduction

- Local anesthetics
- α_2 -agonists



Inhibit Transduction

Inhibit peripheral sensitization of nociceptors

- NSAIDs
- Opioids
- Local anesthetics
- Corticosteroids

รูปที่ 8 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้ระงับความเจ็บปวดในระดับต่างๆ ของการรับความรู้สึกเจ็บปวด (Lamont *et al.*, 2000)

การให้เคตามีนอาจฉีดเข้าช่องสันอะรฆานอยด์ของไขสันหลัง จากรายงานการให้เคตามีน 50 มก.เข้าช่องดังกล่าว พบว่าสามารถระงับความรู้สึกที่ขาของผู้ป่วยขณะทำศัลยกรรมได้นานถึง 45-90 นาที (Bion, 1984) Tsai และคณะ (1988) ให้เคตามีนขนาด 10 มก.เข้าช่องสันอะรฆานอยด์ของลิง พบว่ายามีฤทธิ์นาน 30 นาทีในการระงับความรู้สึกและการทำงานของขาเมื่อทดสอบให้ยืนไม่เกิน 40 วินาทีบนแผ่นร้อน 55 องศาเซลเซียส

Aithal และคณะ (1996) ให้เคตามีน 2.5 มก./กก. เข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลัง แล้วพบว่าสามารถระงับความรู้สึกเมื่อใช้เข็มแทงผิวหนังบริเวณก้นได้นาน 15-20 นาที นอกจากนี้ยังมีการให้เคตามีน 0.5-2.0 มก./กก. เข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลัง แล้วพบว่าสามารถระงับความรู้สึกเมื่อใช้เข็มแทงที่ผิวหนังและกล้ามเนื้อบริเวณโคนหาง ก้นและต้นขาหลังได้นาน 30-75 นาที (Segura *et al.*, 1998) มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเคตามีนกับเพ็ททิดีนและการนำมาใช้ร่วมกันโดยฉีดเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลัง พบว่าการใช้เคตามีน 2.5 มก./กก. อย่างเดียวสามารถ

ระงับความเจ็บปวดที่บริเวณหางและฝีเย็บได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 5-10 นาที และมีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดระดับปานกลาง 20-30 นาที และสามารถระงับความเจ็บปวดส่วนสวามได้สมบูรณ์ภายใน 5-15 นาที ส่วนการใช้เพ็ทิติน 2 มก./กก. จะมีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดได้ 30 นาที ถ้าใช้เคตามีนร่วมกับเพ็ทิตินจะระงับความเจ็บปวดที่บริเวณฝีเย็บได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 5 นาที (Amarpal *et al.*, 2003) ในการทำหมันตัดรังไข่และมดลูกในสุนัขได้มีการทดลองฉีดยาเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลังโดยให้กลุ่มที่ 1 ได้รับเคตามีน 1 มก./กก. เพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ 2 ได้รับเคตามีน 0.5 มก./กก. ร่วมกับมอร์ฟีน 0.05 มก./กก. และกลุ่มที่ 3 ได้รับเคตามีน 1 มก./กก. ร่วมกับมอร์ฟีน 0.25 มก./กก. แล้ววัดอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ ความดันเลือดและค่ากรดต่าง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 3 กลุ่ม ดังนั้นเคตามีนจึงเหมาะที่จะนำมาใช้ระงับความรู้สึกขณะผ่าตัด (Acosta *et al.*, 2005) และน่าที่จะมีการศึกษาการให้เคตามีนเข้าช่องเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลังเพื่อเสริมฤทธิ์ของยาสลบชนิดต่างๆ รวมทั้งยาดมสลบเพื่อลดขนาดของยาสลบและเพิ่มความปลอดภัยในการวางยาสลบ