

บทที่ 2

บทปริทัศน์วรรณกรรม

ความเจ็บปวดเป็นความรู้สึกที่ยากจะพรรณนาหรือให้คำจำกัดความ ซึ่งไม่สามารถวัดได้โดยตรง ในมนุษย์อาจประเมินความเจ็บปวดได้ด้วยตนเอง แต่ในสัตว์นั้นสัตว์แพทย์จะสามารถทราบถึงความเจ็บปวดของสัตว์ได้จากการสังเกตพฤติกรรม และการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของสัตว์ (Potthoff และ Carithers, 1989) ลักษณะทางกายวิภาคของการรับรู้ความรู้สึกในมนุษย์และสัตว์มีความคล้ายคลึงกัน ดังนั้นภาวะที่ทำให้มนุษย์รู้สึกเจ็บปวด จึงสามารถสันนิษฐานว่าเกิดกับสัตว์ได้เช่นเดียวกัน แต่สัตว์จะฟื้นตัวภายหลังจากการผ่าตัดได้ดีกว่า และมีความทนทานต่อโรคหรือความผิดปกติได้ดีกว่ามนุษย์ (Hanzen, 1994) การแสดงออกต่อความเจ็บปวดของสัตว์แต่ละชนิดอาจจะแตกต่างกันไป (Morton และ Griffiths, 1985) โดยสุนัขจะแสดงอาการกั๊ก เลีย หรือ เกาบริเวณที่เกิดความเจ็บปวดนั้น สุนัขจะแสดงอาการกระวนกระวาย สั่นเกร็ง หอบ นอนคราง น้ำลายไหลมาก ม่านตาขยาย และเมื่อจับต้องตัวสุนัขจะร้องและแสดงอาการดุร้ายกว่าปกติ (Crane, 1987; Haskin, 1987)

ความเจ็บปวดอาจแบ่งออกได้เป็น 3 ระดับคือ ระดับไม่รุนแรง ปานกลาง และรุนแรง หรืออาจแบ่งเป็นความเจ็บปวดของอวัยวะภายนอก และอวัยวะภายใน หรือความเจ็บปวดแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งความเจ็บปวดแบบเฉียบพลันจะกระตุ้นให้ร่างกายตอบโต้ความเจ็บปวดโดยการหลั่งเล็ซงหรือกำจัดสิ่งที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ส่วนความเจ็บปวดแบบเรื้อรังจะทำให้เกิดความทุกข์ทรมานจนอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางจิตใจและร่างกายตามมา แต่ถ้าความเจ็บปวดไม่รุนแรงอาจไม่สังเกตเห็นได้ในสัตว์ ส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด มีทั้งตัวรับความรู้สึกเจ็บปวดที่อยู่บริเวณผิวหนัง ระบบประสาทส่วนปลายไขสันหลังและสมอง จากการที่ความรู้สึกเจ็บปวดเกี่ยวข้องกับหลายส่วน จึงสามารถใช้ยาระงับปวดที่ซับซ้อน pain pathway ที่ตำแหน่งต่าง ๆ ได้ (Raffe และ Tranquilli, 1989) โดย

อาจแบ่งกลุ่มของยาระงับปวด ตามตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ได้เป็น ยาระงับปวดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ที่ระดับไขสันหลัง และยาระงับปวดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

กลไกประสาทของความรู้สึกเจ็บปวด (Neural mechanism of pain)

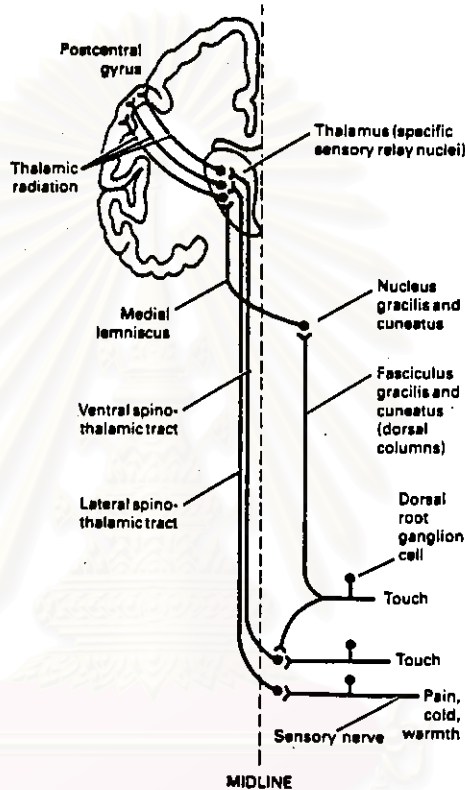
การนำและรับรู้ความเจ็บปวดของส่วนต่างๆในร่างกาย เช่น ผิวหนัง อวัยวะภายใน หลอดเลือด และอวัยวะต่างๆ จะมีตัวรับความเจ็บปวด (pain receptors) เมื่อมีการกระตุ้นที่ตัวรับนี้จะมีการส่งกระแสประสาทไปตาม peripheral nerve fibers ผ่านไขสันหลังไปสู่สมอง เพื่อแปลความรู้สึกและแสดงพฤติกรรมโต้ตอบต่อสิ่งกระตุ้น โดยเส้นประสาท 2 ชนิด คือ

1. Myelinated A fibers มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2-5 ไมครอน มีความเร็วในการส่งกระแสประสาทประมาณ 12-30 เมตรต่อวินาที
2. Unmyelinated C fibers เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.4-1.2 ไมครอน มีความเร็วในการส่งกระแสประสาทประมาณ 0.5-2 เมตรต่อวินาที (Ganong, 1991)

ความเจ็บปวดที่ถูกส่งผ่านทาง myelinated A fibers จะมีลักษณะเจ็บจี๊ดๆ เป็นพักๆ แล้วก็หายไป สามารถบอกตำแหน่งที่เจ็บปวดได้ถูกต้องแน่นอน และส่วนมากมักจะเกิดทันทีที่ได้รับบาดเจ็บทางผิวหนัง เช่น มีดบาด หนามตำ ผ่าตัด หรือประสบอุบัติเหตุ เป็นต้น ส่วนความเจ็บปวดที่ถูกส่งผ่านทาง unmyelinated C fibers จะมีลักษณะปวดตื้อๆ เรื้อรังไม่สามารถบอกตำแหน่งที่เจ็บปวดได้ชัดเจน รวมทั้งความเจ็บปวดที่มาจากอวัยวะภายในหรือเนื้อเยื่อที่อยู่ลึกลงไป ซึ่งมักมีอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย เช่นมีการเปลี่ยนแปลงทางความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจและการหายใจ (ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา, 2538)

เมื่อมีการกระตุ้นตัวรับความรู้สึกเจ็บปวด กระแสประสาทจะถูกส่งไปตามเส้นประสาทกลุ่ม A และ C fibers ไปยังไขสันหลังโดยผ่านทาง dorsal root ganglia เข้าสู่ substantia gelatinosa ของ dorsal horn ส่วนปลายสุดของเส้นประสาทที่กล่าวนี้จะเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทจำนวนมากใน dorsal spinal grey matter ซึ่งทำหน้าที่รับและรวบรวมกระแสประสาท แล้วส่ง

ต่อขึ้นไปสู่สมองทาง ventrolateral spinothalamic pathway และ dorsal column (พัชรวิทย์
ปิ่นแห่งเพชร, 2531) ตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 pathway ของการนำความรู้สึกเกี่ยวกับการสัมผัส ความเจ็บปวด และ อุณหภูมิ
(Ganong,1991)

Ventrolateral spinothalamic pathway นำกระแสประสาทที่เกี่ยวกับความรู้สึกเจ็บปวด อุณหภูมิ แรงกดหรือแรงสัมผัส เส้นประสาทใน pathway นี้ จะทอดข้ามที่ anterior white commissure แล้วขึ้นสู่สมองทางด้าน ventrolateral spinal quadrant ซึ่งอยู่ทางด้านตรงข้าม ผ่านไปยัง ventral posterior lateral thalamus และไปที่ somatosensory cortex ส่วน dorsal column pathway นำกระแสประสาทที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของข้อต่อและกล้ามเนื้อ ตำแหน่ง

การทรงตัวของร่างกาย รวมทั้งการสัมผัสและการสัมผัสอื่นเบา ๆ เส้นประสาทใน pathway นี้ จะไม่มี synaptic relay ในไขสันหลังแต่จะไปเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทในสมองระดับ lower brain stem ซึ่งจะส่ง axon เข้าไปสิ้นสุดที่ ventral posterior lateral thalamus ของฝั่งตรงข้าม ดังนั้น ventral posterior lateral thalamus จะได้รับกระแสประสาทซีกกันจากทั้ง dorsal column pathway และ ventrolateral spinothalamic pathway แต่จะตอบสนองต่อกระแสประสาทที่มาจาก dorsal column pathway ได้เด่นชัดกว่า เพราะการนำกระแสประสาทไปตาม pathway นี้ไปเร็วกว่ามาก

ความรู้สึกต่างๆที่ถูกส่งผ่านทาง dorsal column และ ventrolateral spinothalamic pathways เมื่อมาถึง ventral posterior lateral thalamus จะสามารถบอกความรู้สึกหายๆ เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ การสัมผัสและแรงกด ส่วนการที่จะบอกถึงความรุนแรงและแหล่งที่มาของความรู้สึกอย่างละเอียด ต้องส่งไปแปลผลที่ cerebral cortex โดยเฉพาะที่ somatosensory cortex ซึ่งเป็นบริเวณแคบๆอยู่ที่ผิวนอกของ cerebral cortex

ยาระงับปวดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย

ยาระงับปวดในกลุ่มนี้ ประกอบด้วยยาระงับการอักเสบกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) กลุ่ม nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) กลุ่มยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) และกลุ่มมอร์ฟีน (opioids)

- ยาในกลุ่ม corticosteroids (ตารางที่ 1) แบ่งออกเป็น glucocorticoids และ mineralocorticoids ซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกัน glucocorticoids มีหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันในร่างกาย ส่วน mineralocorticoids มีหน้าที่รักษาสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ของร่างกาย ในส่วนของการระงับปวดนั้น glucocorticoids ออกฤทธิ์ระงับปวดที่เกิดจากการอักเสบโดยการยับยั้งการสร้าง prostaglandins โดยยับยั้ง phospholipase ที่จะ catalyze ให้ phospholipids เปลี่ยนเป็น arachidonic acid ซึ่งเป็น precursor ของ prostaglandins (รูปที่ 2) นอกจากนี้ glucocorticoids ยังออกฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วยกลไกอีกหลายชนิด ยับยั้ง

การทำงานของ leukocytes และ monocyte-macrophage ในการสร้างสาร chemotactic และองค์ประกอบต่างๆที่มีผลเพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอย การขยายตัวของหลอดเลือดแดง และการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนอกหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลให้การตอบสนองของเซลล์เหล่านี้ต่อแอนติเจนลดลง glucocorticoids ในขนาดสูงทำให้ผนังของ lysosome อยู่ตัวซึ่งทำให้เอนไซม์ที่ทำหน้าที่สลายโปรตีนออกไปยังบริเวณอักเสบลดลง ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คือทำให้เกิดแผลหลุมในทางเดินอาหารและกดการทำงานของต่อมหมวกไต

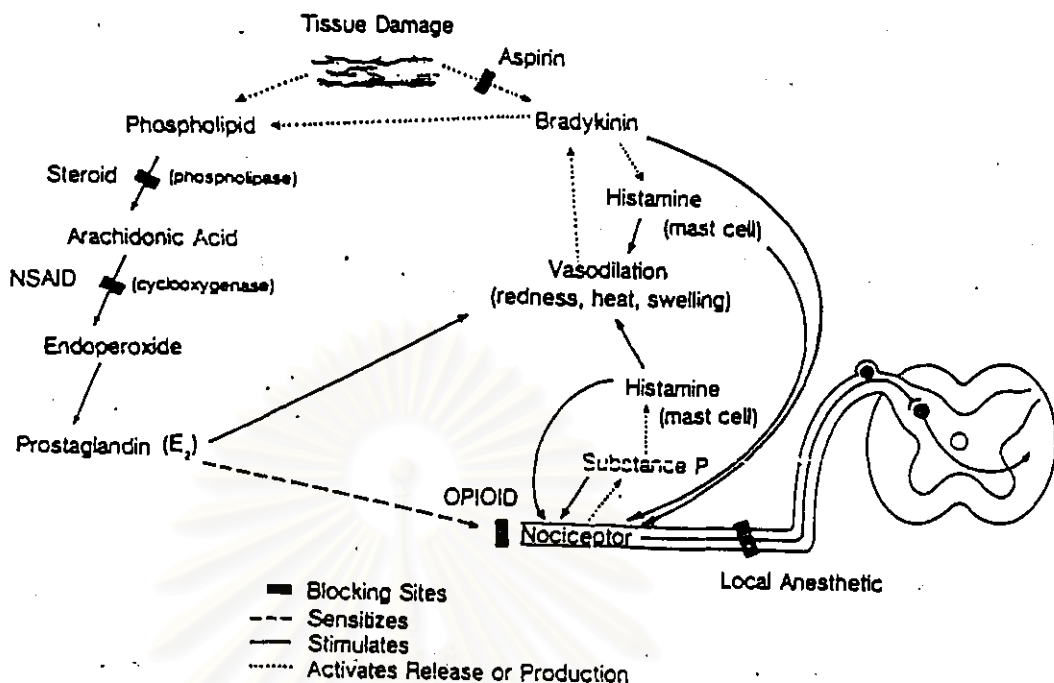
ตารางที่ 1 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และฤทธิ์เก็บโซเดียมของ corticosteroids (พยงค์ วณิกเกียรติ, 2537)

ชื่อยา	ความแรงของฤทธิ์ต้านการอักเสบ	ความแรงของฤทธิ์กักโซเดียม	ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์
Cortisol	1	1	S
Tetrahydrocortisol	0	0	-
Prednisone	4	0.8	I
Prednisolone	4	0.8	I
6 α - Methylprednisolone	5	0.5	I
Fluorocortisone	10	125	S
11-Desoxycortisol	0	0	-
Cortisone	0.8	0.8	S
Triamcinolone	5	0	I
Paramethasone	10	0	L
Betamethasone	25	0	L
Dexamethasone	25	0	L

S = ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น หรือมีค่าครึ่งชีวิตของฤทธิ์ 8-12 ชั่วโมง

I = ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ปานกลาง หรือมีค่าครึ่งชีวิตของฤทธิ์ 12-36 ชั่วโมง

L = ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน หรือมีค่าครึ่งชีวิตของฤทธิ์ 36-72 ชั่วโมง



รูปที่ 2 ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยาระงับปวดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย (Potthoff และ Carithers, 1989)

- ยาในกลุ่ม NSAIDs มีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด บวม ร้อน แดง เมื่อมีการอักเสบ ยาในกลุ่มนี้แตกต่างจากยาในกลุ่ม opioids คือไม่ทำให้เสพติดและมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยมาก การออกฤทธิ์ระงับปวดและระงับอักเสบที่ระบบประสาทส่วนปลายหมายถึงไปออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อที่มีการอักเสบนั้น การอักเสบเป็นกลไกที่สำคัญเพื่อต่อสู้กับสิ่งที่เป็นอันตรายกับร่างกาย ซึ่งการอักเสบก่อให้เกิดความเจ็บปวด และรบกวนต่อการทำงานตามปกติของอวัยวะนั้นๆ เมื่อมีการแตกทำลายของเซลล์ phospholipids ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์จะถูกย่อยโดยเอนไซม์ phospholipase ได้กรดไขมัน arachidonic และกรดไขมันนี้จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cyclo-oxygenase ได้สาร endoperoxides ซึ่งมีอายุสั้นมาก ถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปจนได้ prostaglandins ในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบระดับ prostaglandins จะสูงกว่าระดับปกติมากจึงคิดว่า prostaglandins อาจเป็นตัวทำให้ pain receptor ไวต่อการกระตุ้นมากขึ้น ยาในกลุ่ม NSAIDs นี้มีผลในการยับยั้งการทำงานของ cyclo-oxygenase ในการเปลี่ยน arachidonic acid ให้กลายเป็น endoperoxides ทำให้ไม่เกิดการสังเคราะห์ prostaglandins (รูปที่ 2) ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้

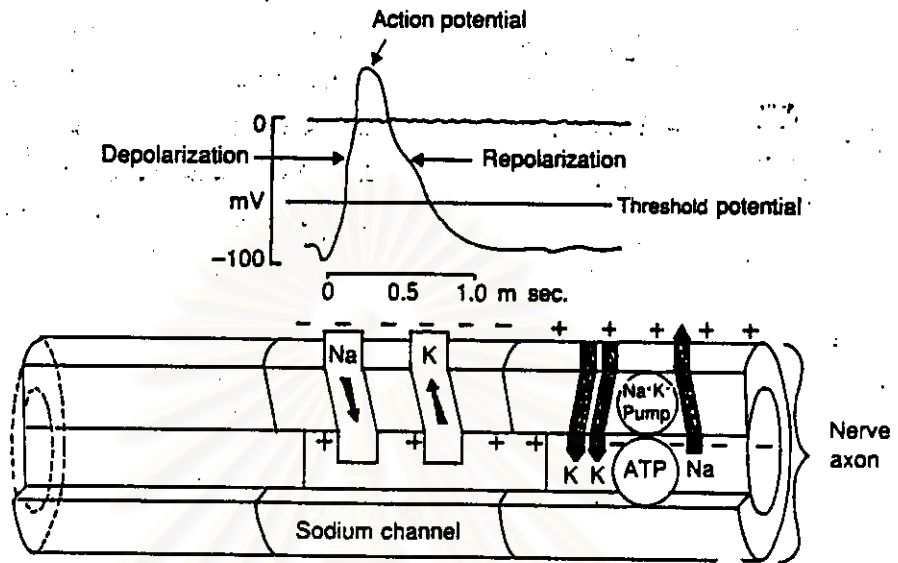
คือระคายต่อกระเพาะอาหารทำให้เกิดการอาเจียน ท้องเสีย และแผลหลุมในกระเพาะอาหาร อาจทำให้เกิดภาวะผิดปกติของเลือด (blood dyscrasia) และเนื้อตายบริเวณตับและไต การให้ ยานขนาดสูงขึ้นไปไม่ทำให้ผลในการระงับปวดเพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้เหมาะสำหรับการระงับปวดใน ชั้นไม่รุนแรงจนถึงปานกลาง และให้ผลดีต่อการระงับปวดที่เกิดที่ผิวหนังและอวัยวะภายนอก มากกว่าความเจ็บปวดที่เกิดจากอวัยวะภายใน ขนาดและวิธีใช้ยากลุ่ม NSAIDs แต่ละชนิดแสดง ในตารางที่ 2

- ยาชาเฉพาะที่คือยาที่ออกฤทธิ์สกัดกั้นการนำส่งพลังประสาท ณ บริเวณที่ยานั้นสัมผัส กับเส้นประสาท รวมทั้งปลายประสาทที่ต่ำลงมา (รูปที่ 2) มีผลทำให้หมดความรู้สึก อาจมี กล้ามเนื้ออ่อนแรง และสูญเสียการทำงานของประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย Cocaine เป็นยาชา ชนิดแรกที่น่ามาใช้เมื่อ ปี ค.ศ.1884 จากนั้นก็มีการสังเคราะห์ยาชาชนิดใหม่เรื่อยมา และใน ปี ค.ศ.1929 ได้มีการสังเคราะห์ Lidocaine ซึ่งเป็นยาชาที่มีคุณสมบัติที่ดีและเป็นที่ยอมรับใช้มาจนถึง ปัจจุบัน ยาชาเฉพาะที่อาจแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่ม ester ได้แก่ Cocaine, Procaine, Chlorprocaine และ Tetracaine กลุ่ม amide ได้แก่ Lidocaine, Mepivacaine, Prilocaine, Bupivacaine, Etidocaine และ Dibucaine และกลุ่ม Saxitoxin และ Tetrodotoxin

ในภาวะปกติเยื่อหุ้มประสาทจะไม่ยอมให้โซเดียมผ่านแต่ยอมให้โพตัสเซียมผ่านเข้า ออกได้ ทำให้มีความต่างศักย์ระหว่าง -50 ถึง -70 มิลลิโวลต์ เรียกว่า resting membrane potential เมื่อมีการกระตุ้นจะทำให้โซเดียมเคลื่อนออกจาก extracellular fluid (ECF) เข้าสู่ axoplasm ผ่าน channel ของโซเดียม มีผลให้ผนังด้านในของ membrane เป็นบวกประมาณ +30 ถึง +40 มิลลิโวลต์ เกิด action potential กระจายไปตามเยื่อหุ้มประสาททำให้มีการนำส่งกระแสประสาท ไปสู่ receptor เรียกการเปลี่ยนแปลงของ membrane voltage นี้ว่า depolarization ถ้าเส้นประสาท มี myelin sheath หุ้มกระแสประสาทจะถูกนำส่งโดยกระโดดไปตาม node of Ranvier เมื่อ กระแสประสาทเคลื่อนผ่านไปแล้วเยื่อหุ้มประสาทจะกลับสู่สภาพเดิม กล่าวคือโซเดียมจะถูก ผลักออกจาก axoplasm ด้วยขบวนการ sodium pump ขณะเดียวกัน โพตัสเซียมจะเคลื่อนกลับเข้าสู่ผนังด้านในของ membrane (รูปที่ 3) ทำให้มีความต่างศักย์เป็นลบ เรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า repolarization

ตารางที่ 2 ขนาดและวิธีใช้ยาระงับปวดในกลุ่ม opioids และ NSAIDs (Hanzen,1994)

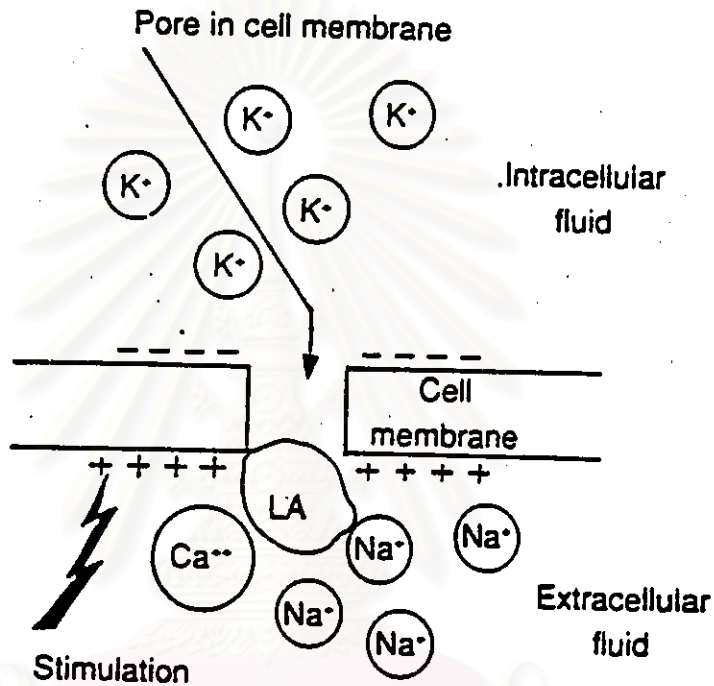
Drug	Dose (mg/kg)	Route	Interval (hours)
Opioid agonists			
Morphine	0.05-0.4 (dogs)	Intravenous	1-4
	0.20-1.0(dogs)	Intramuscular,subcutaneous	2-6
	0.05-0.2(cats)	Intramuscular,subcutaneous	2-6
	0.30-3.0(dogs)	Oral	4-8
Oxymorphone	0.02-0.10(dogs)	Intravenous	2-4
	0.02-0.05 (cats)		
	0.05-0.20(dogs)	Intramuscular,subcutaneous	2-6
	0.05-0.10(cats)		
Codeine	1.0-4.0(dogs)	Oral	1-6
Fentanyl	0.003-0.010(dogs)	Intravenous	0.5-1.0
Codeine(60 mg) Plus acetaminophen (300mg) combination tablets	1-2 mg (dogs)	Oral	6-8
Opioid agonist-antagonist			
Butorphanol	0.2-0.8(dogs)	Intramuscular,intravenous, subcutaneous	1-3
	0.1-0.4(cats)	Intramuscular,intravenous, subcutaneous	1-6
	0.2-1.0(cats)		4-6
Pentazocine	1.0-3.0(dogs)	Intramusculr, subcutaneous	0.5-3.0
Nalbuphine	0.5-1.5(dogs)	Intramusculr, subcutaneous	1-6
Opioid partial agonist			
Buprenorphine	0.005-0.020(dogs)	Intramusculr, subcutaneous	4-8
	0.005-0.010(cats)		
Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID)			
Aspirin	10-25(dogs)	Oral	8-12
	10-20(cats)	Oral	48
Phenylbutazone	10-25(dogs)	Oral	8-12
	(800mg/day maximum)		
Flunixin meglumine	0.5-1.0 (dogs)	Intravenous	24(less than five days)
Naproxen	1.2-2.8(dogs)	Oral	24
Piroxicam	0.3 (dogs)	Oral	48
Meclofenamic acid	1.1-2.2(dogs)	Oral	24



รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของไอออนเมื่อมี action potential เกิดขึ้นเมื่อมีการนำส่งกระแสประสาท (กิ่งแก้ว อินเกษม, 2538)

ในปัจจุบันเชื่อว่ายาชาเฉพาะที่ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ขัดขวางการนำส่งพลังประสาทโดย ส่วนของยาชาที่มีประจุบวก (cation) จับกับตัวรับ (receptors) ที่มีประจุไฟฟ้าตรงกันข้ามที่ผิวด้านในของ channel ของโซเดียมทำให้มีการปิดกั้นโซเดียมไม่ให้ผ่านเข้าสู่ axoplasm (รูปที่ 4) จึงไม่เกิด depolarization และทำให้นำส่งกระแสประสาทไม่ได้ ผู้ป่วยหรือสัตว์ป่วยจะหมดความรู้สึกชั่วคราว เมื่อยาชากระจายออกจากตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แล้วถูกทำลายหรือถูกขับถ่าย ออกจากร่างกาย เส้นประสาทนั้นก็จะกลับมาทำงานได้ตามปกติ ทฤษฎีนี้เรียกว่า surface charge theory หรือ specific receptor theory การขัดขวางพลังประสาทนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณ cation ของยาชา ขณะที่ base form (unionized form) เป็นปัจจัยสำคัญสำหรับการซึมผ่านเนื้อเยื่อของยาชาเพื่อไปสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ดังนั้น ในสภาวะที่เป็นด่างยาชาจะออกฤทธิ์ได้เร็ว

ตรงกันข้ามกับสภาวะที่เป็นกรด เช่น มีบาดแผลติดเชื้อ ยาชาจะอยู่ในลักษณะของ cationมากกว่า จึงซึมผ่านตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้น้อย

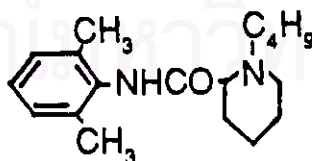


รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่ (กิ่งแก้ว อันเกษม, 2538)

ยาชาทุกชนิดยกเว้น Cocaine จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยออกฤทธิ์หย่อนกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดโดยตรง ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดนี้แปรตามความแรงของการออกฤทธิ์ระงับความรู้สึกซึ่ง Bupivacaine HCl มีความแรงของการออกฤทธิ์ประมาณ 8 เท่าเมื่อเทียบกับ Procaine และทำให้ยาชาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้เร็วจึงหมดฤทธิ์เร็ว มีผู้นิยมผสมยาตีบหลอดเลือด Epinephrine ในขนาด 1:200,000 หรือความเข้มข้นของยานี้ 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีข้อดีคือลดการดูดซึมยาชาเข้ากระแสเลือดทำให้ลดพิษของยาชาต่อร่างกาย เพิ่มฤทธิ์ขัดขวาง

การนำส่งพลังประสาท และฤทธิ์ของยาชาอยู่นานกว่าชนิดที่ไม่ได้เติมยาตีบหลอดเลือดประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ แต่การผสมยาตีบหลอดเลือดในยาชาที่ละลายในไขมันได้ดีและออกฤทธิ์ได้นาน เช่น Bupivacaine HCl และ Etidocaine จะไม่เพิ่มระยะเวลาของการออกฤทธิ์อย่างชัดเจน

ภายหลังจากยาชาเฉพาะที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้วยาชาจะกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะยาชากลุ่ม amide ละลายในไขมันได้ดีจะถูกดูดซึมที่อวัยวะสำคัญได้แก่ สมอง ตับ ไตและหัวใจได้มาก ยากลุ่มนี้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ microsomal ที่ตับ โดย Prilocaine ถูกทำลายเร็วที่สุด ขณะที่ Bupivacaine ถูกทำลายช้าที่สุด สำหรับ Lidocaine, Mepivacaine และ Etidocaine ถูกทำลายในอัตราปานกลาง ยากลุ่มนี้จะมีเมตาบอลิซึมอย่างสมบูรณ์ก่อนถูกขับออกทางไต มีน้อยกว่าร้อยละ 5 ของยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม (กึ่งแก้ว อันเกษม, 2538) การระงับปวดโดยวิธีฉีดยาชาเฉพาะที่ขัดขวางการทำงานของเส้นประสาทที่อยู่ระหว่างซี่โครง (intercostal nerve blocks) ใช้ในมนุษย์และสัตว์ภายหลังการผ่าตัดช่องอก (Haskins, 1987) ยาชาเฉพาะที่ที่นิยมใช้คือ Bupivacaine hydrochloride มีสูตรทางเคมีคือ 1-butyl-2,6-hexahydropicolinylxylidine (รูปที่ 5) เนื่องจากยาชาชนิดนี้ออกฤทธิ์นาน โดยให้ผลในการระงับปวดนานประมาณ 3-5 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังสามารถให้ยาชาเฉพาะที่เข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอด (intrapleural) เพื่อระงับปวดภายหลังการผ่าตัดช่องอก และให้ยาชาเฉพาะที่เข้าช่องไขสันหลัง (epidural) สำหรับระงับปวดทางด้านท้ายของลำตัวได้ด้วย (Quandt และ Rawling, 1996) แต่ไม่ควรใช้ยานี้สำหรับทำ intravenous regional anesthesia เพราะมีพิษต่อหัวใจทำให้เต้นผิดจังหวะอาจรุนแรงถึง ventricular fibrillation และ cardiac arrest ได้



รูปที่ 5 สูตร โครงสร้างทางเคมีของ Bupivacaine HCl

ยาในกลุ่ม opioids ให้ผลในการระงับปวดที่ระดับประสาทส่วนปลายได้ดี เช่นเดียวกับระดับประสาทส่วนกลาง ซึ่งผลในระดับประสาทส่วนปลายเกิดจากการขัดขวาง adenylylcyclase และเพิ่ม threshold ของตัวรับความเจ็บปวด (รูปที่ 2)

ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ที่ระดับไขสันหลัง

ยาในกลุ่ม opioids หมายถึงยาทั้งหมดซึ่งได้จากธรรมชาติหรือสังเคราะห์ขึ้นมา ซึ่งให้ผลในการออกฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีน และยังรวมถึงยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีนด้วย (ยุพิน สัจจวิริยะ, 2537) ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อการระงับปวดที่ไขสันหลังในหลายระดับ โดยมีผลต่อ receptors ที่อยู่บริเวณ dorsal root ganglia เพื่อขัดขวางการนำส่งพลังประสาทจาก dorsal root zone ของไขสันหลังสู่ higher centers receptors ที่เกี่ยวข้องกับยาในกลุ่มนี้มีอยู่ 3 ชนิด คือ Mu (μ) หรือ morphine receptor เมื่อถูกกระตุ้นทำให้หมดความรู้สึกเจ็บปวด รุ่มาตาหรี ฉุกเฉินมีร่างกายลดลง และทำให้เกิดการติดยา Kappa (κ) หรือ Ketocyclazocine receptor เมื่อถูกกระตุ้นจะหมดความรู้สึกเจ็บปวด กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้รุ่มาตาหรี การหายใจแรงขึ้น และอาจทำให้เกิดอาการคลื่นคลั่งในมนุษย์ได้ และ Delta (δ) receptor เมื่อถูกกระตุ้นทำให้หมดความรู้สึกเจ็บปวด (Ahrens, 1996)

สำหรับ μ receptors ยังแบ่งเป็น receptors ย่อย ๆ ได้อีก เช่น μ_1 receptor จะพบมากบริเวณที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดเมื่อกระตุ้น receptor นี้ จะทำให้หมดความรู้สึกเจ็บปวด และมีอารมณ์เคลิบเคลิ้ม ส่วน μ_2 receptor พบได้ทั้งที่บริเวณสมองและไขสันหลัง เมื่อ receptor นี้ถูกกระตุ้นอาจทำให้เกิดการหายใจและอาการท้องผูก ปัจจุบันได้มีการแบ่งยา opioids ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มแรก opioid agonist ได้แก่มอร์ฟีนและสารที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับมอร์ฟีน กลุ่มที่สอง opioid agonist-antagonists เช่น Buprenorphine ซึ่งถือเป็น partial agonist ส่วน Nalorphine จะออกฤทธิ์เป็น agonist กับ K receptors ในขณะที่เดียวกันจะออกฤทธิ์เป็น antagonist กับ μ receptors และ Pentazocine จะออกฤทธิ์เป็น agonist กับ K และ δ receptors แต่ออกฤทธิ์เป็น antagonist กับ μ receptors รวมทั้ง Butorphanol ซึ่งไม่ออกฤทธิ์กับ μ receptors แต่จะออกฤทธิ์กับ K receptors และ กลุ่มที่สามคือ opioid antagonists สารในกลุ่มนี้

เช่น Naloxone และ Naltrexone ออกฤทธิ์เป็น antagonists อย่างเดียว โดยออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ opioid receptors ซึ่งยาในกลุ่มนี้ใช้ในการหักล้างฤทธิ์ของยาในกลุ่ม opioid agonists ยาในกลุ่ม opioids นี้จะมีผลต่อ receptors ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลของยาในกลุ่ม opioids แต่ละชนิดต่อ receptors (Ahrens, 1996)

Opioid	Receptor		
	Mu	Kappa	Delta
Morphine	Ag	Ag	?
Fentanyl	Ag	Ag	?
Oxymorphone	Ag	Ag	?
Etorphine	Ag	Ag	?
Carfentanil	Ag	Ag	?
Meperidine	Ag	Ag	?
Pentazocine	Antag	Ag	Ag
Butorphanol	Antag	Ag	?
Nalbuphine	Antag	Ag	?
Nalorphine	Antag	P-Ag	?
Buprenorphine	P-Ag	Antag (?)	?
Enkephalins +	O	O	Ag
Endorphins+	Ag	Ag*	Ag
Dynorphine+	O	Ag	O
Naloxone	Antag	Antag	Antag
Naltrexone	Antag	Antag	Antag

Ag = agonist; Antag = antagonist; P-Ag = partial agonist; O = no effect; ? = unknown effect.

* For kappa₂ receptor only.

+ Endogenous opioids.

- ยาในกลุ่ม opioid agonists ที่นิยมใช้ในการระงับปวดคือ Morphine, Oxymorphone และ Meperidine Morphine จะให้ผลในการระงับปวดและสงบประสาทนานประมาณ 5-6 ชั่วโมง ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30-45 นาที และก่อนการฉีด Morphine เพื่อระงับปวดหรือสงบประสาท ควรฉีด Atropine sulphate หรือ Glycopyrrorate เพื่อลดผลข้างเคียงของ Morphine ที่จะเกิดกับระบบไหลเวียนและระบบทางเดินอาหาร Meperidine มีผลข้างเคียงคล้ายกับ Morphine แต่มีผลในการระงับปวดสั้นกว่า 1 ชั่วโมง เนื่องจาก Meperidine ให้ผลการระงับปวดในช่วงสั้น จึงนิยมใช้เป็นยานำสลบมากกว่าเป็นยาระงับปวด Oxymorphone เป็นยาระงับปวดที่สัตว์แพทย์นิยมใช้เช่นเดียวกับ Morphine ซึ่งมีผลในการสงบประสาทด้วย มีระยะเวลาออกฤทธิ์ระงับปวดประมาณ 2-5 ชั่วโมง Oxymorphone ให้ผลในการระงับปวดในลูกสัตว์ได้ดีมากกว่ารวมทั้งในสัตว์อายุมากที่มีปัญหาเกี่ยวกับเบาหวานร่วมด้วย Oxymorphone มีผลต่อระบบหายใจและ cough reflex น้อย ทำให้สัตว์สามารถไอ เพื่อป้องกันภาวะท่อทางเดินหายใจอุดตัน อาจฉีด Diazepam หรือ Acepromazine ร่วมกับ Oxymorphone เพื่อสงบประสาทและป้องกันการเกิดภาวะระคายเคือง และ hypersensitivity ในแมว และในรายที่สัตว์เสีเลือดมากอาจให้ Oxymorphone ร่วมกับ Diazepam และ Acepromazine เพื่อทำให้หลอดเลือดส่วนปลายเกิดการขยายตัว (vasodilatation) และอุณหภูมิของร่างกายลดต่ำลง (hypothermia) (Tranquilli และ Raffe, 1989) ขนาดและวิธีใช้ของยากลุ่มนี้ แสดงในตารางที่ 2

สำหรับยาระงับปวดในกลุ่ม opioid agonist-antagonist ที่นิยมใช้คือ Butorphanol ซึ่งให้ผลระงับปวดระดับปานกลางที่ดีมากสำหรับสุนัขและแมว เหมาะสำหรับการระงับปวดภายหลังการผ่าตัด แต่การให้ทางหลอดเลือดดำอาจทำให้สัตว์เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ชั่วขณะหนึ่ง Butorphanol ให้ผลในการระงับปวดประมาณ 2-6 ชั่วโมง การให้ยาในขนาดที่เพิ่มขึ้นจะไม่กดการหายใจหรือระงับปวดได้ดีขึ้น Butorphanol ให้ผลระงับปวดได้ดีทั้งในกรณีภายหลังการผ่าตัดและเนื้องอก การให้ยาในกลุ่มนี้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะบิบบตัวอย่างรุนแรงและเนื้องอกของท่อน้ำดี ขนาดและวิธีใช้ของยากลุ่มนี้ แสดงในตารางที่ 2

- ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ที่ระดับไขสันหลังอีกกลุ่มหนึ่ง คือยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น α_2 receptors นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังออกฤทธิ์ได้ทั้งที่ระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาท

ส่วนปลาย การกระตุ้น α_2 receptors ให้ผลในการระงับปวด ซึ่งเกิดจากการขัดขวางพลังประสาทที่ระดับ interneuronal ทำให้สัตว์ซึมและไม่รู้สึกเจ็บปวด ยาในกลุ่มนี้ที่สัตวแพทย์ใช้มากคือ Xylazine แต่ก็ไม่ใช่ที่นิยมมากนัก เพราะมีผลต่อระบบไหลเวียนของโลหิตโดยกีดขวางการทำงานของหัวใจ ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดลดลงบางรายอาจเกิดภาวะ second degree atrio-ventricular (A-V) block และเพิ่มความไวของกล้ามเนื้อหัวใจต่อ epinephrine จนอาจทำให้เกิดภาวะ ventricular fibrillation ได้ง่าย นอกจากนี้ยังทำให้สัตว์ไม่สามารถปรับอุณหภูมิของร่างกายให้คงที่ได้ เนื่องจากศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายถูกกด สัตว์จะมีอุณหภูมิร่างกายขึ้นลงตามสภาพแวดล้อม จึงควรให้ความระมัดระวังเกี่ยวกับอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อมเมื่อมีการฉีดยา Xylazine นอกจากนี้ยากกลุ่มนี้ยังออกฤทธิ์สั้น แต่มีฤทธิ์ในการระงับปวดที่เกิดจากการเสียดท้องในน้ำได้ดี (มาริชคักร์ กัลล์ประวิทย์, 2532) ยาชนิดใหม่ในกลุ่มนี้ที่ออกฤทธิ์ได้นาน และมีผลต่อระบบไหลเวียนน้อยกว่า คือ Detomidine และ Medetomidine

ยาระงับปวดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ยาในกลุ่มนี้ระงับปวดโดยการยับยั้งพลังประสาทที่บริเวณ thalamus และ somatosensory cortex ของสมอง ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย opioids, dissociative agents ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น α_2 receptor และ tranquilizers

- Opioids จะทำปฏิกิริยากับ specific receptors ที่บริเวณสมองส่วนหลังและสมองส่วนหน้า บริเวณซึ่งมี opioid receptors อยู่อย่างหนาแน่น คือบริเวณ thalamus และ cerebral cortex

- Dissociative agents เช่น Ketamine นิยมใช้เพื่อระงับปวด ออกฤทธิ์ระงับปวดโดยการยับยั้ง cortical recognition ของการกระตุ้นความเจ็บปวด แต่ไม่สามารถระงับอาการปวดที่มีสาเหตุมาจากอวัยวะภายในช่องท้องและช่องอก (visceral pain)

- Tranquilizers มีประโยชน์ในการทำให้สัตว์สงบ โดยการยับยั้งการทำงานของ hind brain และ thalamus และเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม opioids จะมีผลในการระงับปวดและสงบประสาท มีประโยชน์ในการรักษาสัตว์ที่เกิดความเจ็บปวดอย่างรุนแรง ตามปกตินิยมใช้ยาในกลุ่ม Benzodiazepines เช่น Diazepam หรือ Midazolam ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะมีผลกับ neurotransmitter substance 2 ชนิดสลับกันคือ glycine และ gamma - aminobutyric acid (GABA) ทำให้สัตว์สงบและยับยั้งพลังประสาทที่จะส่งผ่านไปยังไขสันหลัง สำหรับการให้ยาในกลุ่ม Phenothiazine เพียงอย่างเดียว จะไม่มีผลในการระงับปวด แต่สามารถใช้ร่วมกับยาระงับปวดชนิดอื่นเพื่อระงับปวดและ agitation

การผ่าตัดช่องอกโดยวิธี intercostal thoracotomy เป็นการผ่าตัดเพื่อแก้ไขภาวะความผิดปกติของช่องอกเช่นในกรณีของ patent ductus arteriosus การเอาสิ่งแปลกปลอมออกจากหลอดอาหาร เนื้องอกที่ปอด เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนภายหลังจากการผ่าตัดช่องอกที่พบได้บ่อยคือภาวะ hypoventilation ที่มีสาเหตุมาจากความเจ็บปวด ซึ่งพบได้บ่อยในมนุษย์ (Conacher, 1990; Guinard และคณะ, 1992) รวมทั้งในสุนัข (Conzemius และคณะ, 1994) การให้ยาระงับปวดภายหลังการผ่าตัดจะช่วยทำให้สุนัขหายใจได้ดีขึ้น ลดการเกิดภาวะ pulmonary atelectasis (Conzemius และคณะ, 1994) ความเจ็บปวดภายหลังจากการผ่าตัดนอกจากจะขึ้นอยู่กับวิธีการผ่าตัดแล้วยังขึ้นกับภาวะทางจิตใจ (mental status) ของสัตว์ป่วย และยาสลบที่เลือกใช้ในการผ่าตัด ซึ่งเราสามารถลดความเจ็บปวดได้โดยการรบกวนการส่งผ่านกระแสประสาทของ pain pathway ยาระงับปวดที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือยาชาเฉพาะที่ (local anesthesia) และยาในกลุ่มเสพติดที่ออกฤทธิ์กับระบบประสาทส่วนกลาง (central acting narcotics) การใช้ Bupivacaine HCl เพื่อระงับปวดเฉพาะที่ในสุนัขภายหลังจากการผ่าตัดช่องอกมีรายงานมาตั้งแต่ปีค.ศ. 1982 (Gilroy, 1982) พบว่าให้ผลในการระงับปวดได้ดี โดยจะต้องใช้ยาชาบริเวณ intercostal nerves ที่อยู่ทางหน้าและหลังของบริเวณที่ผ่าตัดด้วย เพราะเส้นประสาทบริเวณนี้มีการเชื่อมต่อและซ้อนทับกันอยู่

ในปี ค.ศ.1991 Thompson และ Johnson ได้ทำการศึกษาผลการระงับปวดภายหลังการผ่าตัดช่องอก เปรียบเทียบระหว่างมอร์ฟีนที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังกับการทำ intercostal nerve block

ด้วย Bupivacaine HCl และกับการฉีด Bupivacaine HCl ทาง interpleural พบว่าทั้ง 3 วิธีนี้ให้ผลในการระงับปวดไม่แตกต่างกัน แต่อาจเกิด pneumothorax ได้ในกลุ่มที่ฉีด Bupivacaine HCl ทาง interpleural และสุนัขในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนนั้นอาจจะกดการหายใจเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ให้ Bupivacaine HCl

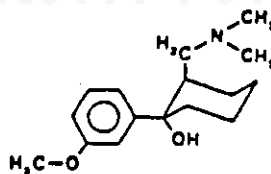
ต่อมาในปี ค.ศ. 1993 Pascoe และ Dyson ได้ทำการศึกษาผลของการฉีดมอร์ฟีนเข้าทาง epidural เปรียบเทียบกับการทำ intercostal nerve block ด้วย Bupivacaine HCl เพื่อระงับปวดภายหลังการผ่าตัดช่องอก พบว่าาระงับปวดทั้ง 2 ชนิดนี้ให้ผลในการระงับปวดไม่แตกต่างกัน ต่อมา มีการศึกษาผลของยา Buprenorphine HCl ในการระงับปวดภายหลังผ่าตัดช่องอก เปรียบเทียบกับการฉีด Bupivacaine HCl ทาง interpleural ภายหลังผ่าตัดพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Bupivacaine HCl ทาง interpleural รู้สึกเจ็บปวดน้อยกว่าและภาวะอึดตัวของออกซิเจนดีกว่าในกลุ่มที่ให้ Buprenorphine HCl กลุ่มที่ฉีด Buprenorphine HCl ทางหลอดเลือดดำมีอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการผ่าตัด แต่ไม่เกิดภาวะ hypoventilation ในทั้ง 2 กลุ่ม (Conzemuis และคณะ, 1994)

Pure opioid agonist เช่น morphine และ oxymorphone เป็นยาที่นิยมใช้มากเพื่อระงับปวดภายหลังการผ่าตัด แต่ยาในกลุ่มนี้กดการหายใจและทำให้เกิดภาวะ hypoventilation (Thompson และ Johnson, 1991; Pascoe และ Dyson, 1993; Conzemius และคณะ, 1994)

การประเมินความเจ็บปวดในสัตว์ยังไม่มีเครื่องมือในการตรวจวัดที่แน่นอนและเป็นสิ่งที่ทำหายในทางสัตวแพทย์ เนื่องจากปัญหาในการสื่อสารกับสัตว์ ดังนั้นการประเมินความเจ็บปวดในสัตว์จึงจำเป็นต้องใช้พฤติกรรมที่แสดงออก เช่น การส่งเสียงร้อง การเคลื่อนไหว อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจซึ่งเป็น parameter ที่ใช้วัดความเจ็บปวดในคนใช้เด็กมาประยุกต์ใช้ ในงานวิจัยของ Thompson และ Johnson (1991) ได้ประเมินความเจ็บปวดโดยใช้ pain score ซึ่งคิดแปลงวิธีการประเมินจาก pain score ของ McIlvaine และคณะ (1988) โดยประเมินความเจ็บปวดจากการส่งเสียงร้อง การเคลื่อนไหว อาการกระวนกระวาย และอัตราการเต้นของหัวใจ ถ้าสุนัขไม่ส่งเสียงร้องให้คะแนนเป็น 0 ส่งเสียงร้องแต่หยุดเมื่อได้รับ

การปล่อยให้คะแนนเป็น 1 ส่งเสียงร้องไม่หยุด คะแนนเป็น 2 ดูการเคลื่อนไหว ถ้าสุนัขไม่มีการเคลื่อนไหว คะแนนเป็น 0 มีการเคลื่อนไหวเล็กน้อย คะแนนเป็น 1 เคลื่อนไหวมาก คะแนนเป็น 2 ดูอาการกระวนกระวาย ถ้าสุนัขหลับหรือสงบ คะแนนเป็น 0 แสดงอาการกระวนกระวายเล็กน้อย คะแนนเป็น 1 แสดงอาการปานกลาง คะแนนเป็น 2 กระวนกระวายมาก คะแนนเป็น 3 สำหรับอัตราการเต้นของหัวใจ ถ้าอัตราการเต้นเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละสิบ คะแนนเป็น 0 เพิ่มขึ้นร้อยละสิบถึงสามสิบ คะแนนเป็น 1 เพิ่มขึ้นร้อยละสามสิบถึงห้าสิบ คะแนนเป็น 2 ถ้าอัตราการเต้นเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละห้าสิบ คะแนนเป็น 3 Conzemius และคณะ (1994) ได้ใช้ pain score ซึ่งคล้ายกับงานวิจัยของ Thompson และ Dyson(1991) แต่ได้เพิ่มการตรวจวัดอัตราการหายใจด้วย โดยถ้าอัตราการหายใจเพิ่มขึ้นไม่เกินร้อยละสิบ คะแนนเป็น 0 เพิ่มขึ้นร้อยละสิบเอ็ดถึงยี่สิบ คะแนนเป็น 1 ถ้าอัตราการหายใจเพิ่มขึ้นร้อยละยี่สิบเอ็ดถึงสามสิบ คะแนนเป็น 2 อัตราการหายใจเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละสามสิบ คะแนนเป็น 3 ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจ วิธีการให้คะแนนจะต่างกันเล็กน้อย โดยถ้าอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นไม่เกินร้อยละสิบ คะแนนเป็น 0 อัตราการเต้นเพิ่มขึ้นร้อยละสิบเอ็ดถึงยี่สิบ คะแนนเป็น 1 อัตราการเต้นเพิ่มขึ้นร้อยละยี่สิบเอ็ดถึงสามสิบ คะแนนเป็น 2 อัตราการเต้นเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละสามสิบ คะแนนเป็น 3

Tramadol HCl (รูปที่ 6) เป็นยาระงับปวดชนิดสังเคราะห์ในกลุ่ม pure opioid agonist โดยในปี ค.ศ.1987 Houmes และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของยานี้เปรียบเทียบกับมอร์ฟีนเพื่อระงับปวดภายหลังการผ่าตัดทางสูติในบริเวณในมนุษย์ พบว่า Tramadol HCl มีฤทธิ์ระงับปวดในระดับที่ยอมรับได้เช่นเดียวกับมอร์ฟีนแต่มีผลในการกดการหายใจน้อยกว่า จึงน่าจะมีการวิจัยของยานี้ ในการระงับปวดในสุนัขที่ได้รับการผ่าตัดช่องอก เปรียบเทียบกับการฉีด Bupivacaine HCl บริเวณ intercostal nerves



รูปที่ 6 สูตร โครงสร้างทางเคมีของ Tramadol HCl