

การดูแลผู้ป่วยที่มีความปวดจากโรคมะเร็ง

พญ.อนุสสรฯ ส่งทอง
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ฝ่ายรังสีวิทยา
รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ในปัจจุบัน อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น และเป็นสาเหตุการตายลำดับต้นๆ ซึ่งภาวะความปวดจากมะเร็งนั้นจัดเป็นสาเหตุหลักของความทุกข์ทรมานในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคมะเร็งจะต้องเผชิญกับความปวดไม่ทางใดก็ทางหนึ่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะลุกลามมักพบปัญหาจากความปวดได้สูงถึง 64%-75% ความทุกข์ทรมานจากความปวดนี้ส่งผลกระทบต่อทั้งสภาพร่างกาย จิตใจ และสังคมของผู้ป่วย รวมไปถึงผู้ครอบครัวและครอบครัวด้วย ดังนั้น การบรรเทาและจัดการกับความปวดในผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงมีความสำคัญมาก และต้องดูแลควบคู่ไปกับการรักษาโรคมะเร็ง เพื่อให้ผู้ป่วยกลับไปมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถดำเนินชีวิตได้ใกล้เคียงกับปกติมากที่สุด และเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาให้น้อยที่สุด

สาเหตุของความปวด

1. ความปวดจากโรคมะเร็ง เช่น อาการปวดจากก้อนมะเร็งกดทับกีดกันเส้นประสาท อาการปวดจากการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูก ภาวะลำไส้อุดตันจากก้อนมะเร็ง และอาการปวดศีรษะจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง เป็นต้น

2. ความปวดจากการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด เช่น ความเจ็บปวดที่แผลผ่าตัด ภาวะเยื่ออักเสบในช่องปากจากการฉายรังสี ภาวะปวดเส้นประสาทบริเวณแขน (brachial plexopathy) จากการฉายรังสี นอกจากนี้ ยาเคมีบำบัดบางชนิด มีผลให้เกิดการอักเสบของปลายประสาทได้โดยตรงด้วย เช่น taxanes, vincristine และ oxaliplatin เป็นต้น

พยาธิสภาพและประเภทของอาการปวด

1. Nociceptive pain หมายถึงอาการปวดที่มีการเกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อในร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่ออ่อน และอวัยวะภายใน แบ่งเป็น

1.1 Somatic pain ผู้ป่วยมักบอกตำแหน่งและอาการปวดได้ชัดเจน เช่น ปวดจี๊ดๆ (sharp) ตื้อๆ (throbbing) ปวดเหมือนมีอะไรมากดทับ (pressure-like) ตัวอย่างเช่น อาการปวดแผลผ่าตัด อาการปวดจากการแพร่กระจายมาที่กระดูก

1.2 Visceral pain มักปวดทั่วๆ ไม่สามารถระบุตำแหน่งที่ปวดได้ชัดเจน (diffuse aching) ปวดบิดๆเกร็งๆ (cramping) เช่น อาการปวดจากลำไส้อุดตัน อาการปวดจากการที่มีก้อนในตับ อาการปวดจากการกดเบียดอวัยวะภายใน

2. Neuropathic pain หมายถึงอาการปวดที่เกิดจากอันตรายต่อเนื้อเยื่อระบบประสาทโดยตรง ซึ่งมีทั้งระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่สมองและไขสันหลัง และระบบประสาทส่วนปลาย ได้แก่เส้นประสาทต่างๆ ทั่วร่างกาย สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการกดเบียดของก้อนมะเร็ง นอกจากนี้อาจเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาได้เช่นกัน ซึ่งความปวดประเภทนี้รักษาได้ยากและให้ผลการรักษาไม่ดีนัก

ลักษณะความปวดของ neuropathic pain ได้แก่ ปวดแสบร้อน (burning) ปวดเหมือนถูกแทง/ยิง (stabbing/ shooting) และอาจพบความผิดปกติของการรับความรู้สึกร่วมด้วยได้ เช่น อาการชา (paresthesia) อาการเจ็บ (hyperalgesia/ allodynia) หรือความรู้สึกเหมือนมีแมลงไต่ (dysaesthesia)

การประเมินความเจ็บปวด

การประเมินความเจ็บปวดอย่างครอบคลุม (Comprehensive pain assessment) ประกอบด้วย

1. การซักประวัติโดยละเอียด เพื่อประเมินพยาธิสภาพและสาเหตุของความปวด รวมทั้งความรุนแรงของอาการปวดที่เกิดขึ้น (severity) เพื่อนำไปสู่ขั้นตอนการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม โดยสิ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยได้แก่ ตำแหน่งที่ปวด (location) และการกระจายหรือร้าวไปยังที่อื่น (radiation of pain) ลักษณะอาการปวด (character) จะบ่งชี้ถึงพยาธิสภาพได้ ช่วงเวลาที่มักเกิดอาการ (onset) และระยะเวลาที่มีอาการ (duration) ปวดตลอดเวลา ปวดเป็นครั้งคราว สิ่งกระตุ้นที่ทำให้มีอาการปวดเพิ่มขึ้น (aggravating factors) หรือปวดลดลง (alleviating factor) การรักษาที่เคยได้รับ (previous treatment) เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัด หรือแม้กระทั่งยาแก้ปวดที่ใช้อยู่ ทั้งชนิดและความถี่ และอาการอื่นๆที่เป็นร่วมด้วย เช่น คลื่นไส้อาเจียน

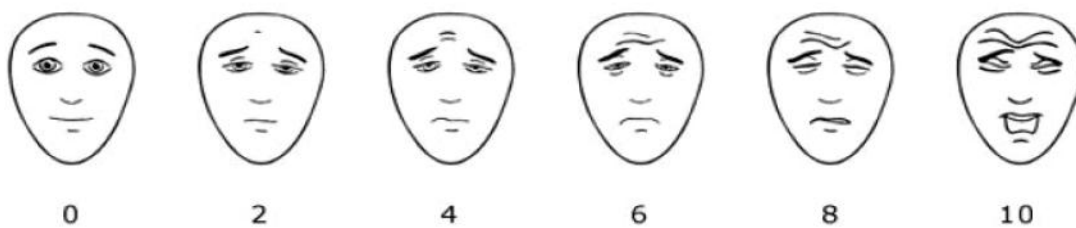
นอกจากนี้แพทย์ต้องประเมินผู้ป่วยทางด้านจิตใจ อารมณ์ และสังคมร่วมด้วย เพื่อให้เกิดความเข้าใจผู้ป่วยอย่างเป็นองค์รวม ได้แก่ ความเข้าใจ ความหมาย ผลกระทบของโรคมะเร็งและการรักษา โรคมะเร็งต่อผู้ป่วย ผู้ดูแล และครอบครัว ความรู้ ความกังวล ความต้องการเกี่ยวกับอาการปวด ผลกระทบ

ของความปวดต่ออารมณ์ของผู้ป่วย เช่น หดหู่ ซึมเศร้า อายกตายน รวมทั้งผลกระทบของความปวดและการ
ระงับปวดทางด้านเศรษฐฐานะ ศาสนา และวัฒนธรรม ความช่วยเหลือจากครอบครัวและสังคม โดยแพทย์
ผู้รักษาควรให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยและญาติ เพื่อให้ทุกฝ่ายมีส่วนร่วมในการตัดสินใจในการรักษา
ร่วมกัน

2. การตรวจร่างกาย แพทย์ควรทำการตรวจร่างกายผู้ป่วยทุกระบบ โดยเฉพาะบริเวณที่ปวดและ
ตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด ทั้งการรับความรู้สึก (sensory system) การทำงานของกล้ามเนื้อ
(motor system) การทำงานของหูรูดท่อน้ำปัสสาวะและทวารหนัก ซึ่งบ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาท
อัตโนมัติ (autonomic system) ในผู้ที่ปวดคอหรือหลัง ตรวจเส้นประสาทสมอง จอประสาทตา (fundoscopic
examination) ในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะ เพื่อประเมินภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

3. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายเอกซเรย์ เพื่อตรวจหาพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของ
ความปวด เช่น Computed tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Bone scan อันจะ
นำไปสู่วิธีการรักษาอย่างจำเพาะเจาะจงและเหมาะสมกับแต่ละโรค รวมทั้งการตรวจ complete blood count
(CBC), renal function, liver function เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของร่างกาย ช่วยในการ
ตัดสินใจเลือกใช้ยาแก้ปวดที่เหมาะสมและปลอดภัยกับผู้ป่วย

การวัดระดับความปวดมีหลายวิธี ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น Numerical rating
scale เป็นวิธีที่ใช้บ่อยที่สุด เนื่องจากประเมินได้ง่าย โดยถามผู้ป่วยว่ามีอาการปวดอยู่ในระดับใด ตั้งแต่ค่า 0
– 10 เรียงจากน้อยไปมาก โดยค่า 0 หมายถึงไม่มีอาการปวด และค่า 10 หมายถึงอาการปวดรุนแรงมาก
ที่สุด แต่หากผู้ป่วยอยู่ในสถานะที่ไม่สามารถบอกได้ มีปัญหาด้านการสื่อสาร หรือผู้ป่วยเด็ก อาจใช้วิธี
Facial rating scale ดังภาพที่ 1 โดยให้ผู้ป่วยชี้ภาพที่บ่งบอกถึงระดับความปวดของตนเองมากที่สุด การวัด
ระดับความปวดควรทำตั้งแต่ครั้งแรกที่มาพบแพทย์ จากนั้นต้องประเมินต่อเนื่องระหว่างการรักษาเพื่อปรับ
ยาแก้ปวดให้เหมาะสม และประเมินเมื่อได้รับการรักษาใหม่ๆ



ภาพที่ 1 The revised Facial Rating Scale

การรักษาความปวดจากโรคมะเร็ง

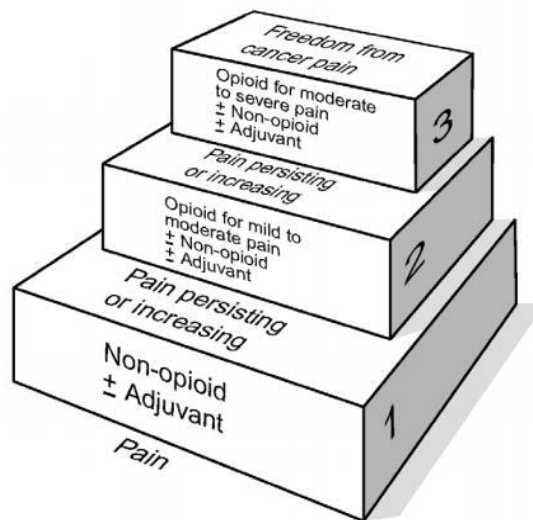
สิ่งสำคัญที่สุดสำหรับการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งคือการหาพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะในกรณีที่เกิดจากภาวะฉุกเฉินทางมะเร็ง (oncologic emergency) อันได้แก่ ภาวะกระดูกหัก หรือเสี่ยงต่อการหัก (bone fracture, impending fracture) ภาวะการกดทับของเส้นประสาท (epidural metastasis with spinal cord compression) ภาวะการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองหรือเยื่อหุ้มสมอง (brain/ leptomeningeal metastasis) และภาวะลำไส้อุดตันหรือทะลุจากโรคมะเร็ง (obstruction/ perforation of viscus) ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นการผ่าตัด หรือการฉายรังสี ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะที่ พร้อมกันนั้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาเพื่อบรรเทาความปวดควบคู่กันไปด้วย โดยแพทย์ผู้รักษาต้องประเมินระดับความรุนแรงของความปวด ประเมินสภาพผู้ป่วยและผู้ดูแล แล้วเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม วิธีการรักษาความปวดประกอบด้วย

1. วิธีการรักษาด้วยยา (Pharmacologic intervention)
2. วิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacologic intervention)

Pharmacologic intervention

การเลือกชนิดของยาแก้ปวด ขนาด ความแรง และความถี่ที่ใช้ ขึ้นกับระดับความปวดเป็นสำคัญ World Health Organization (WHO) ได้ให้แนวทางการใช้ยาแก้ปวดตามความรุนแรงของความปวด ดังภาพที่ 2 กล่าวคือ หากระดับความรุนแรงของความปวดน้อย (0-3 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-opioids หากระดับความรุนแรงของความปวดปานกลาง (4-6 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่มที่เป็น weak-opioids และหากระดับความรุนแรงของความปวดมาก (7-10 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม strong opioids ได้เลย ส่วน adjuvant analgesic drugs เช่น antidepressant หรือ anticonvulsant สามารถให้เป็นการรักษาเสริมได้ในทุกช่วงระดับความรุนแรงของความปวด นอกจากนี้ ต้องประเมินการใช้ยาแก้ปวดในปัจจุบัน และโรคประจำตัวของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม opioids อยู่แล้ว ควรประเมินว่าเป็น opioid-naïve หรือ opioid tolerant เนื่องจากมีแนวทางในการปรับยาแตกต่างกัน โดย US FDA ได้ให้คำจำกัดความของกลุ่มที่เป็น opioid tolerant ว่าหมายถึงผู้ที่ได้รับยาดังต่อไปนี้เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์

- Oral morphine 60 mg/day หรือมากกว่า
- Transdermal fentanyl 25 mcg/hr หรือมากกว่า
- Oral oxycodone 30 mg/day หรือมากกว่า
- Hydromorphone 8 mg/day หรือมากกว่า
- Oral oxymorphone 25 mg/day หรือมากกว่า
- หรือ ยาในกลุ่ม opioid ชนิดอื่นที่มี equianalgesic dose เท่ากัน



ภาพที่ 2 WHO three-step ladder

ยาแก้ปวดกลุ่ม Non-opioids

ได้แก่ Acetaminophen และ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งมีทั้ง traditional NSAIDs และ COX-2 inhibitor ซึ่งยาแก้ปวดในกลุ่มนี้สามารถให้ได้ในทุกระดับของความปวดจากมะเร็งตาม WHO analgesic ladder ยกเว้นมีข้อห้ามใช้ โดยในกรณีผู้ป่วยที่มีความปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องได้รับ opioids การให้ยาในกลุ่มนี้เสริมจะสามารถเพิ่มฤทธิ์ควบคุมอาการปวดและลดขนาดยา opioids ลงได้ แต่ต้องคำนึงถึงปริมาณยาสูงสุด และโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย ดังในตารางที่ 1

ยาแก้ปวดกลุ่ม Weak opioids

ได้แก่ Tramadol และ Codeine ซึ่งทั้งคู่มีฤทธิ์กระตุ้น μ receptor แต่ tramadol มีฤทธิ์ยับยั้ง reuptake transporter ของ norepinephrine และ serotonin ด้วย ดังนั้นต้องระวังการเกิด serotonin syndrome เมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) และ Serotonin Norepinephrine reuptake inhibitor (SNRIs) ส่วน Codeine มีบางส่วนถูก metabolized ผ่านทาง CYP2D6 เป็น morphine แล้วกระตุ้น μ receptor ดังนั้นต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP2D6 inhibitor เช่น Fluoxetine, paroxetine จะทำให้ฤทธิ์แก้ปวดของ codeine ลดลง ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ คือ มีนงง ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาแก้ปวดในกลุ่ม non-opioids และ weak opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

Drug	Dose (mg)	Schedule	Maximal dose (mg/day)	Caution
Non-opioids				
Acetaminophen	325, 500 ER 650	ทุก 4-6 ชม. ทุก 8 ชม.	4,000	● ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด liver toxicity*
NSAIDs				
Ibuprofen	200,400,600	ทุก 4-6 ชม.	2,400	● ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีประวัติ
Diclofenac	25, 50 SR 75, 100	ทุก 8 ชม. ทุก 12-24 ชม.	150	Cardiovascular thromboembolic event
Naproxen	250	ทุก 12 ชม.	1,000	● Thrombocytopenia
Meloxicam	7.5	ทุก 12-24 ชม.	15	● GI bleeding
Celecoxib**	200, 400	ทุก 12 ชม.	400	● Renal or hepatic impairment [†]
Etoricoxib	30, 60, 90, 120	ทุก 24 ชม.	120	
Weak opioids				
Tramadol	Oral/IV 50	ทุก 6-8 ชม.	400	● ลด dose ในผู้สูงอายุ โรคตับ-ไต
Codeine	Oral 15, 30 Single/Combined	ทุก 4-6 ชม.	240-360	● ลด dose ในผู้ป่วยโรคไต

Abbreviation: ER = Extended release; SR = Sustained release; GI = Gastrointestinal

* ผู้ป่วยที่มีภาวะทูปโภชนาการ ผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของตับที่เป็น enzyme inducer เช่น isoniazid, rifampicin, carbamazepine, phenytoin ผู้ที่มี active liver disease หรือดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ ให้ลดขนาดสูงสุดเหลือ 50-75%

** ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม sulfonamide ควรหลีกเลี่ยง

† ห้ามใช้ในผู้ที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 ml/min หรือผู้ที่มี active liver disease หรือ liver enzyme มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

ยาแก้ปวดกลุ่ม strong opioids

ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ Morphine, Fentanyl, Methadone เหมาะกับการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งในระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากมีฤทธิ์ระงับปวดได้ดีมากและสามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้เรื่อยๆจนกว่าผู้ป่วยจะหายปวด โดยไม่มีระดับยาสูงสุดต่อวัน (no ceiling effect) แต่ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นและความทนต่อยาของผู้ป่วย ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาแก้ปวดชนิด strong opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาแก้ปวดในกลุ่ม strong opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

	Route of administration	Initial Dose	Onset of action	Duration of action	Schedule
Morphine	IV	5-10 mg	15 นาที	2-4 ชม.	prn
Morphine	Oral	5-10 mg	30-60 นาที	3-4 ชม.	prn
MST®	Oral (tablet)	10-30 mg	2-4 ชม.	24 ชม.	ทุก 12 ชม.
Kapanol®	Oral (capsule)	20 mg	2-4 ชม.	24 ชม.	ทุก 24 ชม.
Fentanyl	Transdermal	12 mcg/h	12 ชม. (8-24 ชม.)	48-72 ชม.	ทุก 72 ชม.
Methadone	Oral	2.5-10 mg	30 นาที	4-8 ชม.	ทุก 8-12 ชม.

Abbreviation: IV = intravenous; prn = pro re nata, as needed; MST = morphine sulfate tablet

การเลือกชนิดของ opioids จะพิจารณาจากคุณสมบัติของยา (onset and duration of action) และลักษณะการบริหารยา (administration) เป็นหลัก โดยใช้ morphine เป็นอันดับแรกในการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งในระดับปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยที่มี acute pain นิยมใช้ morphine ที่เป็น immediate release เพื่อให้ออกฤทธิ์เร็ว หลังจากที่ควบคุมอาการปวดได้ดีแล้ว สามารถเปลี่ยนเป็น morphine ที่เป็น sustained release ได้ เพื่อให้ไม่ต้องรับประทานยาบ่อยๆ โดยคำนวณตาม

equianalgesic dose ดังจะกล่าวต่อไป ในกรณีที่ผู้ป่วยมี tube feeding จะไม่สามารถให้ยา morphine sulfate tablet (MST) ได้ เนื่องจากการบดเม็ดยาทำให้คุณสมบัติ sustained release เสียไป จึงควรเปลี่ยนมาใช้ sustained-release morphine ที่อยู่ในรูปแกรนูลในแคปซูลแทน เช่น Kapanol® หรือในรูป syrup เช่น methadone อย่างไรก็ตาม การให้ยา methadone ควรอยู่ภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจาก methadone มี half-life ไม่แน่นอน (8-59 ชม.) ใช้เวลาในการปรับยานาน 2-5 วัน

นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายไม่เหมาะแก่การบริหารยาโดยการรับประทาน ซึ่งอาจเนื่องมาจากอาการเจ็บปากเจ็บคอ (mucositis) กลืนลำบาก หรือไม่สามรถช่วยเหลือตนเองได้ การให้ยาในรูปแบบแผ่นแปะ (transdermal) Fentanyl ก็สามารถทำได้อย่างสะดวกสบาย โดยแปะบริเวณลำตัวส่วนบน หน้าท้อง หรือหน้าขา ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด แต่จะออกฤทธิ์เต็มที่หลังแปะแผ่นยาแล้ว 8-24 ชม. ดังนั้น ในช่วง 24 ชม.นี้ ผู้ป่วยยังต้องได้รับยาเดิมอยู่ และจะออกฤทธิ์นานประมาณ 48-72 ชม.

สำหรับ Pethidine แม้จะจัดเป็น strong opioids แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในระยะเวลา โดยเฉพาะในการรักษาความปวดจากโรคมะเร็ง เนื่องจากมี toxic metabolite คือ norpethidine ซึ่งมีพิษต่อระบบประสาท ทำให้ชักได้

หลักการปรับยา opioids

เมื่อระดับความปวดอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง (pain score ตั้งแต่ 4 ขึ้นไป) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม opioids มาก่อน (หรือที่เรียกว่า opioid-naïve) ควรเริ่มด้วย immediate release morphine โดยอาจใช้เป็น IV form หรือ oral form ก็ได้ ซึ่งมีทั้งในรูปของยาน้ำ (syrup) และยาเม็ด (tablet) ขึ้นอยู่กับความเร่งด่วน พิจารณาตาม onset of action เพราะ IV form จะออกฤทธิ์ใน 15 นาที ส่วน oral form จะออกฤทธิ์ใน 30-60 นาที ปริมาณยาเริ่มต้นสำหรับ IV morphine และ oral morphine เท่ากับ 2-5 mg และ 5-15 mg ตามลำดับ หลังจากให้ยาแล้วจะประเมินระดับความปวดอีกครั้งที่ peak effect ของยา หรือที่ 15 นาทีสำหรับ IV morphine และที่ 60 นาทีสำหรับ oral morphine หากความปวดยังอยู่ในระดับเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น จะให้ยา dose ถัดไปโดยเพิ่มจากปริมาณยาเดิมที่เคยให้อีก 50-100% (คือเป็น 1.5-2 เท่าของ dose เดิม) แต่หากระดับความปวด pain score = 4-6 จะให้ยา dose ถัดไปในปริมาณเดิม แล้วประเมินที่ peak effect ของยาอีกครั้ง โดยหลังจากบริหารยาเช่นนี้ไป 2-3 cycle แล้วแต่ระดับความปวดยังไม่ลดลง จะพิจารณาเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยา เช่น oral form เป็น IV form หรือพิจารณาการรักษาแบบอื่นเป็น

ลำดับถัดไป แต่หากระดับความปวดลดลงเหลือ pain score = 0-3 จะให้ยาแก้ปวดเดิมที่เคยได้รับ และจะให้ morphine เป็น prn (as needed)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา opioids ในระดับที่เข้าได้กับกลุ่ม opioid-tolerant ดังได้กล่าวมาแล้ว แต่มี acute pain crisis เกิดขึ้นในระหว่างนี้ จะพิจารณาให้ยา immediate release morphine เช่นกัน แต่ dose ที่ให้จะคำนวณจากปริมาณยาที่เคยได้รับ หรือ maintenance dose โดยจะให้เท่ากับ 10-20% ของปริมาณ opioids ทั้งหมดที่ได้รับใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาเป็น rescue dose จากนั้นประเมินระดับความปวดที่ peak effect ของยาแล้วปรับปริมาณยาตามระดับความปวด เช่นเดียวกับกลุ่ม opioid-naïve

หลังจากที่สามารถปรับยา opioid ในช่วง acute pain จนได้ระดับที่เหมาะสมแล้วนาน 48-72 ชั่วโมง คือ pain score ของผู้ป่วยอยู่ในระดับ 0-3 โดยที่ไม่ต้องขอยาแก้ปวด rescue dose บ่อยๆ แพทย์ผู้รักษาสามารถเปลี่ยนชนิดของยา และวิธีบริหารยาได้ตามความเหมาะสมดังจะกล่าวถัดไป แต่หากยังจำเป็นต้องให้ rescue dose บ่อยเกินกว่า 4 ครั้งใน 24 ชั่วโมง จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ให้เป็น maintenance เพิ่มขึ้นประมาณ 25-30% ของขนาดยาเดิม หรือปรับเพิ่มเท่ากับขนาดยา rescue dose ที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง

หลักการเปลี่ยนยากลุ่ม strong opioids (opioid rotation)

การเปลี่ยนชนิดของยา opioids หรือ opioid rotation นั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถระงับอาการปวดของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด โดยผู้ป่วยมีความสะดวกสบายในการบริหารยา และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด วิธีการคำนวณปริมาณยา opioid ตัวใหม่ที่จะใช้ ทำได้โดยคำนวณปริมาณ opioid เดิมที่ใช้ใน 24 ชม. แล้วเทียบกับปริมาณยา opioid ตัวใหม่ที่จะใช้ โดยให้มีฤทธิ์แก้ปวดเทียบเท่ากัน (equianalgesic dose) ดังตารางที่ 3 และ 4 ร่วมกับประเมินการควบคุมความปวดในขณะที่ใช้ยาตัวเดิมว่าสามารถควบคุมได้หรือไม่ หากควบคุมได้ดี จะปรับลดปริมาณยาใหม่ที่ใช้ลง 25-50% ควบคู่กับการใช้ยาแก้ปวดชนิด immediate release เมื่อมีอาการปวดเฉียบพลันในระหว่างการปรับยา แต่หากยาเดิมไม่สามารถควบคุมความปวดได้ สามารถให้ยาตัวใหม่ที่ 100-125% ของยาเดิมได้เลย

อย่างไรก็ดี หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ปริมาณยาสูงมาก หรือไม่สามารปรับยาแก้ปวดได้ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านยาแก้ปวด

ตารางที่ 3 Equianalgesic dose ของยา morphine และ fentanyl

Morphine (mg/day)		Fentanyl transdermal patch (mcg/h)
IV	Oral	
10	30	12
20	60	25
40	120	50
60	180	75
80	240	100

ตารางที่ 4 Equianalgesic dose ของยา morphine และ methadone

Morphine Oral (mg)	Dose conversion ratio (Morphine : Methadone)
30-90	4 : 1
91-300	8 : 1
>300	12 : 1

ผลข้างเคียงของยากลุ่ม opioids

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากลุ่มนี้ ได้แก่ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน คัน ง่วงซึม สับสน และภาวะการกดการหายใจซึ่งอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้น การให้ยากลุ่มนี้จำเป็นต้องให้อย่างระมัดระวัง มีความรู้และมาตรการในการเฝ้าระวังและป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นอย่างเหมาะสม รวมทั้งให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลด้วย อนึ่งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยานี้ จำเป็นต้องแยกให้ชัดเจนก่อนว่าเกิดจากตัวโรคหรือจากสาเหตุอื่น ๆ นอกจากยาหรือไม่ เพื่อจะได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

มาตรการทั่วไปในการบริหารยาในกลุ่ม opioids

1. เริ่มใช้ยา opioids ในขนาดต่ำที่สุดเท่าที่สามารถควบคุมความปวดได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
2. ปรับยาช้าๆ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถปรับตัวต่อผลข้างเคียงจากยาได้ ยกเว้นอาการท้องผูกที่จะเกิดขึ้นตลอดการใช้ยา
3. พิจารณาให้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นหรือวิธีการอื่นๆร่วมด้วย เพื่อเสริมฤทธิ์แก้ปวดของ opioids และลดขนาดยา opioids ที่จำเป็นต้องใช้ลง เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา opioids อย่างไรก็ตาม ต้องระวังปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) ที่อาจเกิดขึ้นด้วย
4. หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ให้พิจารณาเปลี่ยนชนิดของ opioids หรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่น หรือวิธีการอื่นในการควบคุมความปวด
5. เฝ้าระวัง ให้การป้องกัน และให้การรักษาจำเพาะเบื้องต้นตามอาการ ตามตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 5 อาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม opioids และวิธีการป้องกันและรักษาเบื้องต้น

อาการ	การป้องกันก่อนเกิดอาการ	การรักษาเมื่อเกิดอาการ
ท้องผูก	<ul style="list-style-type: none"> • ยาระบายกลุ่ม Stimulant เช่น Senna (Senakot®) ครั้งละ 2 เม็ด (สูงสุด 8-12 เม็ด/วัน) ± ยาระบายกลุ่ม Stool softener เช่น docusate (Dulcolax®) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1-2 เวลา • Polyethylene glycol (PEG) • รับประทานอาหารที่มีกากใยและดื่มน้ำให้เพียงพอ • ออกกำลังกายเพื่อกระตุ้นการทำงานของลำไส้ • <u>ไม่แนะนำ</u> ยาระบายกลุ่ม Bulk forming 	<ul style="list-style-type: none"> • ใช้ยาระบายที่ออกฤทธิ์ต่างกันร่วมกัน • Bisacodyl (5) 1 เม็ด 1-3 เวลา • Bisacodyl 10 mg สวนทวาร • Lactulose 30-60 mg/วัน • สวนอุจจาระ • ใช้ยากกลุ่ม Opioid antagonist
คลื่นไส้ อาเจียน	<p>ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยา opioids มาก่อน อาจพิจารณา</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prochlorperazine 10 mg po q 6h prn • Metoclopramide 10-20 mg po q 4h prn • Domperidone 10-20 mg po q 6h prn • Haloperidol 0.5-1 mg po q 6-8 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron (8) 1 เม็ด 2 เวลา • Granisetron(2) 1 เม็ด วันละครั้ง • Dexamethasone

ตารางที่ 6 อาการข้างเคียงจากยากลุ่ม opioids และวิธีการดูแลรักษาเบื้องต้น

อาการ	การดูแลรักษาเบื้องต้น
คัน (Pruritus)	<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramine 25-50 mg iv/po q 6 h Promethazine 12.5-25 mg po q 6 h
สับสน (Delirium)	<ul style="list-style-type: none"> Haloperidol 0.5-2 mg po/iv q 4-6h Risperidone 0.25-0.5 mg OD/BID
ง่วงซึม (Sedation)	<ul style="list-style-type: none"> Lower opioid dose Opioid rotation or non-opioid analgesics CNS stimulants เช่น caffeine 100-200 mg po q 6 h methyphenidate 5-10 mg po OD-TID
ภาวะการกดการหายใจ (Respiratory depression)	<p><u>Emergency treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Naloxone 0.4 mg/mL dilute in NSS เป็น 10 ml ฉีดเข้าเส้นเลือดดำครั้งละ 0.4-2 mg (เริ่มต้น 1-2 ml) ทุก 3 นาที จนอาการดีขึ้น (maximal dose 24 mg) แต่เนื่องจาก half-life ของ naloxone สั้นกว่า opioids ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิดอาการซ้ำ

ยาแก้ปวดกลุ่ม adjuvant analgesic drugs

ยาแก้ปวดในกลุ่ม adjuvant นี้ สามารถนำมาใช้เพื่อร่วมบำบัดความปวดได้แต่มีข้อบ่งชี้สำหรับโรคอื่นด้วย ได้แก่ ยากลุ่มต้านโรคซึมเศร้า (antidepressant) ยาชัก (anticonvulsant) ยากลุ่มสเตียรอยด์ เป็นต้น ดังตารางที่ 7 โดยเป้าหมายของการใช้ยาเสริมนี้ คือการลดขนาดของยา opioids ที่ใช้ลง เพื่อลดผลข้างเคียง รวมทั้งเสริมฤทธิ์แก้ปวดของยา opioids ด้วย โดยเฉพาะการปวดประเภท neuropathic pain

ตารางที่ 7 ตัวอย่างยาในกลุ่ม adjuvant analgesic drugs ที่ใช้บ่อยและผลข้างเคียง

ยา	รูปแบบของยา	Dose(mg/d)	ผลข้างเคียง
Antidepressant			
Amitriptyline	10, 25, 50 mg tablet	10-75	• Anticholinergic side effects
Nortriptyline	10, 25 mg tablet	10-75	• Serotonin syndrome (โดยเฉพาะใช้ร่วมกับ tramadol) • ข้อควรระวัง: ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต ผู้ป่วยโรคต่อหีน
Anticonvulsant			
Gabapentin (Neurontin®)	100, 300, 600 mg capsule	300-3,600	• มึนงง ง่วงซึม • ข้อควรระวัง: ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
Pregabalin (Lyrica®)	25, 75 mg capsule	75-600	
Steroids	IV, Oral มีหลายขนาด	เหมาะกับการปวดประเภท	• การปวดเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท หรือกระดูก • ภาวะกดทับไขสันหลังหรือเส้นประสาท • ภาวะลำไส้อุดตันจากโรคมะเร็ง • ภาวะความดันในสมองสูงจากโรคมะเร็ง
Topical analgesics ยาแก้ปวดชนิดทา/แปะ เช่น capsaicin, diclofenac gel, lidocaine patch			

นอกจากนี้ยังมียากลุ่ม Bisphosphonate ซึ่งช่วยลดอาการปวดจากการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูก และช่วยป้องกันการเกิด Skeletal-related events (SRE) ได้ด้วย

Non-pharmacologic intervention

วิธีการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งโดยไม่ใช้ยา ทำได้หลายวิธี ได้แก่

- การผ่าตัดเพื่อลดอาการปวด เช่น การผ่าตัดก้อนมะเร็งที่กดไขสันหลังหรือเส้นประสาท การผ่าตัดก้อนมะเร็งที่อุดตันลำไส้
- การฉายรังสีเพื่อบรรเทาความปวด เช่น การฉายรังสีไปที่ก้อนมะเร็งเพื่อลดขนาดและลดการกดทับเส้นประสาท
- การให้ยาเคมีบำบัด หรือยาต้านฮอร์โมน หรือการให้สารกัมมันตรังสี (radioisotopes) เพื่อลดอาการปวดจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก
- หัตถการทางวิสัญญี เช่น
 - Neural blockade เช่น celiac plexus block ในมะเร็งตับอ่อนและช่องท้องส่วนบน, superior hypogastric plexus block, peripheral/plexus nerve block อื่นๆ
 - Neurolysis เช่น brachial plexus neurolysis, intercostal or dorsal root ganglion neurolysis, myelotomy/ cordotomy เป็นต้น
 - การให้ยาแก้ปวดเฉพาะที่ (regional infusion) เช่น epidural analgesia, intrathecal analgesia, local analgesic infusion for regional plexus of single extremity
- หัตถการทางออร์โธปิดิกส์ เช่น vertebroplasty, kyphoplasty
- Neurostimulation procedure สำหรับอาการปวดจาก peripheral neuropathy, neuralgias หรือ complex regional pain syndrome
- Physical modalities เช่น กายภาพบำบัด (physical therapy) การนวด การประคบร้อน/ เย็น การฝังเข็ม สุคนธบำบัด (aromatherapy) ดนตรีบำบัด (musical therapy) การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) การกระตุ้นด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonic stimulation) เป็นต้น
- Cognitive modalities เช่น การสะกดจิต (hypnosis/ imaginary) การฝึกความคิด การจัดการความเครียด การฝึก cognitive behavioral therapy เป็นต้น