

Principles of Pain and Pain Control

สุปราณี นิรุตติศาสตร์

คำจำกัดความ

ความปวด (Pain) ตามคำจำกัดความโดยสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดนานาชาติ (The International Association for the Study of Pain, IASP) คือ ประสบการณ์ที่ไม่สบายทั้งทางด้านความรู้สึก และอารมณ์ ซึ่งเกิดร่วมกับการทำลาย หรือ มีศักยภาพที่จะทำลายเนื้อเยื่อของร่างกาย หรือซึ่งถูกบรรยายประหนึ่งว่ามีการทำลายของเนื้อเยื่อนั้น (“an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage.”)^{1,2}

ดังนั้นความปวดจึงเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างสลับซับซ้อนของความรู้สึก การรับรู้และประสบการณ์ชีวิตทางสังคม อันเป็นประสบการณ์ที่รู้ด้วยตัวเอง (subjective) เฉพาะของแต่ละคน

การแบ่งความปวดตามเวลาของการเกิดเป็น 2 ชนิด คือ

1. ความปวดเฉียบพลัน (acute pain) เป็นความปวดที่เกิดขึ้นในช่วงสั้น อาจเกิดเพียงชั่วคราวหรือเป็นชั่วโมง แต่บางครั้งจะอยู่นานเป็นสัปดาห์ หรือเป็นเดือน จนกว่าโรคหรือการบาดเจ็บนั้นหายดี มักมีกลไกการเกิดเป็น nociceptive pain

อย่างไรก็ตามถ้า nociceptive input มีความรุนแรงมากหรือเกิดต่อเนื่องนาน หรือมีการสูญเสียการรับความรู้สึกตามปกติ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาท ในลักษณะ plasticity เกิด peripheral และ central sensitization โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติ และการทำงานของเนื้อเยื่อระบบประสาท เป็น prolonged nociception หรือ neuropathy ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองรับรู้ความปวดมากกว่าปกติ นำไปสู่ความปวดเรื้อรัง

2. ความปวดเรื้อรัง (chronic pain) หมายถึง ความปวดที่ยังคงอยู่ไม่ว่าจะเป็นเวลาตลอดเวลา หรือเกิดเป็นครั้งคราว แต่มีระยะเวลาและความรุนแรงมากพอที่มีผลกระทบต่อความปกติสุข ความสามารถในการทำงาน หรือคุณภาพชีวิตของคนนั้น³ ระยะเวลาของความปวดที่ยังคงอยู่นานกว่า 2-6 เดือน หลังจากการหายจากระยะเฉียบพลันตามแต่จะกำหนดจากคำจำกัดความของปัญหาความปวดแต่ละชนิด อาจพิจารณาว่าเป็นความปวดเรื้อรังเช่น ความปวดหลังผ่าตัดที่ยังคงอยู่นานเกินกว่า 2 เดือน โดยไม่มีสาเหตุอื่นๆ อธิบายได้ จัดเป็นปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด (chronic pain after surgery หรือ persistent post-surgical pain) ถ้าเป็นกรณีงูสวัดที่แผลหายแล้วและความปวดยังคงอยู่นานกว่า 6 เดือน ถือว่าเป็น post-herpetic neuralgia เป็นต้น

ดังนั้นถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการปวดเกินกว่า 6 สัปดาห์ (หรือยาวนานกว่าระยะเวลาปกติที่แผลควรจะหายแล้ว) บางครั้งเรียกว่า subacute pain ควรมีการประเมินอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุของอาการปวดที่ยังคงอยู่ และให้การแก้ไขหรือรักษาแต่เนิ่นๆ เพื่อไม่ดำเนินต่อเป็นความปวดเรื้อรัง

การพิจารณาความปวดตามกลไกของการเกิด โดยข้อมูลจากการซักประวัติ และตรวจร่างกายผู้ป่วย ดังนี้คือ

1. Nociceptive pain หรือ Inflammatory pain

- Somatic pain
- Visceral pain

2. Neuropathic pain

- Peripheral neuropathic pain
- Central neuropathic pain

3. Psychological-related pain

ในทางคลินิกผู้ป่วยที่ปวด โดยเฉพาะเมื่อเป็นเรื้อรัง มักมีกลไกที่ก่อให้เกิดความปวดหลายๆ อย่างร่วมกัน การรักษาจึงควรพิจารณาทั้งการใช้ยาหรือเทคนิคการระงับปวดอื่นๆ ซึ่งอาจเป็นยาหลายชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันมาใช้ร่วมกัน (multimodal treatment) และการไม่ใช้ยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและความพึงพอใจของผู้ป่วย

ประสาทชีววิทยาของความปวดโดยย่อ

1. กลไกการเกิด nociceptive pain

เมื่อมีการกระตุ้น nociceptors ซึ่งเป็นปลายประสาทเปลือย (free nerve ending) ที่ส่วนปลายของ Aδ และ C afferent fibers ไม่ว่าจะด้วย mechanical, thermal หรือ chemical หลังจากมีการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อ ทำให้มีสารกระตุ้นให้เกิดความปวดหลายชนิด (algogenic substances) เช่น protons (H⁺), potassium ions, prostaglandins, bradykinin, serotonin, purines (ATP), histamine, norepinephrine ซึ่งมีผลกระตุ้นปลายประสาทข้างต้นให้เกิด action potential (ขบวนการนี้เรียก *transduction*) และส่งต่อกระแสประสาท (transmission) จากเซลล์ประสาทใน dorsal root ganglion ไป synapse กับเซลล์ประสาทใน dorsal horn ของไขสันหลัง excitatory neurotransmitter ที่เป็น presynaptic transmitters สำคัญ คือ glutamate, calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ substance P สารเหล่านี้จะไปจับกับ postsynaptic receptors ที่จำเพาะซึ่งอยู่ที่ชั้นบนของ dorsal horn (laminae I,II) เพื่อกระตุ้น secondary sensory neurons โดย glutamate เป็น neurotransmitter ที่สำคัญในการกระตุ้น AMPA receptors และในภาวะปวดรุนแรงหรือปวดซ้ำๆ จะกระตุ้น NMDA (N- methyl-D-aspartate) receptors ใน dorsal horn ให้ active ร่วมด้วย เกิด calcium influx เพิ่มขึ้น เข้าใน dorsal horn neurons ทั้งนี้สิ่งกระตุ้นที่ปกติต่อเนื้อเยื่อปกติทำให้หลัง glutamate ซึ่งมีผลเปิด AMPA receptors เท่านั้น แต่ไม่มีผลต่อ NMDA receptors ดังนั้น NMDA receptors จึงมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด central sensitization

หลังจากนั้นกระแสความปวดไปตาม ascending axons ใน tract ที่สำคัญ คือ spinothalamic tract เข้าสู่ thalamus เกิดการรับรู้ความปวดรวมทั้งไปยังสมองส่วนอื่นๆ จึงทราบตำแหน่งและมีการตอบสนองต่อความปวดในด้านต่างๆ นอกจากนี้ยังมีการควบคุมจากสมองโดยส่งกระแสประสาทลงมาปรับการส่งผ่านกระแสความปวด (modulation) ด้วย descending inhibitory pathway โดยมีสารที่สำคัญ คือ norepinephrine และ serotonin (5 - HT) รวมทั้ง endogenous opioids, glycine และ GABA มีผลต่อ

primary afferent terminals และ/หรือ การตอบสนองบริเวณ postsynaptic ของ dorsal horn neurons เกิดเป็นผลรวมของการรับรู้ความปวด (perception)

Peripheral Sensitization

เมื่อประสาทส่วนปลายของ nociceptive fibers ถูกกระตุ้น (sensitize) ด้วยสารก่อให้เกิดการอักเสบ (เช่น substance P, serotonin, bradykinin และ prostaglandins) ในขณะเดียวกันจะเกิดวงจรการส่งกระแสประสาทไปโดยรอบๆ (anti-dromal neural circuits) ทำให้มีการหลั่ง substance P ในบริเวณเนื้อเยื่อที่ปกติรอบๆ แผลบาดเจ็บ มีผลให้เกิดความปวดรอบๆ กระจายกว้างกว่าตำแหน่งแผลที่บาดเจ็บ นอกจากนี้สารที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ prostaglandin E2 (PGE2) เกิดในบริเวณที่อักเสบ ทำให้เซลล์ประสาทมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นซึ่งปกติไม่สามารถกระตุ้นได้ กลไกดังกล่าวเป็นพื้นฐานของ peripheral sensitization ของเซลล์ประสาท และ primary hyperalgesia (ความปวดที่มากกว่าปกติ หลังได้รับการกระตุ้นจากสิ่งที่ทำให้ปวดในบริเวณที่บาดเจ็บ)

Central Sensitization

สิ่งกระตุ้นความปวดที่รุนแรงและเกิดมานานก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่ซับซ้อน และเซลล์ประสาทใน dorsal horn มีความไวต่อการกระตุ้นมากขึ้นโดยผ่าน receptor ที่สำคัญคือ NMDA receptor ซึ่งเป็นผลจากการหลั่ง excitatory neurotransmitter จำนวนมาก ที่สำคัญคือ glutamate โดยมีผลต่อเนื้อภายในเซลล์ประสาท ทำให้เกิด calcium influx เข้าใน dorsal horn neurons มากมาย และเหนี่ยวนำให้เกิด second messenger cascades ซึ่งเพิ่ม excitability และ spontaneous activity ใน dorsal horn neurons เกิดการตอบสนองเป็นความปวดบริเวณกว้าง ในเนื้อเยื่อบริเวณอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับบาดเจ็บ ตรงกับอาการที่พบทางคลินิกเป็น secondary hyperalgesia (ความปวดเพิ่มขึ้นต่อการกระตุ้นให้ปวดในบริเวณที่ห่างไกลจากการบาดเจ็บ) allodynia (ความรู้สึกปวดต่อสิ่งกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้ปวด เช่น สัมผัส, การกด) หรือความปวดที่รู้สึกเอง แม้ไม่มีสิ่งกระตุ้น (spontaneous pain) ทั้งนี้ central sensitization จะคงอยู่ตราบเท่าที่ nociceptive input ยังคงอยู่ และอาจหายไปเมื่อ peripheral input ลดลง

ผลรวมของการกระตุ้นไขสันหลัง และสมองส่วนต่างๆ ด้วยกระแสความปวดทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายและจิตใจหลายอย่าง ได้แก่

- การตอบสนองอย่างรู้ตัวต่อความปวดทางพฤติกรรม (pain behavior, suffering)
- การตอบสนองของเซลล์ประสาท (central sensitization) ซึ่งอาจนำไปสู่ความปวดเรื้อรัง
- Spinal reflexes ทำให้ตึงหนี/ถอยหนี กล้ามเนื้อเกร็ง
- การตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติ (ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว ท้องอืด หรือหลอดลมเกร็ง คลื่นไส้ อาเจียน)
- การเปลี่ยนแปลงด้านการหายใจ (หายใจเร็ว, หลอดลมเกร็ง)
- การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก เกิดภาวะ insulin resistance
- immunosuppression
- เพิ่ม blood viscosity และมีความเสี่ยงต่อการเกิด thromboembolism

2. กลไกการเกิด neuropathic pain

Neuropathic pain มีลักษณะปวดที่อาจเกิดขึ้นเอง หรือจากสิ่งกระตุ้นที่ไม่ทำให้ปวด หรือเกิดจากการตอบสนองอย่างรุนแรงต่อสิ่งกระตุ้นความปวดเพียงเล็กน้อย

สาเหตุของ neuropathic pain อาจเกิดจาก trauma, metabolic disorder, viral infection ผลจากยาหรือมะเร็ง เป็นต้น แล้วก่อให้เกิดสภาวะต่อไปนี้ คือ

1. มีการบาดเจ็บต่อระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลาย
2. การเปลี่ยนแปลงต่อการตอบสนองของ nociceptive input ที่รุนแรงและนานจนเกิด central sensitization หรือการสูญเสียการรับรู้ตามปกติ

ลักษณะความปวดของ neuropathic pain อาจเป็นดังนี้

1. Spontaneous pain เป็น neuropathic pain ที่เกิดเองโดยไม่มีการกระตุ้น อาจมีลักษณะแสบร้อน (burning) หรือเหมือนมีดคมกรีดเป็นช่วงๆ (sharp, stabbing) หรือเหมือนไฟช็อต
2. Evoked pain เป็น neuropathic pain ที่เกิดเมื่อมีการกระตุ้น เช่น
 - hyperalgesia อาจจากความร้อน/ความเย็น หรือ ของแหลมคม

- allodynia โดยการสัมผัส (touch) การแปรง (brushing)

นอกจากนี้ยังมีภาวะ Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทั้ง peripheral และ central sensitization ร่วมกับการทำงานผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ

กลไกที่สำคัญอันก่อให้เกิด neuropathic pain เกิดในระดับเซลล์ประสาทโดยการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของ gene หรือโปรตีนในเซลล์ประสาท

- Peripheral mechanisms

เกี่ยวข้องกับ sensitization ของ A δ - และ C - fibers การเปลี่ยนแปลงของ A β - fibers และการกระตุ้น nociceptors ซึ่งปกติไม่ทำงานรับความรู้สึกปวด

- Central mechanisms

เกี่ยวข้องกับ sensitization ของ secondary sensory neurons รวมทั้ง spinal และ cortical circuit reorganization

ทั้งนี้เซลล์ประสาทในระบบประสาททั้งส่วนกลางและส่วนปลายมีการเปลี่ยนแปลงของ ion-channel expression และการเพิ่มของ membrane excitability ส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับ upregulation ของ N-type calcium channel $\alpha 2 \delta$ subunit, sodium channel และ capsaicin TRPV1 receptors ใน neurons เป็นเหตุให้เกิด hyperalgesia และ allodynia

การประเมินความปวด⁴

เนื่องจากความปวดเป็นความรู้สึกที่รับรู้เองในแต่ละบุคคล การประเมินความปวดที่เชื่อถือได้มากที่สุด คือ การที่ผู้ป่วยประเมินและบอกด้วยตนเอง (self-report) เครื่องชี้วัดความปวดที่ดีควรใช้ได้ง่าย ช่วยให้ทราบว่าปวดและทำให้ความปวดเป็นสิ่งที่มองเห็นได้ มีความเที่ยง (valid) ทุกครั้งที่ใช้ อาจมีลักษณะเป็นดังนี้

- บอกความปวดเป็นมิติเดียว (single dimension) เช่น Visual Analog Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS), Verbal Description Scales (VDS) Facial Pain Scale หรือหลายมิติ (multidimension) เช่น Brief Pain Inventory (BPI), McGill Pain Questionnaire (MPQ)

- บอกด้วยตัวผู้ป่วยเอง หรือเป็นการสังเกตโดยผู้อื่น (self-report or observational)

การประเมินความปวดอาจทำได้ลำบากหรือได้ข้อมูลไม่ถูกต้องด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น ในผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ อาจมีข้อจำกัดจากปัญหาของการรู้คิด (cognition) และภาษาที่สื่อสาร ผลบวกหรือลบจากการบอกความปวดที่เกิดขึ้น เช่น ถูกฉีดยาเจ็บเมื่อบอกว่าปวดผู้ป่วยจึงไม่ยอมบอกความจริงว่ายังปวดอยู่รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารได้ เช่น ผู้ป่วยอาการหนัก ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัว หรือมีปัญหาทางสมอง

การประเมินความปวดในผู้ป่วยเด็ก

ทารกตั้งแต่มีอายุหลังปฏิสนธิ 20-24 สัปดาห์ มีลักษณะทางกายวิภาคและความสามารถในการตอบสนองต่อ noxious stimuli และมีความสามารถในการจดจำความปวด การศึกษาของ Taddio และคณะ⁵ พบว่า neonates ที่เคยมีประสบการณ์ทางหัตถการที่ทำให้ปวด (การศึกษานี้ คือ circumcision) แสดงให้เห็นว่ามีการตอบสนองต่อความปวดอย่างรุนแรงเมื่อต้องมารับการฉีดยาชา การให้ยาระงับความรู้สึกขณะมาทำหัตถการที่ทำให้ปวด สามารถลดการตอบสนองต่อความปวดเมื่อต้องมารับการฉีดยาชา ความทรงจำเกี่ยวกับความปวดไม่สามารถระลึกได้ แต่ความเครียด (stress) มีผลต่อการตอบสนองความปวดเมื่อเด็กโตขึ้น

เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี เครื่องมือที่ใช้ประเมินความปวดเป็นการวัดจาก การสังเกตพฤติกรรมและการตอบสนองทางสรีรวิทยาของร่างกาย ได้แก่

CRIBS⁶ (C-crying, R-requires oxygen, I-ncreased vital signs, E-epression, S-sleeplessness) และ Modified Behavioral Pain Scale (MBPS)⁷

เครื่องมือประเมินความปวดอื่นๆ ที่ใช้ใน neonate คือ Neonatal Infant Pain Scale (NIPS), Premature Infant Pain Scale (PIPS) แม้ว่าจะมีความเที่ยงและความเชื่อถือได้ต่ำ แต่ยังมีการใช้ในโรงพยาบาลหลายแห่ง เพราะเป็นวิธีที่ง่ายต่อการใช้และการประเมิน

สำหรับเด็กเล็ก ที่ยังพูดไม่ได้หรือยังไม่ค่อยเข้าใจเรื่องราวต่างๆ การประเมินความปวดมักเป็นการที่ผู้ประเมินสังเกตพฤติกรรมของเด็ก โดยต้องคำนึงถึงลักษณะของ

วัฒนธรรม ผลในทางลบที่แสดงความปวด เช่นถูกฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งทำให้ปวด อาจทำให้การที่เด็กบอกหรือการประเมินไม่ถูกต้อง เด็กที่อายุตั้งแต่ 3-4 ปีขึ้นไป สามารถบอกการประเมินความปวดด้วยตนเอง (self-report) เครื่องมือการประเมินความปวดที่ใช้ เช่น Face Scale^{8,9}, Poker Chip Tool, Oucher Scale, Colored Analogue Scale

การรักษาความปวด

หลักการของการรักษาความปวดพิจารณา ดังนี้

- รักษาสาเหตุของความปวดที่แก้ไขได้ เช่น การใช้ยา การผ่าตัด การหลีกเลี่ยงจากสิ่งกระตุ้น
- ให้ยาแก้ปวดรักษาตามอาการของความปวด ถ้ารักษาสาเหตุไม่ได้ หรือยังอยู่ในระหว่างการหาสาเหตุ

โดยพิจารณา

1. กลไกของความปวด เพื่อเลือกใช้ยาหรือวิธีแก้ปวดที่เหมาะสม (ตารางที่ 1)
2. รักษาอาการปวดที่มีตลอดเวลา (baseline pain) ด้วยการให้ยาแก้ปวดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ฤทธิ์แก้ปวดต่อเนื่อง และให้ยาแก้ปวดเพิ่มเติม (rescue analgesics) สำหรับความปวดที่เกิดขึ้นเป็นบางครั้ง (breakthrough pain, procedural pain) พิจารณาว่าความปวดเป็นเฉพาะที่ (localized) หรือทั่วไป (generalized)

3. ป้องกันไม่ให้เกิดความปวดก่อนมีการบาดเจ็บ (preemptive analgesia) และให้การรักษาความปวดต่อเนื่องจนหมดแผลหายหรือหายปวด (preventive analgesia) เช่น การระงับปวดหลังผ่าตัด

4. การให้ความรู้ในเรื่องการระงับปวด และแนะนำการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเกี่ยวกับการระงับปวด โดยเฉพาะเมื่อให้ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดปัญหาปวด ช่วยให้การรักษาความปวดแก่ผู้ป่วยมีความราบรื่น และมีประสิทธิภาพสูงขึ้น

5. ปรับการให้ยาแก้ปวดตามความต้องการของผู้ป่วย โดยพิจารณาป้องกันหรือรักษาอาการข้างเคียงของยาแก้ปวดแต่เนิ่นๆ

ตั้งเป้าหมายการระงับปวดอย่างน้อยให้ผู้ป่วยสุขสบายขณะพัก และนอนหลับได้ ทั้งนี้มีการติดตามประเมินผู้ป่วยซ้ำเป็นระยะๆ และบันทึกไว้

6. แม้ว่าการใช้ยาแก้ปวดจะเป็นวิธีหลักของการระงับปวด การให้การระงับปวดด้วยวิธีไม่ใช้ยา สามารถเสริมให้การระงับปวดดีขึ้น และเพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วย เช่น biofeedback, heat/cold, massage, exercise, immobilization, relaxation, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)

ยาแก้ปวด

การเลือกยาแก้ปวดเพื่อรักษาอาการปวด สามารถใช้หลักการขององค์การอนามัยโลก¹⁰ ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง เป็น 3 ระดับ (three-step analgesic ladder) คือ

ระดับที่ 1 ปวดเล็กน้อย - ใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม non-opioid + co-analgesics

ระดับที่ 2 ปวดปานกลาง - ใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม weak opioid + non-opioid + co-analgesics

ระดับที่ 3 ปวดรุนแรง - ใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม strong opioid + non-opioid + co-analgesics

ตารางที่ 1 กลไกของการปวดและการพิจารณาเลือกการรักษา

	ชนิดของความปวด		
	Somatic Pain	Visceral Pain	Neuropathic Pain
ตำแหน่ง	เฉพาะที่ รู้ตำแหน่ง	ทั่วๆ ไป	ลักษณะเจาะจงหรือ radiating
กลไก	<ul style="list-style-type: none"> ● ผลกระตุ้น A-delta fiber ● อยู่รอบนอก 	<ul style="list-style-type: none"> ● ผลกระตุ้น C-fiber ● มักอยู่ในที่ลึกกว่า 	<ul style="list-style-type: none"> ● ตาม dermatome (peripheral) หรือ central
การรักษา ที่ควรใช้	<ul style="list-style-type: none"> ● Acetaminophen ● NSAIDs, COXIBs ● Local anesthetics ● Opioids ● Corticosteroids ● Cold packs ● Tactile stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> ● NSAIDs, COXIBs ● Opioids ● Intraspinal local anesthetics ● Corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antidepressants ● Antiepileptic drugs ● Neural blockade ● Corticosteroids ● Opioids ● NSAIDs

การทำ regional block หรือ intervention อื่นๆ อาจเสริมกับการใช้ยาแก้ปวดได้ตามความเหมาะสม

กรณีปวดเฉียบพลันหรือรุนแรง มักต้องเริ่มด้วย strong opioids ในขณะที่ถ้าเป็นปวดเรื้อรัง มักเริ่มจาก non-opioids ก่อน

Non-opioid analgesics

● Acetaminophen (Paracetamol)

มีประโยชน์สำหรับอาการปวดน้อยถึงปานกลาง ขนาดระดับปวดที่ใช้ในผู้ใหญ่ที่ไม่มีปัญหาโรคตับหรือไต คือ 500-1,000 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ขนาดสูงสุดที่ใช้ต่อวันไม่ควรเกิน 4-6 กรัมโดยใช้ไม่เกิน 1 สัปดาห์ กรณีที่ใช้เป็นเวลานาน หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ หรือผู้ที่ได้รับสารกระตุ้น cytochrome P-450 enzyme เพิ่มขึ้นในตับ หรือในผู้ป่วยสูงอายุมาก ไม่ควรใช้เกิน 4 กรัมต่อวัน¹¹

ขนาดที่ใช้ในเด็กคือ 10-15 มก./กก. ทางปาก ถ้าให้ทางทวารหนักต้องเพิ่มปริมาณเป็น 40 มก./กก. เมื่อให้ครั้งแรก หลังจากนั้นให้ในขนาด 20 มก./กก.^{12,13}

ทั้งนี้สามารถใช้ร่วมกับ classical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (cNSAIDs), cyclooxygenase-2-inhibitors (COXIBs) หรือ opioids ช่วยให้ผลระดับปวดดีขึ้น

ข้อห้ามใช้ คือ ผู้ป่วยโรคตับรุนแรง และ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

● cNSAIDs และ COXIBs

มีประโยชน์สำหรับอาการปวดน้อยถึงปานกลาง สามารถใช้ร่วมกับยาแก้ปวดอื่นๆ ช่วยเสริมฤทธิ์แก้ปวด แต่ไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ซ้ำกันเพราะมีเพดานของการระงับปวด (analgesic ceiling effect) โดยไม่เพิ่มฤทธิ์แก้ปวด แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น เมื่อใช้ร่วมกับ opioids สามารถให้ผลระงับปวดดีขึ้น และลดขนาดของ opioid ลง (opioid-sparing effect)^{14,15}

cNSAIDs และ COXIBs มีฤทธิ์แก้ปวดไม่ต่างกัน cNSAIDs มีผลรบกวนการทำงานของเกล็ดเลือด เพิ่ม bleeding time มีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและ

อาจทำให้เกิดอาการหอบหืด หรือเกิดการแพ้ในผู้ป่วย cNSAIDs sensitive ส่วน COXIBs มีผลรบกวนต่อระบบทางเดินอาหารและการทำงานของเกล็ดเลือดน้อย แต่มีผลข้างเคียงที่อาจทำให้เกิดปัญหา thrombosis และความดันโลหิตสูง ทั้ง cNSAIDs และ COXIBs มีผลรบกวนการทำงานของตับและไต (ตารางที่ 2) ดังนั้นจึงควรใช้ในขนาดต่ำเท่าที่ทำได้ และในระยะเวลาสั้นที่สุดเท่าที่จำเป็น

COXIBs มีข้อห้ามใช้ในกรณีต่อไปนี้

- ภาวะ thrombosis ซึ่งอาจเป็น coronary heart disease, peripheral vascular thrombosis, stroke (ischemic or hemorrhagic)
- Congestive heart failure
- Active gastrointestinal bleeding
- Uncontrolled hypertension (Etoricoxib)
- Allergic to sulfonamide (Celecoxib, Parecoxib)
- เด็ก หญิงมีครรภ์ และหญิงที่ให้นมบุตร

ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของไตหรือตับ และผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ การ

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบระหว่าง cNSAIDs และ COXIBs

	cNSAIDs	COXIBs
1. ผลระงับปวดขณะเคลื่อนไหว	+	+
2. Opioid-sparing effects	30-60%	30-60%
3. ผลระงับปวด มี ceiling effect	+	+
4. ผลต่อตับและไต	+	+
5. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร	+	น้อยกว่า
6. ผลต่อการสมานกระดูกและเอ็น (ในสัตว์ทดลอง)	+	+
7. ผลต่อเกล็ดเลือด	+	-
8. ผลต่อการอุดตันของหลอดเลือด	+	+
9. ราคาแพง	-	+

สูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ทั้งนี้ควรใช้ในขนาดต่ำเท่าที่ทำได้ และในระยะเวลาสั้นๆ เท่าที่จำเป็น

Opioid analgesics

- สามารถให้ทาง oral, rectal, IV, SC, IM, neuraxial (spinal/epidural), intraarticular และด้วยเทคนิคของ patient-controlled analgesia (PCA)

- ใช้ในกรณี

- ความปวดปานกลางถึงรุนแรง หรือเมื่อการใช้ยาแก้ปวดชนิด non-opioid แล้วรักษาอาการปวดไม่ดีขึ้น ทั้งนี้สามารถใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มรวมกันได้

- ใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ NSAIDs

- **Codeine** เป็น opioid ที่พบในฝิ่นตามธรรมชาติเช่นเดียวกับ morphine มีฤทธิ์แก้ไอได้ดี เป็น weak μ (mu) receptor agonist ออกฤทธิ์แก้ปวดเป็น 1 ใน 10 ของ morphine อาศัยยับยั้งในการเปลี่ยนเป็น morphine โดย cytochrome P 450 (CYP2D6) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอ็นไซม์นี้ไม่ดี (poor metabolizers) จะได้ผลระงับปวดจาก codeine ไม่ดี ซึ่งพบในประชากรผิวขาวประมาณ 10% ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของ CYP2D6 มาก (rapid or ultrarapid metabolizers) จะเกิดปริมาณของ morphine มากกว่าคนทั่วไปได้

- **Morphine** เป็นยามาตรฐานของยากลุ่มนี้

ผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 20 ปี ที่ไม่เคยได้ opioids และต้องใช้ morphine เพื่อระงับปวดหลังการผ่าตัดใหญ่ อาจประมาณความต้องการของ morphine ที่ใช้ใน 24 ชั่วโมง ดังนี้

Morphine ที่ต้องการใช้ใน 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดใหญ่ = 100 - อายุ (ในผู้ใหญ่)

ผู้สูงอายุต้องการขนาดของ opioids ลดลง และระยะห่างของการใช้นานขึ้น

สำหรับการใช้ opioid ในเด็กนั้น ทั้งอายุและน้ำหนักเป็นส่วนกำหนดที่สำคัญ

Morphine ที่ออกฤทธิ์ยาวนานในรูปปรับประทาน (modified release oral formula) จะเริ่มออกฤทธิ์หลังจากรับประทาน 2-4 ชั่วโมง มี 2 ลักษณะคือ

- ชนิดเม็ด (morphine slow-release tablet) ออกฤทธิ์นานประมาณ 12 ชั่วโมง ห้ามนำไปตัดแบ่ง หรือบดเคี้ยว มิฉะนั้นจะทำให้ยาออกมาในปริมาณมากเกินไป ขนาดและเป็นอันตราย การบริหารยาเม็ด morphine slow-release tablet ให้เป็นทุก 12 ชั่วโมง หรือวันละ 2 ครั้ง ข้อควรระวังคือ ระวังการใช้ยาไม่ให้เกิดความสับสนกับ ยาเม็ด morphine ที่ออกฤทธิ์เร็ว (morphine immediate-release tablet) ซึ่งใช้สำหรับรักษา breakthrough pain ในผู้ป่วยมะเร็ง จะออกฤทธิ์นาน 4-6 ชั่วโมง

- ชนิดแคปซูล บรรจุ morphine pellet ไว้ภายใน ออกฤทธิ์ยาวนานประมาณ 24 ชั่วโมง เมื่อรับประทานแล้วมีระดับยาในกระแสเลือดค่อนข้างคงที่ และสามารถรับประทานร่วมกับอาหารได้ดีโดยไม่ค่อยมีผลเปลี่ยนแปลงระดับยาในกระแสเลือด สามารถถอดแคปซูลและผสมยาในสารละลายหรืออาหาร หรือให้ทางท่อหลอดอาหารได้

การบริหารยาแคปซูล morphine ที่มีฤทธิ์ยาวนานให้เป็นวันละ 1 ครั้ง

● **Pethidine** ไม่ใช้ยาอันดับแรกในการรักษาอาการปวดเฉียบพลัน แต่ควรใช้เฉพาะการรักษาอาการปวดเฉียบพลัน โดยไม่ใช้นานเกิน 3 วัน เพราะมีแนวโน้มเกิดการเสพติดง่ายเมื่อใช้ซ้ำๆ ถูกกำจัดที่ตับ เกิดเป็น norpethidine ที่มีฤทธิ์รบกวนระบบประสาทส่วนกลาง สามารถทำให้เกิด tremors กล้ามเนื้อกระตุก ม่านตาขยาย hyperactive reflexes และการชัก half-life ของ norpethidine = 15-20 ชั่วโมง norpethidine ถูกกำจัดทางไต ในผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่ใช้ pethidine ในปริมาณสูง เช่น มากกว่า 500 มก.ต่อวัน อาจเกิดการสะสม norpethidine ทำให้เป็นพิษต่อร่างกาย ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังอาการเป็นพิษซึ่งมักมีลักษณะเป็น CNS excitation

● **Fentanyl** เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี มีฤทธิ์แรงกว่า morphine 100 เท่า เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดครั้งเดียว มีฤทธิ์สั้นประมาณ 30 นาที แต่ถ้าให้ซ้ำๆ จะมีฤทธิ์ยาวนานขึ้น ไม่มี active metabolite จึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยโรคไต

แผ่นยา fentanyl (fentanyl patch) สำหรับติดผิวหนัง (transdermal therapeutic system) ทำให้แผ่นยาแต่ละแผ่นสามารถมีผลระงับปวดนานประมาณ 72 ชั่วโมง ใช้เฉพาะในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเมื่อนำแผ่นยา fentanyl ติดผิวหนัง ปริมาณยาจะผ่านเข้าผิวหนังตามขนาดของแผ่นยา ชั้นใต้ผิวหนังจะทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมยาก่อนถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นการออกฤทธิ์ของแผ่นยา fentanyl ใช้เวลา 12-24 ชั่วโมงหลัง

ติดที่ผิวหนังผู้ป่วย ระหว่างนี้จำเป็นต้องให้ยาแก้ปวดในลักษณะอื่นเสริม ในทางกลับกัน เมื่อติ่งแผ่นยาทั้งที่ยังคงมี fentanyl ในกระแสเลือดนาน โดยมีครึ่งชีวิตของ fentanyl ประมาณ 13-22 ชั่วโมงและออกฤทธิ์นาน 72 ชั่วโมง ซึ่งต่างจากการให้ fentanyl ทางหลอดเลือดดำที่ออกฤทธิ์เร็วใน 1-2 นาที มีครึ่งชีวิต 3-12 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นาน 30 นาที

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมของแผ่นยา fentanyl ที่ผิวหนัง ได้แก่ ปริมาณไขมัน บนผิวหนัง เช่น การทาครีมหรือโลชั่น และอุณหภูมิของผิวหนังในตำแหน่งนั้นเปลี่ยนไปจากการมีไข้ การประคบด้วยความร้อนหรือความเย็น ดังนั้นควรปิดแผ่นยา fentanyl บนผิวหนังที่สะอาดแห้ง มีการไหลเวียนของเลือดดี ไม่เป็นแผลถลอก หรืออักเสบ และงดประคบบริเวณนั้น

ผลข้างเคียงของ Opioids

1. คลื่นไส้อาเจียน
2. อาการคัน
3. ท้องอืด ท้องผูก ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้
4. ปัสสาวะลำบาก
5. hypoxia, respiratory depression
6. sedation
7. neuroexcitatory effects เช่นจาก norpethidine, morphine-3-glucuronide
8. opioid - induced hyperalgesia มักพบเมื่อใช้ opioid ในขนาดสูงอย่างรวดเร็ว ยังไม่ทราบกลไกแน่นอน การรักษาอาจทำได้โดยใช้ยาแก้ปวดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันร่วมด้วยและลดขนาด opioid ที่ใช้ลง หรือเปลี่ยนชนิดของ opioid ที่ใช้

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดการกดหายใจ หรือ hypoxia จากการได้รับ opioid ควรให้ supplemental oxygen หลังการผ่าตัดอย่างน้อย 2-3 วัน คือ ผู้ป่วยที่

- ผ่าตัด upper abdominal surgery
- ผ่าตัดทรวงอก
- มีความผิดปกติของเกลือแร่

- มีภาวะขาดสารน้ำ/เลือด
- มีปัญหาการทำงานของตับ และไต
- มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง
- morbid obesity หรือ sleep apnea
- extreme age

การกดการหายใจจาก opioids มีโอกาสเกิดลดลง ถ้า titrate ให้ opioids อย่างระมัดระวัง ตามความต้องการของผู้ป่วย ถ้าใช้ opioids ที่ออกฤทธิ์ยาวนาน หรือ ขนาดสูงมีโอกาสดกดการหายใจมากขึ้น การใช้ยาที่มีฤทธิ์ sedation อื่นๆ ร่วมด้วย มีผลให้เกิดการกดหายใจได้ง่ายขึ้น เช่น ยาสลบ Benzodiazepines, Antihistamines และยาแก้คลื่นไส้ที่มีฤทธิ์ทำให้ง่วง ยาทางจิตเวชที่ทำให้ง่วง

การเฝ้าติดตามอาการง่วงซึม (sedation) ร่วมด้วย จะเป็นตัวบ่งชี้ถึงปัญหาที่จะเกิดการกดการหายใจ เนื่องจาก**อาการง่วงซึมเป็นอาการเริ่มแรกของภาวะกดการหายใจ ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหายใจช้าจนเกิดอันตราย**

Sedation scale: 0 = no sedation

1 = mild, occasionally drowsy, easy to rouse

2 = moderate, frequently or constantly drowsy, easy to rouse

3 = severe, somnolent, difficult to rouse

S = normal sleep

ผู้ป่วยที่ถูกกดการหายใจจาก opioid จะมีอาการหายใจช้า มีช่วงหยุดหายใจนาน มีอาการง่วงซึมมาก และมานตาหดเล็กมาก ถ้าหายใจน้อยกว่า 8 ครั้ง/นาที จำเป็นต้องให้การรักษา

กรณีที่ต้องการแก้ปัญหาการกดการหายใจจาก opioid โดยให้ naloxone ขนาด naloxone ของผู้ใหญ่ 0.4 มก. (1 มล.) ผสม normal saline (9 มล.) ฉีดให้กับผู้ป่วย ครั้งละ 1 มล. (0.04 มก.) จนกว่าผู้ป่วยจะหายใจในอัตราเพิ่มขึ้นเป็นปกติแต่ไม่แก้ฤทธิ์ระงับปวด การฉีด naloxone เข้าหลอดเลือดดำ ออกฤทธิ์นานประมาณ 30 นาที กรณีที่ opioids มีฤทธิ์นาน อาจต้องให้ยาซ้ำหรือให้เป็น continuous infusion

ความคิดในแง่ preventive analgesia, preemptive analgesia และ multimodal analgesia¹⁶⁻¹⁸

จากความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานด้านความปวด และกลไกการเกิดความปวด ทำให้ทราบถึงการเกิด neuroplasticity และ central sensitization ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีผลและอาจเป็นส่วนเกี่ยวข้องกับความปวดเรื้อรัง ดังนั้นกรณีการรักษาความปวดเฉียบพลันจึงมุ่งในการป้องกันการเกิดความปวดก่อนมีการบาดเจ็บ (preemptive analgesia) เนื่องจาก noxious stimuli ยังคงอยู่ตลอดจนกว่าหายจากการบาดเจ็บ การให้ยาระงับปวดต่อเนื่องอย่างเพียงพอตลอดเวลาช่วยป้องกันการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางจากความปวดรุนแรง ซึ่งน่าจะลดภาวะ central sensitization และความปวดได้ดียิ่งขึ้น (preventive analgesia) ดังนั้นการใช้ยาแก้ปวดที่มีตำแหน่งออกฤทธิ์แก้ปวดต่างกันจนแผลหาย ช่วยให้สามารถระงับปวดได้ดีขึ้น ลดขนาดการใช้ยาแต่ละชนิดลง และอาจลดผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดได้ (multimodal analgesia) โดยเฉพาะผลข้างเคียงของยากลุ่ม opioids ปัจจุบันยาที่มีรายงานการใช้ร่วมกันกรณีปวดเฉียบพลัน ได้แก่ acetaminophen, cNSAIDs หรือ COXIBs, opioids, ketamine, $\alpha 2 \delta$ ligands (gabapentinoids), dexamethasone, local anesthetic agents ทั้งนี้ควรเริ่มใช้ยาต่างๆ ที่ไม่ใช่ opioid แก้วปวดก่อน และให้ opioid เสริม เมื่อการระงับปวดยังไม่ได้ผลดีเต็มที่ อาจช่วยลดผลข้างเคียงของ opioid ในขนาดสูง

Tramadol

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในระบบส่วนกลาง กลไกหลักคือ ยับยั้ง reuptake ของ serotonin และ norepinephrine แต่น้อยกว่า tricyclic antidepressants นอกจากนี้มี weak interaction กับ μ (mu) receptor Tramadol ถูกกำจัดที่ตับ ขับออกทางไต 90% ที่เหลือขับออกทางอุจจาระ มี active metabolite ที่สำคัญคือ mono-O-desmethyl tramadol (M1): ซึ่งจับกับ μ receptor แรงกว่า tramadol และในสัตว์ทดลองมีฤทธิ์แรงกว่า tramadol 3 เท่า

ข้อดี คือ กอดการหายใจน้อยกว่า มีผลต่อ sphincter of Oddi's น้อยกว่าและไม่เป็นยาที่ถูกควบคุม แต่สามารถทำให้เกิด physical และ psychological dependence

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก เวียนศีรษะ ง่วงซึม ซึ่งขึ้นกับขนาดของยา แต่เป็นเพียงชั่วคราว สามารถหลีกเลี่ยงการเกิดได้โดยค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาที่ใช้ ในขนาดสูงทำให้ชักได้ โดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับ MAOIs, TCAs, SSRIs, SNRIs และ neuroleptics

ขนาดที่ใช้ 1-2 มก./กก. ในผู้ป่วยไตปกติ ให้ทุก 6 ชม โดยทั่วไปให้ 50 มก. ทุก 6 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ แต่ถ้าเป็นผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยไตทำงานไม่ปกติอาจให้เป็นทุก 8-12 ชม. แล้วแต่กรณี

Ketamine

เป็นยาเสพติดที่มีฤทธิ์แก้ปวด ออกฤทธิ์เป็น NMDA antagonist ที่มีฤทธิ์แรง ketamine ในขนาดต่ำ มีประโยชน์ในการเสริมฤทธิ์แก้ปวดและลดการใช้ opioids หลังการผ่าตัด ช่วยป้องกันการเกิด acute tolerance ต่อ opioids และ opioid-induced hyperalgesia

Ketamine ในขนาดสูง มีผลข้างเคียงให้เกิดประสาทหลอน ผันแปรลก ๆ delirium ซึ่งสามารถลดปัญหาเหล่านี้ โดยใช้ยาในขนาดจำกัด หรือให้ Benzodiazepine ร่วมด้วย

Tricyclic antidepressants (TCAs)

มีประโยชน์ใน neuropathic pain โดยเฉพาะ diabetic neuropathy¹⁹ และ post-herpetic neuralgia นอกจากนี้ยังถูกนำไปใช้ในกรณีของ surgical trauma และ nerve injuries ยาในกลุ่มนี้ที่มีผลต่อการรักษา neuropathic pain ได้ดี คือ Amitriptyline ระยะเวลาเริ่มให้ก่อนนอน เพราะมีฤทธิ์ทำให้ง่วง ช่วยระงับปวดและทำให้การนอนหลับดีขึ้น

ข้อจำกัดของการใช้ยา คือ ผลข้างเคียงในแง่ sedation, orthostatic hypotension และ anticholinergic effects (เช่น ปากแห้ง ปัสสาวะลำบาก delirium) อาการเป็นพิษเกิดเป็น serotonin syndrome

Serotonin syndrome

มีอาการเฉียบพลันของอาการ 3 ใน 10 อย่างต่อไปนี้ ร่วมกับการได้รับยาที่มีการเพิ่ม

serotonin คือ mental status change, hyperreflexia, agitation, tremor, myoclonus, diaphoresis, diarrhea, dyscoordination, shivering, fever ถ้ารุนแรงเกิด hyperthermia, coma, convulsion และ เสียชีวิต เกิดได้ถ้ามีการใช้ MAOIs, TCAs, SSRIs, SNRIs ร่วมกัน

Antiepileptic drugs (AEDs)

สามารถลดการเกิดของกระแสประสาทที่ผิดปกติจากเซลล์ประสาทรับความรู้สึกที่ทำให้เกิด neuropathic pain ยาใหม่ๆ ในกลุ่มนี้ คือ $\alpha 2 \delta$ ligands (gabapentin, pregabalin) ซึ่งออกฤทธิ์ที่ $\alpha 2 \delta$ subunit ของ N-type calcium channel neurons gabapentin ได้รับการยอมรับให้ใช้ใน post-herpetic neuralgia ในขณะที่ pregabalin ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษา diabetic peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia และ fibromyalgia²⁰ ยาทั้งสองชนิดนี้ไม่ต้องอาศัยตับในการทำลาย และถูกขับออกทางไตเกือบหมด จึงต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางไต ควรเริ่มในขนาดต่ำก่อนและให้ยาครั้งแรกก่อนนอน แล้วค่อยลดขนาดยาตามต้องการ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปัญหาผลข้างเคียงจากยา นอกจากนี้มีการนำเอา $\alpha 2 \delta$ ligands มาใช้ร่วมกับยาแก้ปวดอื่นๆ สำหรับระงับปวดหลังผ่าตัด²¹ โดยเฉพาะการผ่าตัดกระดูก และช่วยลดปัญหาปวดเรื้อรังที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง²²

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ง่วงนอน เวียนศีรษะ คลื่นไส้ peripheral edema

สรุป

ความปวดเป็นการรับรู้ที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา โดยมีปัจจัยทั้งทางชีววิทยา จิตใจ และสังคม มาเกี่ยวข้องเสมอ ไม่ว่าเป็นความปวดเฉียบพลันหรือเรื้อรัง การบำบัดความปวดอย่างมีประสิทธิภาพ ควรพิจารณาในมิติต่างๆ อย่างครอบคลุม คำนึงถึงกลไกที่ทำให้ปวด และเลือกการรักษาทั้งใช้ยาแก้ปวด และไม่ใช้ยาแก้ปวดร่วมกัน โดยให้การรักษาตั้งแต่เริ่มแรกอย่างมีประสิทธิภาพหรือป้องกันความปวดตั้งแต่มิไม่บาดเจ็บ เช่น ในกรณีการระงับปวดหลังการผ่าตัดถ้าทำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lindblom U, Merskey H, Mumford JM, et al. Pain terms: A current list with definitions and usage. *Pain* 1986; Suppl 3: 215-21.
2. ลีระ บุญยรัตเวช คำแปลของ pain. ใน: IASP(Thai chapter) *Pain News* 1991; 2: 2.
3. Wisconsin Medical Society. Guidelines for the assessment and management of chronic pain. *WMJ* 2004;103:15-42.
4. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Assessment and Management of Acute Pain, 6th ed., March 2008:12. Available from: www.icsi.org
5. Taddio A, Katz J, Ilerisch AJ, et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997 a; 349:599-603.
6. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score : initial testing of validity and reliability. *Paed Anaesth* 1995;5:53-61.
7. Taddio A, Nulman I, Koren B, et al. A revised measure of acute pain in infants. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:456-63.
8. Bieri D, Reeve R, Champion G, et al. The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990;41:139-50.
9. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17.
10. World Health Organization(1996) *Cancer pain relief*. Geneva.
11. Schug SA, Sidebotham DA, Mc Guinnety M, et al. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998;87:368-72.
12. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, et al. Initial and subsequent dosing of rectal aminophen in children. *Anesthesiology* 2001;94:385-9.
13. Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN. Plasma paracetamol concentration and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:855-9.
14. Clark E, Plint AC, Correll R, et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007;119:460-7.
15. Niruthisard S, Werawataganon T, Bunburaphong P, et al. Improving the analgesic efficacy of intrathecal morphine with parecoxib after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007;105:822-4.
16. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. What is it and what are its advantages in postoperative period? *Drugs* 1999;58:793-7.

17. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005;23:185-202.
18. Kehlet H. Procedure specific postoperative pain management. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005;23:209-10.
19. Argoff CE, Mischa - Miroslav, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S12-S25.
20. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63.
21. Tiipana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56.
22. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcome 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010;110:1180-5.