

ความปวดในทารกแรกเกิด (ตอนที่ 2 : การระงับปวดในทารกแรกเกิด)

วินเริง ลีลานุกรม*
เมธจิต เมธวาสิน**

**Leelanukrom R, Methawasini M. Pain in neonates (Part 2 : Pain treatment in neonates).
Chula Med J 2005 Sep; 49(9): 543 - 57**

Pain treatment in neonates was traditionally less than optimal. The main reasons were whether neonates do feel pain and concern over the potentially harmful effects of analgesics. However, many studies on pain and pharmacology of drug therapy in neonates increase the acceptance of pain treatment among health care professions. This article reviews pain treatment modalities in neonates, which include pharmacologic and non-pharmacologic management. Pharmacologic management includes drug administration and loco-regional anesthetic techniques, whereas non-pharmacologic management comprises environmental and behavioral management. Finally, awareness and recognition of pain are essential for effective management of pain in neonates.

Keywords : Pain treatment, Neonates.

Reprint request : Leelanukrom R. Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 12, 2005.

วัตถุประสงค์ : เพื่อให้ทราบถึงวิธีการระงับปวดและภาวะแทรกซ้อนของวิธีการระงับปวดในทารกแรกเกิด
สามารถเลือกวิธีการระงับปวดที่เหมาะสมสำหรับทารกแรกเกิด

* ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี 22000

ในอดีตเชื่อว่าทารกแรกเกิดไม่รู้สึกรู้สีกปวด เนื่องจากระบบประสาทเจริญไม่เต็มที่ ไม่มี receptor รับความรู้สึกปวด หรือเส้นประสาทส่วนปลายไม่มี myelin หุ้ม แต่จากการศึกษาพบว่า ทารกแรกเกิดสามารถรับความรู้สึกปวด และต้องการยาระงับความรู้สึกหรือยาแก้ปวดมากกว่าเด็กโต การตอบสนองต่อความปวดในทารกแรกเกิดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสอร์โมน metabolism ระบบไหลเวียนเลือด พบว่าทารกที่ได้รับการระงับปวดไม่เพียงพอมีการเปลี่ยนแปลงทางสอร์โมนและ catabolism และมีผลต่อพฤติกรรมต่อการตอบสนองต่อความปวดในระยะยาว ดังนั้น การระงับปวดในทารกแรกเกิดจึงมีความสำคัญ แต่เนื่องจากผู้รักษาไม่เห็นความสำคัญ และกลัวผลข้างเคียงจากยาระงับปวดในทารกแรกเกิด ทำให้ทารกแรกเกิดได้รับการระงับปวดที่ไม่เพียงพอ⁽¹⁾

การระงับปวดในทารกแรกเกิดประกอบด้วย การให้ยาระงับปวด และการไม่ใช้ยาระงับปวด เช่น การจัดสิ่งแวดล้อม และการปฏิบัติต่อทารกแรกเกิดที่เหมาะสม⁽²⁾ เนื่องจากทารกแรกเกิดเป็นวัยที่เปราะบาง มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา และเภสัชวิทยาที่ซับซ้อน การระงับปวดโดยการไม่ใช้ยาระงับปวดเป็นวิธีที่มีภาวะแทรกซ้อนน้อย จึงควรใช้ในทุกรณี ถ้าความปวดไม่รุนแรง ควรเริ่มจากการไม่ใช้ยาระงับปวด เมื่อไม่ได้ผลจึงค่อยเสริมด้วยยาระงับปวด ถ้ารุนแรง ควรเริ่มจากการให้ยาระงับปวด และใช้วิธีไม่ใช้ยาระงับปวดเสริม เพื่อลดปริมาณยาและภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาระงับปวดในทารกแรกเกิด

การให้ยาระงับปวดในทารกแรกเกิด การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชวิทยา

ในช่วงอายุ 26 สัปดาห์หลังปฏิสนธิ (postconceptual age) ถึงอายุ 4 สัปดาห์หลังคลอด จะมีการเปลี่ยนแปลงในด้าน maturation อย่างมาก ทำให้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชวิทยาในทารกแรกเกิดอย่างซับซ้อน ได้แก่ การดูดซึม การจับกับโปรตีน การกระจาย metabolism การขับถ่าย clearance และ maturation ซึ่งไม่อยู่ในวัตถุประสงค์ของบทความนี้ แต่จะสรุปในด้าน

ที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการระงับปวดดังนี้⁽³⁾

เภสัชจลนศาสตร์

ทารกแรกเกิดมีปริมาณสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) มากกว่าปริมาณสารน้ำในเซลล์ (intracellular fluid) ปริมาณไขมันและโปรตีนในพลาสมา น้อย ทารกแรกเกิดจึงมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, V_d) มากกว่า ดังนั้น ขนาดของยาในครั้งแรก (loading dose) ของยาที่ละลายในน้ำ (water-soluble drugs) จะสูงกว่าเด็กวัยอื่น ๆ แต่เนื่องจากปริมาณกล้ามเนื้อและไขมันในทารกแรกเกิดมีน้อย เมื่อได้รับยาที่กระจายในกล้ามเนื้อและไขมันเป็นหลัก เช่น barbiturates, opioids และยาหย่อนกล้ามเนื้อ ระดับยาในพลาสมา อาจสูงเกินระดับการรักษา (therapeutic level) และเกิดผลข้างเคียง

ระดับโปรตีนในเลือด ได้แก่ อัลบูมิน และ α_1 -acid glycoprotein ในทารกแรกเกิดต่ำกว่าผู้ใหญ่ เมื่ออายุประมาณ 1 ปี จะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ความสามารถในการจับกับยา (affinity) จะต่ำ ทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระ (free form) มากขึ้น

Biotransformation เป็นกระบวนการที่ยาที่ละลายในไขมันถูกเปลี่ยนให้ละลายในน้ำมากขึ้น และถูกขับทางไตหรือทางอื่น ประกอบด้วย phase I ได้แก่ oxidation, reduction, hydrolysis ซึ่งจะลดลงในทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิด และ phase II ได้แก่ conjugation พบว่า glucuronidation จะลดลง ส่วน sulphation และ glycation จะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ผลจากความเจ็บป่วย โภชนาการ และยาอื่น ๆ อาจมีผลกระทบต่อ biotransformation ของยา ทำให้ไม่สามารถพยากรณ์ถึงการกำจัดยาในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะทารกคลอดก่อนกำหนดได้อย่างถูกต้อง

การขับถ่ายยา โดยทั่วไป การขับถ่ายยาทางไตจะเป็นทางหลักในการกำจัดยาจากร่างกายทารกประกอบด้วย 3 กระบวนการ คือ glomerular filtration, tubular secretion และ tubular reabsorption ซึ่งการทำงานเหล่านี้

ไม่สมบูรณ์ เมื่ออายุ 2 สัปดาห์ glomerular filtration rate (GFR) จะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า และเมื่ออายุ 1 ปีจะเท่ากับผู้ใหญ่ แต่มีบางชนิดที่ elimination half-life ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ เช่น lidocaine

โดยสรุปในทารกแรกเกิด ขนาดของยาในครั้งแรก (loading dose) ของยาที่ละลายในน้ำจะสูงกว่าเนื่องจาก V_d สูงกว่า แต่ต้องการระดับยาในพลาสมาต่ำกว่า เนื่องจากยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น ทำให้ยาเข้าสู่เนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น และระยะเวลาในการให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) นานขึ้น เนื่องจากการกำจัดและการขับถ่ายยาไม่สมบูรณ์

เภสัชพลศาสตร์

ทารกแรกเกิดมี blood-brain-barrier (BBB) และ myelination ของระบบประสาทส่วนกลางไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะในช่วงอายุที่ต่ำกว่า 48 สัปดาห์หลังการปฏิสนธิ ทำให้ยาสามารถ เข้าสู่เนื้อเยื่อได้ง่ายกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ BBB จะสมบูรณ์เมื่ออายุประมาณ 1 ปี

ชนิดของยาระงับปวด

แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม opioid และกลุ่มที่ไม่ใช่ opioid

ยาระงับปวดกลุ่ม opioid

ในอดีต การให้ opioid ในทารกแรกเกิดไม่เป็นที่แพร่หลาย เนื่องจากกลัวภาวะกดการหายใจ ในกรณีความปวดรุนแรง เช่น หลังผ่าตัด ทารกแรกเกิดจะไม่ได้รับการระงับปวดที่เพียงพอ ปัจจุบัน ความรู้ด้านเภสัชวิทยาดีขึ้น จึงมีผู้ให้ opioid ในทารกแรกเกิดมากขึ้น อาจให้เข้าทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งคราว หรือหยดอย่างต่อเนื่อง ควรมีการเฝ้าระวังระบบไหลเวียนเลือด ระบบหายใจ และประเมินระดับความรู้สึกตัวและความปวดอย่างใกล้ชิด เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมและป้องกันผลข้างเคียงจากยา ต้องมีอุปกรณ์ช่วยชีวิตและยาเตรียมไว้ เช่น self-inflation bag, ออกซิเจน และยาแก้ฤทธิ์ คือ naloxone เมื่อให้ opioid เป็นระยะเวลาสั้น สามารถทำให้เกิด tolerance

และ dependence ได้⁽⁴⁾

Opioid ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ได้แก่ morphine, pethidine, fentanyl

Morphine^(5,6)

Metabolism และการขับถ่าย

Morphine ถูกทำลายที่ตับโดยขบวนการ glucuronidation เป็นส่วนใหญ่ และ sulphation เป็นส่วนน้อย ในผู้ใหญ่จะได้ morphine-3-glucuronide (M3G) เป็นส่วนใหญ่และ morphine-6-glucuronide (M6G) เป็นส่วนน้อย และขับจากร่างกายทางไต เชื่อว่า metabolites เหล่านี้เป็นสารออกฤทธิ์ ในหนูพบว่า M6G มีผลการระงับปวดมากกว่า morphine ส่วน M3G จะทำให้เกิด hyperventilation, hyperesthesia, hyperactive และ ขนาดสูงทำให้ชัก ในทารกแรกเกิดขบวนการ glucuronidation ไม่สมบูรณ์ และมีการผันแปรมาก ซึ่งจะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 1 เดือน พบว่าทารกแรกเกิด morphine จะถูกทำลายได้ M3G มากกว่า M6G โดยที่อัตราส่วน M3G/Morphine ในทารกคลอดก่อนกำหนดอายุ 2-12 วัน เป็น 5.0 ± 4.6 ในทารกคลอดครบกำหนดอายุ 3-15 วัน เป็น 8.0 ± 8.3 และเด็กอายุ 1-16 ปี เป็น 23.9 ± 6.4 สามารถตรวจพบ M6G ในทารกคลอดก่อนกำหนดได้ แต่ปริมาณน้อยกว่า ยกเว้นการศึกษาของ Bhat และคณะ⁽⁷⁾ ได้ศึกษาทารกคลอดก่อนกำหนดอายุ 1-66 วันหลังคลอดที่ได้รับ morphine พบว่า ร้อยละ 46 ไม่สามารถตรวจพบ metabolites ของ morphine เชื่อว่าเกิดจากทารกที่ศึกษาอาการหนักและอายุน้อย ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปตับลดลง และขบวนการ glucuronidation ไม่สมบูรณ์ ยิ่งทารกอายุน้อย อัตราส่วนของ M6G/M3G จะเพิ่มขึ้น แสดงถึง active metabolite ที่เพิ่มขึ้น

การ conjugate กับ sulphate ได้ morphine-3-sulphate ตรวจพบได้ในทารกคลอดก่อนกำหนด เมื่อทารกโตขึ้น ขบวนการ sulphation จะลดลง

การขับถ่ายทางไต ทารกแรกเกิดจะขับถ่าย morphine ที่ไม่ถูก metabolize มากกว่าผู้ใหญ่ คือ ร้อยละ

10 ในผู้ใหญ่ ร้อยละ 16-80 ในทารกคลอดครบกำหนด และร้อยละ 3-15 ในทารกคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากการทำงานของไตจะมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วหลังคลอด ดังนั้น อายุหลังคลอดจะเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดการขับถ่ายของ morphine และ metabolites

เภสัชจลนศาสตร์

การกระจาย

การกระจายจะเป็นลักษณะ biexponential คือช่วงการกระจายที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (rapid distribution phase) และช่วงการกำจัดซึ่งเป็นไปอย่างช้า ๆ (slow elimination phase) จาก meta-analysis พบว่าปริมาตรการกระจาย (V_d) เป็น 2.8 ± 2.6 ลิตร/กก. และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสูง แสดงถึงการผันแปรในแต่ละรายมาก (ตารางที่ 1) ⁽⁶⁾

Half-life

เมื่อทารกอายุเพิ่มขึ้น half-life จะสั้นลง จากการศึกษาการใช้ morphine infusion ในทารกแรกเกิด พบว่า elimination half-life เป็น 24 ± 4.6 ชม. เชื่อว่าการกำจัดเป็นไปได้ช้า และมีการ redistribution จากเนื้อเยื่อภายนอกกลับเข้าสู่พลาสมา ⁽⁸⁾ จาก meta-analysis พบว่าในทารกคลอดก่อนกำหนดเป็น 9.0 ± 3.4 ชม. ทารกคลอดครบกำหนดเป็น 6.5 ± 2.8 ชม. และเด็กเล็กจนถึงอายุ 11 ปี เป็น 2.0 ± 1.8 ชม. (ตารางที่ 1)

Clearance (CL)

เมื่ออายุเพิ่มขึ้น ค่า CL จะเพิ่มขึ้น จาก meta-analysis พบว่า ในทารกคลอดก่อนกำหนดเป็น 2.2 ± 0.7 มล./นาที่/กก. ทารกคลอดครบกำหนดเป็น 8.1 ± 3.2 มล./นาที่/กก. และเด็กเล็กจนถึงอายุ 11 ปี เป็น 23.6 ± 8.5 มล./นาที่/กก. (ตารางที่ 1)

Bhat และคณะ ⁽⁹⁾ ได้ศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของ morphine ในทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์ 26-40 สัปดาห์ หลังคลอด 0 - 5 วัน พบว่า ยาประมาณร้อยละ 80 อยู่ในรูปอิสระ ซึ่งอธิบายสาเหตุที่ทารกแรกเกิดไวต่อ morphine เมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น ปริมาตรการกระจายและ half-life จะลดลง ดังนี้

Morphine clearance (มล/กก/นาที่) = $-21.4 + 0.92 \times$ อายุครรภ์ (สัปดาห์) และระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้งควรห่างกันประมาณ 4-6 ชั่วโมงในทารกคลอดครบกำหนด ส่วนทารกคลอดก่อนกำหนดควรให้ระยะห่างของยาเพิ่มขึ้น

เภสัชพลศาสตร์

เดิมเชื่อว่าทารกแรกเกิดไวต่อภาวะกดการหายใจจาก morphine เนื่องจาก blood-brain-barrier มี permeability ต่อ morphine มากกว่า ข้อมูลปัจจุบันพบว่าสาเหตุที่ทารกแรกเกิดไวต่อ morphine หรือพบผลข้างเคียงมากกว่า เนื่องจากเหตุผลทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวมาแล้ว ⁽⁵⁾

ตารางที่ 1. ปริมาตรการกระจาย (V_d), half-life ($t_{1/2}$) และ clearance (CL) ของ morphine ⁽⁶⁾

	V_d (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml/min/kg)
ทารกคลอดก่อนกำหนด		9.0 ± 3.4	2.2 ± 0.7
ทารกครบกำหนด	2.8 ± 2.6	6.5 ± 2.8	8.1 ± 3.2
เด็กเล็กและเด็กโต		2.0 ± 1.8	23.6 ± 8.5

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและการตอบสนอง (Dose-response relationship) ⁽¹⁰⁾

เนื่องจากความปวดเป็น subjective และความแตกต่างในการ perception ความปวดของทารกที่อายุต่างกันและการผ่าตัดที่ต่างกัน ทำให้ไม่สามารถสรุประดับของ morphine ในพลาสมาที่น้อยที่สุดที่มีผลระงับปวด (minimum effective analgesic plasma concentration) ได้ชัดเจน นอกจากนี้บางการศึกษาจะวัดระดับยาที่มีผล sedation และระงับปวดซึ่งจะสูงกว่าระดับยาที่มีผลระงับปวดเพียงอย่างเดียว

ภาวะกดการหายใจ

Lynn และคณะได้ศึกษาในระดับ morphine ในซีรัมในเด็กอายุ 2-570 วัน ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ โดยให้ morphine หยดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า ระดับของ morphine ที่มีผลกดการหายใจในเด็กส่วนใหญ่ คือ 20 นาโนกรัม/มล ทั้งในทารกแรกเกิด เด็กเล็ก หรือเด็กโต ⁽¹¹⁾ การคำนวณขนาดของ morphine ที่ให้ในทารกแรกเกิด ให้ได้ระดับ morphine ในพลาสมา 15 นาโนกรัม/มล เป็นไปดังตารางที่ 2 ⁽¹⁰⁾

ค่าที่แสดงไว้ในตารางเป็นแนวทางซึ่งคำนวณจาก meta-analysis ของข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งการนำไปใช้ทางคลินิกจำเป็นจะต้องนำปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ และการประเมินทางคลินิก เช่น ผลการระงับปวดและผลข้างเคียง มาปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย

Pethidine (meperidine) ⁽²⁾

Pethidine ถูก metabolize ในร่างกายได้ norpethidine, meperidinic acid และที่เหลือขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง เนื่องจาก norpethidine ทำให้เกิดอาการชัก ดังนั้นจึงไม่นิยมใช้ซ้ำหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำในทารกแรกเกิด

Fentanyl ^(5,12)

เป็น opioid ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น มี potency 50-100 เท่าของ morphine เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี ทำให้ผ่าน BBB เข้าสู่ brain tissue ได้อย่างรวดเร็ว จึงออกฤทธิ์เร็ว และการละลายในไขมันได้ดี ทำให้ fentanyl สะสมในไขมันและกล้ามเนื้อ เมื่อให้ยาติดต่อกันนาน ๆ

ตารางที่ 2. ขนาดของ morphine ที่แนะนำในทารกแรกเกิด ⁽¹⁰⁾

วิธีให้ยา	ทารกคลอดก่อนกำหนด	ทารกครบกำหนด	เด็กเล็กและเด็กโต
รับประทาน	-	-	0.3 มก/กก ทุก 6 ชม. 0.2 มก/กก ทุก 4 ชม.
ทวารหนัก	-	-	0.3 มก/กก ทุก 6 ชม. 0.2 มก/กก ทุก 4 ชม.
เข้ากล้ามเนื้อ/ใต้ผิวหนัง	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
เข้าหลอดเลือดดำ	8 มคก/กก ทุก 4 ชม. 4 มคก/กก ทุก 2 ชม	30 มคก/กก ทุก 4 ชม 15 มคก/กก ทุก 2 ชม	80 มคก/กก ทุก 4 ชม 40 มคก/กก ทุก 2 ชม
หยดเข้าหลอดเลือดดำ ต่อเนื่อง	2 มคก/กก/ชม	7 มคก/กก/ชม	20 มคก/กก/ชม

ตารางที่ 3. ปริมาตรการกระจาย (V_d) การจับกับโปรตีน half-life ($t_{1/2}$) และ clearance (CL) ของ fentanyl⁽¹²⁾

	V_d (ลิตร/กก)	การจับกับโปรตีน (ร้อยละ)	$t_{1/2}$ (ชม)	CL (มล/นาที/กก)
ทารกคลอดก่อนกำหนด	-	-	6.0-32.0	12.12-13.03
ทารกครบกำหนด	5.1-11.2	-	5.28-13.45	0-17.94
ผู้ใหญ่	4.0	84	3.7	11.6

อาจสะสมและออกฤทธิ์นาน เนื่องจากเกิด redistribution และเกิดภาวะกดการหายใจหลังหยุดยาได้

Metabolism

ในผู้ใหญ่ fentanyl จะถูก metabolize โดยเอ็นไซม์ในตับทางกระบวนการ N-dealkylation และ hydroxylation ประมาณร้อยละ 6 ถูกขับทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง Fentanyl เป็นยาที่มี hepatic extraction ratio สูง ส่วนข้อมูลในทารกแรกเกิดมีน้อย แต่เชื่อว่าจะขึ้นกับการทำงานของเอ็นไซม์ cytochrome-P และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงตับ

เภสัชจลนศาสตร์

ค่าปริมาตรการกระจาย การจับกับโปรตีน half-life ($t_{1/2}$) และ clearance (CL) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ เป็นไปดังตารางที่ 3⁽¹²⁾ ค่าปริมาตรการกระจาย และ half-life มากกว่าผู้ใหญ่ ส่วน clearance ในทารกแรกเกิดที่ครบกำหนดจะใกล้เคียงกัน ในแต่ละรายจะมีการผันแปรมากเช่นเดียวกับ morphine

เภสัชพลศาสตร์⁽⁵⁾

ในผู้ใหญ่ ความเข้มข้นของ fentanyl ในพลาสมา สำหรับระงับปวดระหว่างการทำผ่าตัดคือ 1-3 ไมโครกรัม/ลิตร ส่วนในทารกแรกเกิด เมื่อใช้เป็นยาระงับความรู้สึกหลัก (sole anesthetic agent) สำหรับการผ่าตัดผูก ductus

arteriosus (PDA ligation) คือ 7.7-13.6 ไมโครกรัม/ลิตร และสำหรับ sedation ระหว่างใช้เครื่องช่วยหายใจคือ 2 ไมโครกรัม/ลิตร

ข้อดีของ fentanyl คือ ผลต่อระบบไหลเวียนเลือดน้อย แม้ว่าจะใช้ในขนาดยาสูงถึง 10 ไมโครกรัม/กก แต่ถ้าให้ร่วมกับ midazolam อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรงได้ นอกจากนี้ fentanyl อาจทำให้เกิด tolerance และ dependence⁽⁴⁾ ซึ่งมักพบได้เมื่อใช้ fentanyl ต่อเนื่องกันนานเกิน 5-9 วัน หรือ accumulative dose มากกว่า 1.6-2.5 มก/กก^(13,14) ขนาด 3-5 ไมโครกรัม/กก สามารถทำให้เกิด chest wall rigidity และ laryngospasm⁽¹⁵⁾

ขนาดที่ใช้

ขนาดของ fentanyl ที่ใช้ระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึกผันแปรมากขึ้นกับเทคนิคการให้ยาระงับความรู้สึก และการให้ยาอื่น ๆ เช่น ยาระงับความรู้สึกชนิดสูดดมร่วมด้วย ส่วนขนาดที่ใช้เพื่อการระงับปวดเป็นครั้งคราวคือ 0.5-3 ไมโครกรัม/กก และหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง คือ 0.5-2 ไมโครกรัม/กก/ชม⁽¹²⁾

โดยสรุป จะเห็นได้ว่า การให้ opioid ในทารกแรกเกิดมีความผันแปรมาก ขึ้นกับอายุของทารก ความเจ็บป่วย และความรุนแรงของความปวด ดังนั้นจึงควรเริ่มจากขนาดต่ำ ๆ ก่อนแล้วจึงปรับให้เหมาะสม

ส่วนอนุพันธ์อื่น ๆ ของ opioid ได้แก่ alfentanil, sufentanil และ remifentanil รวมทั้ง tramadol และ

buprenorphine ได้มีผู้ศึกษาและนำมาทดลองใช้ในทารกแรกเกิดแต่ยังมีข้อมูลไม่มากพอในการระงับปวดหลังผ่าตัดและยาบางชนิดไม่มีใช้ในประเทศไทยจึงไม่กล่าวในที่นี้

ยาระงับปวดที่ไม่ใช่ opioid

การระงับปวดด้วยยาที่ไม่ใช่ opioid ในทารกแรกเกิดที่มีการศึกษาแพร่หลายได้แก่ acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), sedatives

Paracetamol (acetaminophen) ^(16, 17)

เป็นยาระงับปวดลดไข้ที่ปลอดภัยที่สุดในเด็ก ใช้ระงับปวดที่รุนแรงน้อยถึงปานกลางกลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ของ prostaglandin ที่ระบบประสาทส่วนกลาง และยับยั้งการเกิด nociception impulse ที่เนื้อเยื่อภายนอก โดยยับยั้ง bradykinin-chemosensitive chemoreceptor

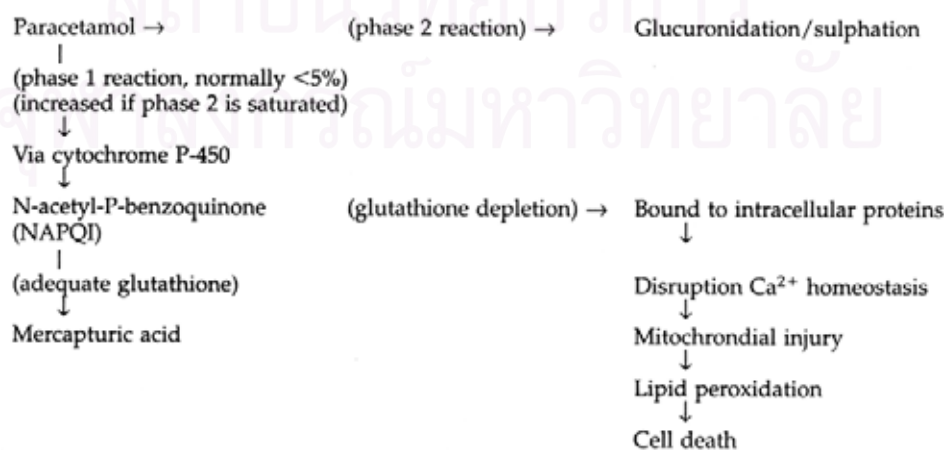
Metabolism และการขับถ่าย

Paracetamol ถูก metabolize โดยเอ็นไซม์ในตับได้ 3 ทาง คือ sulphation, glucuronidation และ oxidation ในขนาดที่ใช้รักษา ส่วนใหญ่จะไปทาง glucuronidation และ sulphation ได้สารที่ไม่เป็นพิษและขับทางปัสสาวะ ร้อยละ 5 จะถูกขับทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนในทารกแรกเกิด กระบวนการ

glucuronidation จะน้อยกว่าผู้ใหญ่ แต่ sulphation มากกว่า ส่วนกระบวนการ oxidation โดยเอ็นไซม์ cytochrome P-450 จะได้ N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) ซึ่งโดยปกติจะไม่เป็นพิษ เนื่องจากมีกระบวนการ conjugation กับ glutathione ภายในเซลล์ได้ mercapturic acid และ cysteine conjugates ในกรณีที่ได้รับ paracetamol ขนาดสูง จนกระบวนการ sulphation และ glucuronidation ทำงานเต็มที่แล้ว กระบวนการ oxidation จะเพิ่มขึ้น ทำให้ NAPQI เพิ่มขึ้น จึงเกิดการเป็นพิษต่อตับจาก paracetamol (รูปที่ 1) ในทารกแรกเกิด พบว่ากระบวนการ oxidation เกิดน้อยกว่า และสามารถสร้าง glutathione มากกว่า ทำให้โอกาสเป็นพิษต่อตับน้อยกว่า ระดับยาที่เป็นพิษต่อตับจะประมาณ 10 เท่าของระดับยาในการลดไข้ คือมากกว่า 120 มก./ลิตร ⁽¹⁸⁾

เภสัชจลนศาสตร์

Paracetamol เป็นกรดอ่อน และ pK_a สูง ถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็กส่วนต้นซึ่งมี pH เป็นด่าง ในทารกแรกเกิด การดูดซึมจะช้ากว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ เชื่อว่าเนื่องจาก peristalsis น้อยและ gastric emptying time นานกว่า เมื่อให้ทางทวารหนักพบว่า การดูดซึมจะช้ากว่าเช่นเดียวกัน และมีการผันแปรมาก ระดับยาในพลาสมาจะสูงสุดที่ 2-4 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา Hansen และคณะได้ศึกษาการให้ paracetamol 25 มก./กก ทางทวารหนัก พบว่า



รูปที่ 1. เมแทบอลิซึมของ paracetamol ⁽¹⁶⁾

ตารางที่ 4. การให้ paracetamol ในทารกแรกเกิด⁽¹⁶⁾

อายุ	รับประทาน			ทางทวารหนัก			ขนาดสูงสุด (มก/กก/วัน)	ระยะเวลาที่ให้ยา ในขนาดสูงสุด (ชม)
	Loading dose (มก/กก)	Maintenance dose (มก/กก)	Dosing interval (ชม)	Loading dose (มก/กก)	Maintenance dose (มก/กก)	Dosing interval (ชม)		
ทารกคลอดก่อนกำหนด 28-32 สัปดาห์	20	15	12	20	15	12	35	48
ทารกคลอดก่อนกำหนด 32-36 สัปดาห์	20	20	8	30	20	8	60	48
0-3 เดือน	20	20	8	30	20	8	60	48
> 3 เดือน	20	15	4-6	40	20	6	90	72

ระยะเวลาที่ระดับสูงสุด คือ 243.6 ± 114.1 นาที⁽¹⁹⁾ ดังนั้นควรให้ยาเป็นเวลาอย่างน้อย 1-2 ชั่วโมงก่อนทำหัตถการ ปริมาตรการกระจายในทารกแรกเกิด และที่อายุมากขึ้นไม่ต่างกัน คือ 0.7 - 1.0 ลิตร/กก. Van Lingen และคณะพบว่า elimination half-life ในทารกคลอดก่อนกำหนด อายุ 28-32 สัปดาห์ คือ 11 ชม. อายุ 32-36 สัปดาห์ คือ 4.8 ชม.⁽²⁰⁾ ส่วน Anderson และคณะพบว่า elimination half-life ในทารกแรกเกิดมีค่าเฉลี่ย 9.6 ± 4.6 ชม. เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ คือ 1.9 - 2.2 ชม. และ clearance ชั่วคราว คือ 6.5 ± 3.4 ลิตร/ชม.⁽²¹⁾ ดังนั้น ระยะเวลาที่ให้ยาแต่ละครั้งจะนานขึ้น เป็น 8-12 ชั่วโมง หรือ ขนาดของยาในแต่ละวันจะน้อยลง ขนาดที่ใช้เป็นไปดังตารางที่ 4⁽¹⁶⁾ เมื่อต้องให้ยาเป็นเวลานาน ต้องทบทวนขนาดของยาที่ให้ทุก 48 ชั่วโมงในทารกแรกเกิด และทุก 72 ชั่วโมงในเด็กเล็ก

เภสัชพลศาสตร์⁽¹⁷⁾

ผลของ paracetamol มีดังนี้

1. การลดไข้ paracetamol จะออกฤทธิ์ที่สมองส่วน hypothalamus ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และต้องใช้เวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังระดับยา

ขึ้นสูงสุด จึงจะมีผลลดอุณหภูมิของร่างกาย ระดับยาในพลาสมาที่เพียงพอ คือ 10-20 มก/ลิตร

2. การระงับปวด paracetamol จะจับกับ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor บริเวณไขสันหลัง ระดับยาในพลาสมาที่มีผลการระงับปวดจะเท่ากับการลดไข้ คือ 10-20 มก/ลิตร

ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่ steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)⁽²²⁾

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ซึ่งเป็น mediator เกี่ยวกับความปวด พบทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และบริเวณที่มีภยันตราย เนื่องจาก prostaglandin เป็นสารสำคัญในการพัฒนาระบบประสาทส่วนกลาง ระบบไหลเวียนเลือด ระบบไต และควบคุมสมดุลต่างๆ ของร่างกายในทารกแรกเกิด ดังนั้น การยับยั้งระบบการสังเคราะห์ prostaglandin จะเกิดผลกระทบต่อสมดุลต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่

- การนอนหลับ โดยจะรบกวนต่อ non REM sleep และ sleep induction ทำให้วงจรการนอนหลับเปลี่ยนแปลง
- เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด pulmonary hypertension

- ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเปลี่ยนแปลงขึ้นกับชนิดของยา อาจเพิ่มขึ้น ลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลง

- การทำงานของไตลดลง
- การควบคุมอุณหภูมิของร่างกายเสียไป
- สมดุลของการห้ามเลือด (hemostasis) เปลี่ยนแปลง และอาจทำให้เลือดแข็งตัว (thrombosis)

- Barrier ของ mucosa ของกระเพาะอาหารเสียไป เอ็นไซม์ที่สำคัญในการสังเคราะห์ prostaglandin คือ cyclooxygenase I (COX-1) และ II (COX-2) ซึ่ง NSAID แต่ละชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์แต่ละชนิดได้ไม่เท่ากัน ในผู้ใหญ่มีรายงานถึงข้อดีของ NSAIDs กลุ่ม COX-2 inhibitor คือ มีผลต่อสมดุลของร่างกาย และ mucosa ของกระเพาะอาหารน้อยกว่า แต่การสังเคราะห์ prostaglandin ในทารกแรกเกิดแตกต่างจากผู้ใหญ่ ดังนั้น การใช้ COX-2 inhibitor ในทารกแรกเกิด อาจไม่มีข้อดีเช่นในผู้ใหญ่

NSAID ถูกนำมาใช้ในทารกแรกเกิดเพื่อปิด patent ductus arteriosus ป้องกันการเกิด intraventricular hemorrhage ในทารกคลอดก่อนกำหนด ส่วนการใช้ NSAIDs เพื่อระงับปวดในทารกแรกเกิด มีรายงานถึงการให้ ketorolac 1 มก/กก ทางหลอดเลือดดำเพื่อการระงับปวดหลังผ่าตัด⁽²³⁾

ยา sedative

ได้แก่ benzodiazepine, choral hydrate, propofol, ketamine, thiopentone มีการนำยาเหล่านี้มาใช้ในสถานการณ์ต่าง ๆ กันทั้งในระหว่างการทำหัตถการ ระหว่างการทำผ่าตัด หรือหยุดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในหออภิบาล เช่นในผู้ป่วยเด็กที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันในแต่ละรายงาน และขึ้นกับความรุนแรงของความปวด เนื่องจากยากลุ่มนี้ ยกเว้น ketamine ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด จึงไม่ควรใช้ในการระงับปวด แต่เพื่อเสริมกับยาระงับปวด

Benzodiazepine⁽⁵⁾

ออกฤทธิ์โดยจับกับ GABA receptor ที่จำเพาะ

ต่อ benzodiazepine ซึ่ง specific receptor นี้พบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 7 สัปดาห์^(24,25)

Midazolam เป็น benzodiazepine ที่นิยมใช้มากที่สุดและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาถึงความปลอดภัยในทารกแรกเกิด ควรให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และระวังการ bolus เพราะความดันเลือดอาจลดลง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้ fentanyl ร่วมด้วย ในทารกแรกเกิดพบ clearance ลดลง คือ 1.8 มล/นาที่/กก. V_d คือ 1.1 ลิตร/กก. และ terminal half-life คือ 9.8 ชม.⁽²⁶⁾ เมื่อให้อย่างต่อเนื่องอาจพบ myoclonus ได้ร้อยละ 6 ซึ่งหายเมื่อหยุดยา⁽²⁷⁾ ขนาดที่ใช้ในทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ คือ 0.5 มก/กก/นาที่ และอายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์ คือ 1.0 มก/กก/นาที่⁽²⁸⁾ ส่วน benzodiazepine อื่น ๆ ได้แก่ diazepam, lorazepam มักใช้เพื่อระงับชักมากกว่าเพื่อ sedation

Choral hydrate⁽⁵⁾

เป็นยา sedative ที่ใช้รับประทาน และเป็นยา sedative ชนิดแรกที่ใช้ในทารกแรกเกิด choral hydrate ถูก metabolize โดยเอ็นไซม์ในตับและเม็ดเลือดแดงได้ trichloroethanol (TCE) ซึ่งเป็น active metabolite หลังจากนั้น TCE จะถูก glucuronidation โดยเอ็นไซม์ aldehyde dehydrogenase และขับทางปัสสาวะ ในกรณีที่มีการขับทางปัสสาวะ การทำงานเต็มที่แล้ว TCE จะถูก oxidize เป็น trichloroacetic acid (TCA) และขับทางปัสสาวะ TCE อาจสะสมและเป็นพิษในทารกแรกเกิดที่การทำงานของตับหรือไตไม่สมบูรณ์ หรือมีภาวะ hyperbilirubinemia เนื่องจาก TCE และ bilirubin จะใช้กระบวนการเดียวกันในการกำจัด คือ glucuronidation ทำให้เกิดการเป็นพิษจาก TCE และ hyperbilirubinemia

Half-life ของ choral hydrate ในทารกแรกเกิดจะนานกว่าในเด็กเล็ก คือ ในทารกคลอดก่อนกำหนด ประมาณ 40 ชม. และทารกครบกำหนดประมาณ 30 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้คือ 25-50 มก/กก ไม่ควรให้ซ้ำ ๆ หลายครั้ง เนื่องจาก metabolite อาจสะสมและเป็นพิษ อาการ

เป็นพิษได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตลดลง agitation, hyperbilirubinemia ไตวาย อาเจียน และหยุดหายใจ

Propofol

ข้อมูลในทารกแรกเกิดมีน้อย มีผู้นำมาใช้บ้างเพื่อ sedation เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ขนาดยาที่ใช้คือ 2.5 มก/กก ควรหลีกเลี่ยงการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากทำให้เกิด metabolic acidosis และ myocardial failure^(29,30) เชื่อว่าเกิดจากการรบกวนการทำงานของ respiratory chain ใน mitochondria⁽³¹⁾ แต่ไม่มีรายงานการเกิด propofol infusion syndrome ในทารกแรกเกิด

ยา sedative อื่น ๆ

ได้แก่ ketamine และ thiopentone มีการนำมาใช้บ้าง ส่วนใหญ่เพื่อการระงับความรู้สึกมากกว่า ขนาดของ ketamine คือ 0.5-2 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ และ 0.5-1 มก/กก/ชม. และขนาดของ thiopentone คือ 2-5 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ

การให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่และเฉพาะส่วน (Local anesthesia and regional anesthesia)^(32,33)

ยาชาเฉพาะที่

ทารกแรกเกิดมีระดับ albumin และ alpha-1-acid glycoprotein ต่ำ ทำให้ระดับยาอิสระในพลาสมาสูงกว่าผู้ใหญ่ และ microsomal enzyme ที่ตับซึ่งทำหน้าที่กำจัด

ยาชากลุ่ม amide จะต่ำกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นทารกแรกเกิด โดยเฉพาะทารกคลอดก่อนกำหนดจะมีโอกาสเป็นพิษจากยาชาได้มากกว่าผู้ใหญ่ ขนาดของยาชาที่แนะนำเป็นไปดังตารางที่ 5⁽³⁴⁾

EMLA cream (Eutectic mixture of local anesthetics)

เป็นยาชาเฉพาะที่ที่ใช้แพร่หลายในเด็ก 5 % EMLA ประกอบด้วย lidocaine ร้อยละ 2.5 และ prilocaine ร้อยละ 2.5 ขนาดยาที่ใช้ คือ 0.5-1 กรัม ทาบริเวณผิวหนังและปิดทับด้วย occlusive dressing ก่อนทำหัตถการประมาณ 60 นาที ออกฤทธิ์ประมาณ 1-2 ชม.

ผลข้างเคียงของ EMLA cream คือ methemoglobinemia เกิดจาก hemoglobin ถูก oxidation จาก ortho-toluidine ซึ่งเป็น metabolite ของ prilocaine ทารกแรกเกิดและทารกคลอดก่อนกำหนดจะไวต่อการเป็นพิษจาก prilocaine มากกว่า เนื่องจาก ผิวหนังชั้น stratum corneum บาง และเอ็นไซม์ NADH dependent methemoglobin reductase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่กำจัด methemoglobin จะต่ำกว่าผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 40 ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ชีต sepsis, metabolic acidosis, hypoxemia, G6PD deficiency และได้รับยา sulfonamide, acetaminophen, phenytoin, phenobarbital, nitroglycerin, nitroprusside, benzocaine และ ยาอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด methemoglobin ดังนั้นควรหลีกเลี่ยง การใช้ EMLA ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุน้อยกว่า 2 สัปดาห์ และทารกที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ขนาดของ EMLA cream เป็นไปดังตารางที่ 6⁽³²⁾

ตารางที่ 5. ขนาดของ lidocaine และ bupivacaine สำหรับการให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน และ epidural infusion ในทารกแรกเกิด

	ขนาดที่ใช้ครั้งเดียว (มก/กก)		Epidural infusion (มก/กก/ชม)
	ไม่มี adrenaline	ร่วมกับ adrenaline	
Lidocaine	5	7	1
Bupivacaine	2-2.5	2-2.5	0.2

ตารางที่ 6. ขนาดและพื้นที่ที่ใช้ EMLA cream ที่แนะนำ ⁽³²⁾

อายุ	น้ำหนัก (กก)	ขนาดสูงสุด (กรัม)	พื้นที่ที่ใช้
อายุครรภ์ 30-37 สัปดาห์	1.9	0.5	ไม่มีข้อมูล
อายุครรภ์มากกว่า 37 สัปดาห์	≥ 2.5	1	ไม่มีข้อมูล
1-3 เดือน	<5	1	10 ตารางซม.
4-12 เดือน	5-10	2	20 ตารางซม.

การให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia)

เป็นวิธีการระงับปวดที่ใช้ในเด็ก ซึ่งสามารถทำในทารกแรกเกิดเช่นเดียวกัน ยาที่ใช้ ได้แก่ lidocaine, bupivacane, levobupivacaine และ ropivacaine เทคนิคที่ใช้มีทั้ง peripheral nerve block เช่น ilioinguinal-iliohypogastric block, penile nerve block, axillary block, wrist block, fascia iliaca compartment block, femoral nerve block, three-in-one block, ankle block เป็นต้น และ central neural block เช่น epidural block, spinal block และที่แพร่หลายมากที่สุด คือ caudal block ส่วนภาวะแทรกซ้อนพบได้น้อย ⁽³⁵⁾ เนื่องจากในเด็กโดยเฉพาะทารกแรกเกิดจะแตกต่างจากผู้ใหญ่ในด้านเภสัชวิทยาของยา และเทคนิคการทำต้องอาศัยวิสัยทัศน์แพทย์ที่ชำนาญ รายละเอียดจะไม่กล่าวในที่นี้

การระงับปวดโดยไม่ใช้ยา

การจัดการสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรม (Environmental and behavioral pain-management strategies) ⁽³⁶⁾

เป็นพื้นฐานเริ่มต้นของการระงับปวดในทารกแรกเกิด มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อม ทางตรงจะลดการส่งกระแสประสาทที่ความรู้สึกปวดไปสู่สมอง กระตุ้น descending pain modulation system และกระตุ้นการหลั่ง endogenous opioid ส่วนทางอ้อมจะลดปริมาณของ noxious stimulus ที่เกิดขึ้น เนื่องจากแนวทางปฏิบัติเหล่านี้มีพื้นฐานมาจากการศึกษาการทำหัตถการต่าง ๆ

ซึ่งเป็นการปวดครั้งเดียวช่วงสั้น ๆ เช่น การเจาะส้นเท้า อาจไม่ถูกต้องนักกับการนำมาประยุกต์ใช้กับความปวดระยะหลังผ่าตัดหรือความปวดช่วงเวลานาน อย่างไรก็ตามวิธีการระงับปวดโดยไม่ใช้ยาด้วยการปรับเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมและพฤติกรรมกรปฏิบัติต่อทารกเป็นวิธีง่ายและผลข้างเคียงน้อย จึงควรเลือกใช้เป็นวิธีแรกในการระงับปวดหรือใช้ร่วมกับยาเพื่อลดปริมาณและผลข้างเคียงจากยา

การจัดสภาพแวดล้อม (Environmental strategies)

ได้แก่ การลดความสว่าง ความดัง การรบกวนที่ไม่จำเป็น และปรับความสว่างให้มีลักษณะคล้ายกลางวัน กลางคืน โดยเฉพาะในหออภิบาลทารกแรกเกิด วิธีการนี้จะทำให้ระดับ cortisol และอัตราการเต้นหัวใจลดลง ทารกหลับดีขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้น และเกิด circadian rhythm

การจัดพฤติกรรม (Behavioral strategies)

ทำให้เกิดการกระตุ้นของประสาทรับความรู้สึกชนิดเส้นใหญ่ (large sensory fiber stimulation) และยับยั้งการส่งกระแสประสาทขึ้นสู่สมอง นอกจากนี้จะกระตุ้นการหลั่ง endogenous opioid หรือยาระงับปวดชนิดอื่น ๆ

1. การจัดทำ โดยจัดทารกให้อยู่ในท่าแขนชิดลำตัว แลงงอตัว ใช้ผ้าห่มด้านข้าง หรือใช้ผ้าห่อ (swaddling) ทำให้ทารกรู้สึกอบอุ่นและมีสิ่งห่อหุ้ม คล้ายกับสภาพแวดล้อมภายในครรภ์ พบว่า การห่อตัวขณะเจาะส้นเท้าสามารถลดการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นหัวใจ ทารกร้องน้อยลง และวงจรการหลับตื่นคืนที่มากขึ้น

2. การสัมผัส ได้แก่ การนวด โยกตัว แกวงไกว และสัมผัสที่อบอุ่นโดยเฉพาะจากพ่อแม่ ทำให้มีการกระตุ้นระบบ vestibular และระบบเคลื่อนไหวของทารก เทคนิคเหล่านี้สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการตอบสนองต่อ stress แต่ไม่มีการศึกษาที่บ่งว่าการกระทำเหล่านี้สามารถลดความปวดหรือป้องกันความปวดในทารก

3. สารรสหวานและนม ได้แก่ การให้น้ำตาล sucrose ทางปากสามารถลดความปวดในทารกได้ เชื่อว่าเกิดจากการหลั่งของ endogenous opioid ซึ่งจะได้ผลถ้าให้น้ำเปล่า lactose ทางปาก หรือให้น้ำตาล sucrose ทางสายยางเข้ากระเพาะอาหาร ขนาดของน้ำตาล sucrose คือ ทารกครบกำหนด ความเข้มข้นร้อยละ 12-24 ปริมาตร 2 มล 2 นาที ก่อนทำหัตถการ⁽³⁷⁾ ส่วนทารกคลอดก่อนกำหนดซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด necrotizing enterocolitis ใช้ปริมาณน้อยกว่า คือ 0.1-0.4 มล ครั้งเดียวหรือ 3 ครั้ง⁽³⁸⁾ อาจใช้สารละลาย glucose แทนได้เช่นเดียวกัน⁽³⁹⁾ ส่วนนมสามารถลดความปวดจากการสั้นเท้าในทารก แต่ได้ผลน้อยกว่า⁽⁴⁰⁾ วิธีนี้สามารถใช้ร่วมกับ การให้ทารกดูด pacifier จะทำให้ผลการระงับปวดดีขึ้น

4. การดูดโดยไม่ใช้สารอาหาร การให้ทารกดูดโดยใช้ pacifier แม้ว่าจะไม่ได้ให้ร่วมกับสารรสหวานหรือนมก็สามารถเพิ่ม pain threshold ในทารกได้ เชื่อว่าการดูดสามารถกระตุ้นการหลั่งของ serotonin ซึ่งมีผลยับยั้งต่อการส่งผ่านความปวด

แนวทางปฏิบัติการป้องกันและการระงับปวดในทารกแรกเกิด⁽⁴¹⁾

แนวทางปฏิบัตินี้เกิดจากการประชุม 2 ครั้งในเดือน เมษายน 2541 และ สิงหาคม 2542 จากผู้เชี่ยวชาญสาขาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องของประเทศต่าง ๆ ในทวีปยุโรป ออสเตรเลีย อเมริกา และแคนาดา โดยที่ประชุมได้นำการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความปวดในทารกแรกเกิด โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE, Embase, PubMed pc, ทำการวิเคราะห์ห้วงรวม แล้วสรุปออกมาเป็นแนวทางปฏิบัติ

แนวทางปฏิบัตินี้ได้กำหนดวิธีระงับปวดสำหรับการทำหัตถการต่าง ๆ ในทารกแรกเกิด เช่น การเจาะสั้นเท้า การเปิดเส้นเลือดดำ (peripheral venous catheter insertion) การเปิดเส้นเลือดแดง (percutaneous arterial catheter insertion) การ cutdown การใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous line placement) การใส่สายสวนเข้าทางสายสะดือ (umbilical catheter insertion) การใส่ PICC line (peripheral inserted central catheter insertion) การเจาะหลัง การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อ การใส่ท่อช่วยหายใจ การดูดเสมหะ การใส่สายยางเข้ากระเพาะอาหาร การใส่ท่อระบายจากช่องปอด การขริบหนังหุ้มปลาย โดยแต่ละหัตถการมีวิธีการระงับปวดที่สามารถเลือกได้หลายวิธี ซึ่งเป็นบทความที่น่าสนใจ

สรุป

การระงับปวดในทารกแรกเกิดในทารกแรกเกิดมีหลายวิธี ตั้งแต่วิธีการไม่ใช้ยา เช่น การจัดสภาพแวดล้อมให้เหมาะสม การจัดพฤติกรรมในการดูแลทารก เช่น การจัดท่า การสัมผัสทารกด้วยความนุ่มนวล การให้ดูด pacifier หรือน้ำหวาน จนถึงวิธีการใช้ยาต่าง ๆ และการให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่และเฉพาะส่วน สิ่งสำคัญที่สุด คือผู้ดูแลทารกแรกเกิดต้องตระหนักถึงความสำคัญของความปวดในทารกแรกเกิดอยู่ตลอดเวลา จึงจะสามารถนึกถึงวิธีการระงับปวดต่าง ๆ ดังกล่าวและนำมาประยุกต์ใช้ในทารกแรกเกิดได้

อ้างอิง

1. รัตนาภรณ์ บุริมสิทธิชัย, รื่นเริง สีลานุกรม. ความปวดในทารกแรกเกิด: ตอนที่ 1 พยาธิสรีรวิทยา และการประเมินความปวดในทารกแรกเกิด. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2548 ม.ค; 49(1): 47-56
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on

- Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000 Feb;105(2):454-61
3. Rylance GW. Pharmacology. In: Robertson NRC, Rennie JM, eds. *Textbook of Neonatology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 417-33
 4. Suresh S, Anand KJ. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth* 2001; 11(5): 511-21
 5. Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1996 Dec; 31(6): 423-43
 6. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review : Part I—Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth* 1997; 7(1): 5-11
 7. Bhat R, Abu-Harb M, Chari G, Gulati A. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr* 1992 May; 120(5): 795-9
 8. Koren G, Butt W, Chinyanga H, Solidn S, Tan YK, Pape K. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *J Pediatr* 1985 Dec; 107(6): 963-7
 9. Bhat R, Chari G, Gulati A, Aldana O, Velamati R, Bhargava H. Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr* 1990 Sep; 117(3): 477-81
 10. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part II—Clinical use *Paediatr Anaesth* 1997; 7(2): 93-101
 11. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993 Oct;77(4):695-701
 12. Taddio A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2002 Sep; 29(3): 493-509
 13. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenon MB. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology* 1990 Dec; 73(6): 1136-40
 14. Katz R, Kelly HW, His A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994 May; 22(5): 763-7
 15. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000 Mar; 28(3): 836-9
 16. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 Jan; 45(1): 20-9
 17. Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8(6): 451-60
 18. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet* 1971 Mar 13; 1(7698): 519-22
 19. Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen

- SN. Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 Sep; 43(9): 855-9
20. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, Kuizenga AJ, van Dam JG, Anand KJ, Tibboel D, Okken A. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 Jan; 80(1): F59-63
21. Anderson BJ, Holford NHG, Wollard GA. Paracetamol kinetics in neonates [abstract]. Annual scientific meeting of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Intensive Care. Christchurch, New Zealand, 10-14 May 1997. *Anaesth Intensive Care* 1997 Dec; 25(6): 721-2
22. Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. *Pediatr drugs* 2003; 5(6): 385-405
23. Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, Giannantonio C, De Carolis MP, Zecca E, Romagnoli C. Use of intravenous ketorolac in the neonate and premature babies. *Pediatr Anesth* 2004 Jun; 14(6): 487-92
24. Reichelt R, Hofman D, Fodisch HJ, Mohler H, Knapp M, Hebebrand J. Ontogeny of the benzodiazepine receptor in human brain: fluorographic, immunochemical and reversible binding studies. *J Neurochem* 1991 Oct; 57(4): 1128-35
25. March D, Shaw CA. Fetal, neonatal and adult expression of benzodiazepine receptor subtypes in human visual cortex. *Eur J Pharmacol* 1993 May 19; 236(2): 333-6
26. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufils F. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3): 329-32
27. Magny JF, d'Allest AM, Nedelcoux H, Zupan V, Dehan M. Midazolam and myoclonus in neonate. *Eur J pediatr* 1994 May; 153(5): 389-90
28. Cote CJ, Lugo RA, Wand RM. Pharmacokinetics and pharmacology of drugs in children. In: Cote CJ, Ryan JF, eds. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 121-56
29. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992 Sep 12; 305(6854): 613-6
30. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8(6): 491-9
31. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001 Feb 24; 357(9256): 606-17
32. Sethna N. Regional anesthesia and analgesia. *Semin Perinatol* 1998 Oct; 22(5): 380-9
33. Larsson BA. Pain management in neonates. *Acta Pediatr* 1999 Dec; 88(12): 1301-10
34. Berde CB. Convulsions associated with pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg* 1992 Aug; 75(2): 164-6
35. Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology

- and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996 Nov; 83(5):904-12
36. Stevens B, Gibbins S, Franck LS. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2000 Jun; 47(3): 633-50
37. Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates—a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 1997 Aug; 86(20): 837-42
38. Johnston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A. Single versus triple dose of sucrose for pain in preterm neonates [abstract]. *Pain Res Manage* 1997; 2:41
39. Ramenghi LA, Griffith GC, Wood CM, Levene MI. Effect of non-sucrose sweet-tasting solution on neonatal heel prick responses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 Mar; 74(2): F129-31
40. Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics* 1997 Jun; 99(6): 825-9
41. Anand KJ. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 Feb;155(2):173-80

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “ความปวดในทารกแรกเกิด (ตอนที่ 2 : การระงับปวดในทารกแรกเกิด)” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

1. ยาระงับปวดชนิดใด ไม่นิยมใช้ในทารกแรกเกิด
 - ก. Morphine
 - ข. Pethidine
 - ค. Fentanyl
 - ง. Remifentanyl
2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชวิทยาของยาระงับปวดในทารกแรกเกิด มีลักษณะอย่างไร
 - ก. ปริมาตรการกระจายเพิ่มขึ้น ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) นานขึ้น
 - ข. ปริมาตรการกระจายเพิ่มขึ้น ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) สั้นลง
 - ค. ปริมาตรการกระจายลดลง ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) นานขึ้น
 - ง. ปริมาตรการกระจายลดลง ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) สั้นลง
3. เมื่อเปรียบเทียบกับทารกแรกเกิดครบกำหนด การให้ paracetamol ในทารกคลอดก่อนกำหนดมีลักษณะดังนี้
 - ก. Loading dose เพิ่มขึ้น, dosing interval นานขึ้น
 - ข. Loading dose เพิ่มขึ้น, dosing interval เท่ากัน
 - ค. Loading dose เท่ากัน, dosing interval นานขึ้น
 - ง. Loading dose เท่ากัน, dosing interval เท่ากัน

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “ความปวดในทารกแรกเกิด (ตอนที่ 2 : การระงับปวดในทารกแรกเกิด)”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 49 ฉบับที่ 9 เดือนกันยายน พ.ศ. 2548

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0509-(1015)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....
ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง)

4. (ก) (ข) (ค) (ง)

2. (ก) (ข) (ค) (ง)

5. (ก) (ข) (ค) (ง)

3. (ก) (ข) (ค) (ง)

4. การระงับปวดโดยไม่ใช้ยาในทารกแรกเกิด ได้แก่
- ให้ทารกนอนหงาย
 - ให้ทารกดูดสารละลายรสหวาน
 - ให้ทารกอยู่ในที่สว่าง
 - กระตุ้นที่สันเท้าทารก
5. การระงับปวดหลังผ่าตัดลำไส้ในทารกแรกเกิด **ไม่** ควรใช้วิธีใด
- ให้ morphine ทางหลอดเลือดดำ
 - ให้ทารกดูดนมหรือสารละลายที่มีรสหวาน
 - ฉีดยาชาเฉพาะที่บริเวณแผลผ่าตัด
 - ให้ paracetamol ทางสายยางเข้ากระเพาะอาหาร

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0508-(1012)

1. ง 2. ก 3. ข 4. ค 5. ข

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0508-(1013)

1. ง 2. ค 3. จ 4. จ 5. ก

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0508-(1014)

1. ง 2. ค 3. จ 4. ง 5. ก

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
ตึกอานันทมหิดล ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330