

รายงานผู้ป่วย : ภาวะพิษทางระบบประสาทจากมอร์ฟีนที่ทำให้ควบคุมอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย

ปานใจ อินพุ่ม พ.บ.,*

พงศ์ภารดี เจาตะเกษตรริน พ.บ.*

Abstract : Case report : Morphine induced neurotoxicity during pain control in terminal staged cancer patient
Inphum P, M.D.,* Chaudakshetrin P, M.D.*
*Pain Management Clinic, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700

A known case of 68 year-old female patient, advanced stage cancer of pancreas, with opioid induced neurotoxicity is described. She underwent distal pancreatectomy, colectomy and partial gastrectomy and has failed to response to consecutive radiation treatment and chemotherapy. Her initial presentation upon her admission was partial gut obstruction and abdominal discomfort but subsequently pulmonary metastasis was found. After truth was told and advanced directive counseling to her family, the parenteral nutrition catheterization was withheld and the palliative care goal was re-determined, therefore an aggressive symptom control was undertaken. Continuous morphine subcutaneous infusion was given, starting at the rate equivalent to previous opioid medication and titrated to the

patient needs. Bad dream and delirium was the first sign of morphine toxicity found. Then involuntary muscle twitching, myoclonus and involuntary movement occasionally occurred when the patient progressed to the dying. Haloperidol was given in combination with morphine solution that infused subcutaneously or occasionally withheld according to symptoms monitored. On the last 48 hours of her life, morphine infusion was withdrew with provision of “as needed” intravenous injection. The patient was progressively decline and passed away peacefully.

Keywords : neurotoxicity, opioid, myoclonus

Thai J Anesthesiology 2009 : 35(3) : 214-20.

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยหม้าย อายุ 68 ปี วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อน ได้รับการผ่าตัด distal pancreatectomy, colectomy and partial gastrectomy และฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรค แต่ไม่ตอบสนอง และมีมะเร็งกระจายไปที่ปอด รับเข้าไว้รักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการ

ของลำไส้อุดตัน แพทย์จึงแนะนำให้เข้ารับการใส่สาย Port-A Catheter เพื่อให้อาหารเข้าทางเส้นเลือด และปรึกษาให้หน่วยระงับปวดร่วมรักษาอาการปวดจากมะเร็ง

แรกรับที่หน่วยระงับปวด ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี มีอาการปวดแน่นบริเวณท้องส่วนบน อ่อนเพลีย รับประทานอาหารได้น้อย และผะอืดผะอม หนึ่งสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล อาการ

* หน่วยระงับปวด ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

ปวดมากขึ้น แม้ว่าจะได้รับยา transdermal fentanyl ขนาด 25 ไมโครกรัมต่อชั่วโมง ประบริเวณผิวหนังทุก 72 ชั่วโมง ดังนั้นจึงให้เพิ่ม transdermal fentanyl เป็นขนาด 50 ไมโครกรัมต่อชั่วโมง ร่วมกับให้ยาเสริม pregabalin 75 มิลลิกรัม และ nortriptyline 10 มิลลิกรัม รับประทานก่อนนอน 3 วันหลังจากได้ยา อาการปวดท้องทุเลาลงบ้าง และพักผ่อนได้มากขึ้น แต่อาการแสดงทางลำไส้อุดตันมากขึ้น จึงต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยต้องงดน้ำและอาหารทางปาก และใส่ nasogastric tube เพื่อลดอาการแน่นท้อง เนื่องจากผู้ป่วยมีการเสียน้ำและเกลือแร่ออกมาตาม nasogastric tube แพทย์จึงพิจารณาให้สารละลายน้ำและเกลือแร่ทดแทนเข้าทางหลอดเลือดดำ

หลังจากแพทย์หารือกับครอบครัวของผู้ป่วยเรื่องการลุกลามของโรคและปัญหาด้านสุขภาพของผู้ป่วยที่มีอยู่ จึงกำหนดแผนการรักษาเป็นแบบประคับประคองตามอาการ เพื่อความสงบสุขของผู้ป่วยในระยะสุดท้าย

หนึ่งสัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยยังมีอาการปวดท้องร่วมกับอาการอื่น ๆ ได้แก่ ปัสสาวะน้อยลง ชาบวม และขาทั้งสองข้างปวดเมื่อยตามตัว หลับมากในช่วงกลางวัน แต่นอนไม่หลับตอนกลางคืน กระสับกระส่าย อึดอัด หายใจไม่คล่อง เมื่อเห็นว่ามีอาการหลายอย่างที่เปลี่ยนแปลงทุกวัน แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนยา transdermal fentanyl เพื่อระงับปวด มาเป็น morphine โดยวิธีหยดเข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง (continuous subcutaneous infusion) โดยครั้งแรกได้เริ่มให้ในอัตรา 1 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หลังได้รับยา คืนแรกผู้ป่วยมีอาการผื่นร้ายและละเมอทั้งคืน ได้รับการวินิจฉัยว่าอาจเกิดจาก morphine ที่ให้ และได้รับการรักษาภาวะ delirium ตามอาการโดยให้ haloperidol หยดเข้าชั้นใต้ผิวหนังร่วมกับ morphine ในอัตรา 0.5 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง

การรักษาตามอาการยังดำเนินอย่างต่อเนื่อง มีการให้สารละลายเกลือแร่เข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งมีใช้เพื่อทดแทนการสูญเสียเกลือแร่และน้ำจากร่างกาย มีการปรับขนาดยา morphine กับ haloperidol ที่หยดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ตามอาการทุกวัน แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการแน่นอึดอัดในท้อง หรือ กระสับกระส่าย

สัปดาห์ที่สอง แพทย์แจ้งข่าวร้าย และแผนของการรักษาให้ผู้ป่วยทราบ ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก หายใจไม่คล่องเมื่อรับทราบหลังจากนั้นจึงสั่งเสียและวางแผนกับบุตรสาว

ในวันที่ 17 ของการรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้สูง ดื่มน้ำไม่ลง ม้วนปลายผ้าห่มบ่อย ๆ เริ่มมีมือสั่น มือกระตุก

บางครั้งเคลื่อนไหวโดยไม่มีจุดหมาย วินิจฉัยว่า ผู้ป่วยอาจมีอาการของ morphine induced neurotoxicity จึงหยุดหยดยา morphine ต่อเนื่อง และเปลี่ยนมาให้เป็นชนิดครั้งละ 2 มิลลิกรัม ทุก 2-4 ชั่วโมง เข้าหลอดเลือดดำเมื่อมีอาการปวด ซึ่งผู้ป่วยได้รับเพียงครั้งเดียวในช่วงกลางคืน

วันรุ่งขึ้น ผู้ป่วยพักผ่อนได้มากขึ้น ไม่มีอาการเพื่อไม่มีอาการมือสั่น หรือกระตุก คงมีแต่อาการปวดตามตัวเล็กน้อยเท่านั้น จึงเริ่มหยด morphine อย่างต่อเนื่องอีกครั้ง แต่ลดขนาดลงเป็น 0.4 มิลลิกรัม ให้ร่วมกับ midazolam 0.4 มิลลิกรัม และ haloperidol 0.4 มิลลิกรัม ประมาณ 3-4 ชั่วโมง ต่อมาผู้ป่วยมีอาการเพื่อ สื่อสารไม่รู้เรื่องอีก จึงหยุดยาทั้งหมดแล้วเปลี่ยนเป็นฉีดเข้าเส้นเลือดดำเวลามีอาการ ผู้ป่วยจึงดีขึ้น พุดคุยรู้เรื่อง

สัปดาห์ที่สาม ผู้ป่วยมีไข้สูง มีอาการเหนื่อย นอนไม่หลับ แพทย์จึงเอา nasogastric tube ออก และหยุดให้สารละลายน้ำทางหลอดเลือดดำ ได้ให้ paracetamol 500 มิลลิกรัม เหน็บทางทวาร ทุก 6 ชั่วโมง เพื่อลดไข้ และให้ฉีด morphine 2 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำเมื่อมีอาการปวด ทุก 2-4 ชั่วโมง และเพื่อลดอาการปวด กระสับกระส่าย และให้หลับได้ในช่วงกลางคืน จึงให้ morphine หยดเข้าใต้ชั้นผิวหนังอย่างต่อเนื่อง ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงเฉพาะเวลากลางคืน ผู้ป่วยไม่มีอาการปวด นอนหลับดีขึ้น รู้สึกตัวดี ไม่มีอาการ delirium แต่รับประทานอาหารไม่ได้ การปรับวิธีการให้ยาแก่ผู้ป่วยได้ทำแบบนี้นานสองวัน จนถึงวันที่ 24 ของการอยู่โรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีความดันเลือดต่ำ รู้สึกตัวดี แต่ไม่มีอาการปวด จึงได้หยุดให้ morphine 2 วันต่อมา ผู้ป่วยจึงถึงแก่กรรมอย่างสงบ

วิจารณ์

ประเด็นที่เป็นกรณีศึกษาของผู้ป่วยรายนี้ คือ การดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย ผู้ป่วยมะเร็งทุกรายที่ภาวะโรคไม่สามารถรักษาให้หายได้ ย่อมมีอาการต่าง ๆ เกิดขึ้นหลายอาการ จากการสำรวจอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งในภาคใต้ ที่มารับบริการในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2546 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2547 และศุนย์มะเร็ง สุราษฎร์ธานี จำนวน 354 ราย พบว่าอาการที่พบบ่อยในลำดับต้น ๆ ของทุกระยะความรุนแรงของโรค และระยะการดำเนินของโรคมะเร็ง คือ 1) อาการปวด/เจ็บ 2) ริมฝีปาก/คอ/น้ำลายแห้ง 3) เพลีย/ไม่มีแรง/เหนื่อยล้า 4) เบื่ออาหาร

และ 5) เบื่อหน่าย/ท้อแท้/ไม่มีกำลังใจ¹ ดังนั้นการรักษาและบรรเทาอาการที่เกิดขึ้น จึงมีความสำคัญต่อการบริบาลผู้ป่วยในระยะสุดท้าย ซึ่งส่วนใหญ่ควบคุมได้ด้วยการใช้ยา

การใช้ยาแก้ปวด “ตามเวลา” “ตามลำดับความรุนแรงของอาการ” และโดยวิธีรับประทาน คือวิธีระงับปวดตามหลักขององค์การอนามัยโลก ซึ่งยังเป็นวิธีที่ใช้ได้ผลดีกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ในรายที่มีปัญหาการดูดซึมของยาทางกระเพาะอาหาร หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ อาจต้องให้ opioid ด้วยวิธีอื่น เช่น วิธีหยดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง หรือเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งควรให้อย่างต่อเนื่อง หรือวิธีปะ transdermal fentanyl patch ซึ่งจะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางผิวหนัง

การหยดยา morphine เข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง เป็นวิธีการให้ยาแก้ปวดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถเปิดหลอดเลือดดำได้ สามารถทำได้โดยใช้เข็มที่ใส่น้ำขนาด 25-27 gauge สอดใต้ผิวหนังบริเวณหน้าอก หน้าท้อง ต้นแขน หรือต้นขา โดยอาจให้ทั้งแบบหยดอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) หรือให้ตามเวลาหรือเป็นครั้งคราว การให้ยาโดยวิธีนี้สามารถปรับยาได้สะดวกและรวดเร็วตามอาการของผู้ป่วย² และเป็นวิธีที่นิยมในผู้ป่วยระยะสุดท้ายที่รับประทุษยานยาไม่ได้

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหา ปวดท้องร่วมกับมีอาการแสดงของลำไส้อุดตัน ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการลุกลามของมะเร็งหรือการฉายรังสี อาการปวดนี้ยังมีผลทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารและน้ำไม่ได้มาก จึงเกิดภาวะขาดสารละลายน้ำ มีอาการอ่อนเพลีย และหลับมากกว่าปกติ เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยได้รับการสลบยาจาก transdermal fentanyl patch มาเป็นการหยดยา morphine เข้าชั้นใต้ผิวหนัง ในขนาดที่เทียบเคียงประสิทธิภาพเท่ากัน (equianalgesic dose)

ในปี ค.ศ. 1986 องค์การอนามัยโลกและสมาคมศึกษาเกี่ยวกับความปวดนานาชาติ ได้แนะนำการระงับปวดจากมะเร็ง

โดยการใช้ยา ตามความรุนแรงของความปวด (Three-step Analgesic Ladder) โดยแนะนำให้ใช้ morphine เพื่อระงับปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง³ ดังนั้น morphine จึงเป็นยาที่นิยมใช้ระงับปวด โดยใช้สำหรับระงับปวดจากมะเร็ง และสำหรับความปวดเรื้อรังที่ไม่ใช่จากมะเร็ง อาการข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อย คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ในขณะที่การกดการหายใจพบได้น้อยกว่า แต่มักสร้างความกังวลให้แก่ผู้ใช้ เนื่องจากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายถึงแก่ชีวิต ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neurotoxicity) ที่มักจะสำแดงในรูปของอาการ เช่น allodynia, hyperalgesia, myoclonus, seizure เป็นอาการที่พบได้บ่อยกว่า โดยเฉพาะถ้าได้รับปริมาณมากเข้าทางกระแสเลือด หรือใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดจากมะเร็ง แต่กลับไม่พบในรายงานหรือพบแต่น้อย⁴⁻⁹

Morphine ถูกสกัดจากฝิ่น ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1806 เป็นสาร phenanthrene alkaloid มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1

Morphine จะถูกเปลี่ยนเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ดับ โดยการ conjugation กับ uridine diphosphate-glucuronic acid (UDPGA) ได้เป็น morphine-3-glucuronide (M3G) และ morphine-6-glucuronide (M6G) โดยขึ้นกับว่าปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นที่ตำแหน่งคาร์บอนที่ 3 หรือ 6 ประมาณร้อยละ 44-55 ของ morphine จะถูกเปลี่ยนไปเป็น M3G, ร้อยละ 9-10 จะถูกเปลี่ยนไปเป็น M6G และร้อยละ 8-10 จะถูกขับออกทางไตในรูปเดิม¹⁰⁻¹¹ สำหรับสารเมตาบอไลต์อื่น ๆ ได้แก่ morphine-3,6-diglucuronide และ morphine-3-etheral sulfate¹² ดังแสดงในรูปที่ 2

เมื่อให้ morphine ด้วยวิธีหยดเข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง ร่างกายจะดูดซึม morphine ประมาณร้อยละ 80, ดูดซึม M3G และ M6G อีกร้อยละ 70¹³

M6G เป็นสารที่มีฤทธิ์ระงับปวดมากกว่า morphine

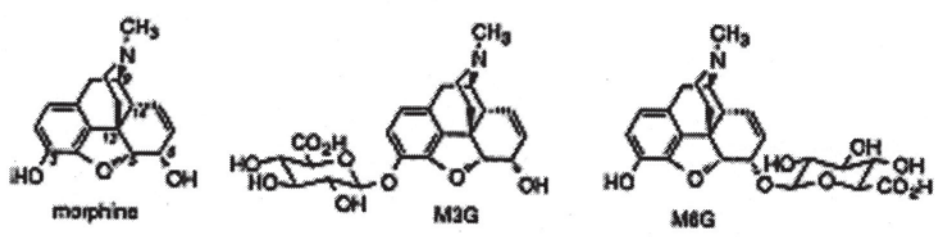


Figure 1 Chemical structure of morphine, morphine-3-glucuronide (M3G) และ morphine-6-glucuronide (M6G)

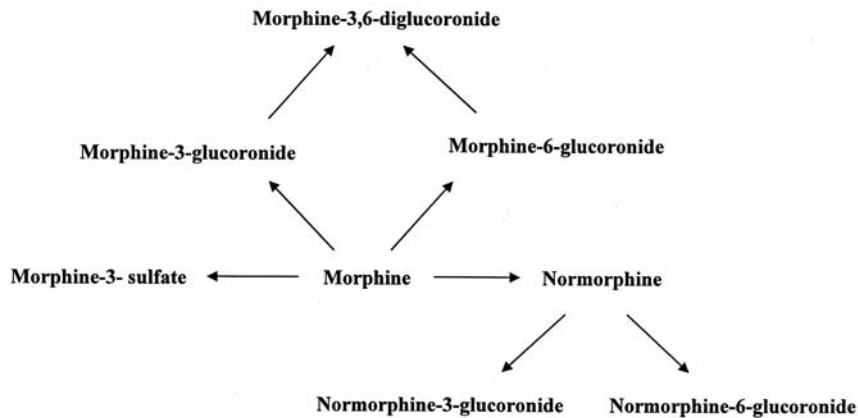


Figure 2 The metabolism of morphine

แต่ฤทธิ์อื่น ๆ คล้ายกับ morphine สำหรับ M3G จะมีฤทธิ์บางอย่างตรงข้ามกับ morphine และ M6G เช่น ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด นอกจากนี้ morphine และ M3G สามารถทำให้เกิด hyperalgesia, allodynia, myoclonus และมีคุณสมบัติเป็น neuroexcitants โดย M3G ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า morphine ถึง 10 เท่า¹⁴⁻¹⁶ M3G และ morphine สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าไปในสมองได้ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกระตุก ชัก และมีอาการทางสมองอื่น ๆ ได้ ระดับของ morphine และ M3G ในสมองจะสูงขึ้น ถ้าระดับของสารเหล่านี้ในกระแสเลือดมีปริมาณสูง¹⁷ ปัจจัยส่งเสริมภาวะนี้ได้แก่ การทำงานของตับและไต หากมีความผิดปกติของตับ ก็จะไม่สามารถเปลี่ยน morphine เป็นเมตาบอไลต์ได้ตามปกติ หากเป็นโรคไต ก็จะทำให้ขับถ่ายสารเหล่านี้ออกไปได้น้อยกว่าปกติ¹⁸ นอกจากนี้ยังอาจขึ้นกับเชื้อชาติ พบว่าชาวจีนมีการเปลี่ยน morphine ไปเป็น M3G และ M6G ได้มากกว่าปกติ¹⁹ การได้รับยาบางชนิดอาจมีผลต่อเมตาบอไลต์ของ morphine เช่น ยา oxapam ยับยั้ง morphine conjugation,²⁰ ranitidine ลด plasma M3G : M6G ratio²¹ และในผู้ป่วยสูงอายุจะมีปัญหาในการขับถ่ายสารเหล่านี้ออกไปจากร่างกาย

ผู้ป่วยระยะสุดท้ายจะมีการทำงานของตับและไตผิดปกติ ทำให้มีการขับถ่ายสารต่าง ๆ ลดลง แม้บางครั้งผลการตรวจการทำงานของตับ ไตจะปกติ แต่ก็มีโอกาสพบการสะสมของ morphine, M3G และ M6G ได้²²

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการที่แสดงถึงภาวะ neurotoxicity ได้แก่ อาการมือสั่น มือกระตุก บางครั้งเคลื่อนไหวโดยไม่มีจุดหมาย ซึ่งเมื่อหยุดให้ morphine อาการดังกล่าวรวมทั้งอาการ

delirium จึงดีขึ้น ส่วนใหญ่ภาวะ neurotoxicity มักจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับ morphine ด้วยวิธีฉีด จากรายงานของ Potter⁴ พบผู้ป่วยที่ได้รับ morphine ปริมาณมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 19 คน ในจำนวนนี้ 12 คนเกิดอาการกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) นอกจากนี้ยังพบภาวะนี้ในผู้ที่ได้รับ morphine โดยวิธีอื่น ๆ เช่น เข้าหลอดเลือดดำ เข้าช่องไขสันหลัง เข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่องและวิธีกิน²³⁻²⁸ เป็นต้น สำหรับกลไกที่ทำให้เกิดภาวะ neurotoxicity ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีการยับยั้ง glycinergic ในไขสันหลังให้ทำงานน้อยลง²⁹ (glycinergic คือสารที่เกี่ยวข้องกับการนำของกระแสประสาท) หรืออาจเป็นเพราะมีการกระตุ้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ในระบบประสาท^{6,15,30,31}

ปริมาณ morphine ที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีอาการของ neurotoxicity เท่ากับ 48 มิลลิกรัม ซึ่งนับว่าไม่ใช่ปริมาณที่สูง แต่ภาวะ neurotoxicity เกิดขึ้นได้เพราะผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อย และอ่อนเพลีย มาเป็นเวลานาน ร่วมกับอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องผูก ดังนั้นจึงมีภาวะขาดน้ำ ภาวะโซเดียมต่ำ ในระยะต่อมาภาวะขาดน้ำและโซเดียมต่ำเป็นปัญหามากขึ้น เนื่องจากมีการสูญเสียไปทางสาย nasogastric tube จึงเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะ neurotoxicity อีกทั้งผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายมักมีความบกพร่องของหน้าที่ตับและไต จึงเกิดการสะสมของ morphine และเมตาบอไลต์ขึ้น²² ถึงแม้ว่าในระยะนี้ผู้ป่วยจะมีปัสสาวะออกดี แต่ไม่อาจจะบอกความผิดปกติของไตได้ชัดเจนซึ่งถือว่าไม่มีความจำเป็นในการพิสูจน์ข้อเท็จจริงนี้

สำหรับการดูแลรักษาควรเริ่มด้วยการตระหนักถึง

การเกิดภาวะ neurotoxicity ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ควรระมัดระวัง และให้การป้องกัน เฝาระวัง สอบถามรายละเอียดของอาการจากผู้ป่วยและผู้ดูแล เพื่อให้วินิจฉัยได้เร็ว และหากเห็นว่ามีอาการจำเป็นต้องลดขนาด morphine ที่ให้แก่ผู้ป่วยหรืออาจหยุดยา³² นอกจากนี้ควรสั่งยาแก้ปวดให้ฉีดหรือกินไว้เพื่อช่วยเหลือเวลามีอาการ บางสถานการณ์อาจจำเป็นต้องสลับชนิดยาแก้ปวด (opioid rotation)^{33,34} หรือเปลี่ยนวิธีการให้ (switching route of administration)³² ซึ่งวิธีดังกล่าวควรต้องสะดวกในการควบคุมปริมาณของยา และหากต้องการหยุดการให้ยา ก็ควรสามารถทำได้และเกิดผลขึ้นทันที นอกจากนี้ควรลดปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ neurotoxicity เช่น ภาวะขาดน้ำ หรือภาวะเกลือแร่ผิดปกติ

ยาบางชนิด เช่น midazolam และ haloperidol ที่ให้แก่ผู้ป่วยในระยะสุดท้าย เป็นการให้เพื่อช่วยเหลืออาการไม่สุขสบาย อาการกระตุก (myoclonus) อาการนอนหลับไม่สนิท หรืออาการ delirium ที่เกิดขึ้นบางช่วง สำหรับยาชนิดอื่นที่อาจใช้เพื่อรักษาอาการกระตุก (myoclonus) ได้แก่ baclofen, diazepam, clonazepam, valproic acid และ dantrolene sodium³³ เป็นต้น ผู้ป่วยระยะสุดท้ายมีโอกาสเสี่ยงต่อปริมาณยา morphine ที่สูงเกินจากการสะสม ทำให้เกิดอาการ delirium วิธีการปรับให้ยาแก่ผู้ป่วยควรจะเป็นวิธีที่ยืดหยุ่นได้ ตัวอย่างเช่น วิธีการให้ยาอย่างต่อเนื่องแก่ผู้ป่วยรายนี้ ที่ให้สลับหยุดเป็นระยะ และการติดตามอาการที่อาจต้องทำถี่ขึ้นเมื่อเข้าสู่ระยะสุดท้าย

สรุป

การบริหารผู้ป่วยระยะสุดท้าย (palliative care) หมายถึงการดูแลที่ครอบคลุมและเบ็ดเสร็จ ทั้งร่างกายและจิตใจ ซึ่งมักจะประกอบด้วยการรักษาอาการเจ็บปวดพร้อมทั้งอาการอื่น ๆ ที่มีให้ลดลง ร่วมกับการให้คำปรึกษาและสื่อสารอย่างมีประสิทธิภาพ จุดประสงค์หลักเพื่อให้ผู้ป่วยซึ่งใกล้จะเสียชีวิตทุกข์ทรมานน้อยที่สุด และเมื่อถึงเวลาที่สมควรก็ให้จากไปอย่างสงบหรืออีกนัยหนึ่งคือ “ตายดี” (Good death) อย่างไรก็ตาม ในการบริหาร ผู้ป่วยระยะสุดท้ายมักจะมีช่วงที่จำเป็นต้องได้รับ morphine เสมอ และผู้ป่วยมักมีโอกาที่จะเกิดภาวะ neurotoxicity ได้สูง แม้ว่าจะได้รับยาในปริมาณปกติ หากมีภาวะขาดน้ำ ขาดเกลือแร่ในร่างกาย ไตหรือตับทำงานน้อยลง การเฝาระวังที่ใกล้ชิดจึงเป็นสิ่งจำเป็นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเหล่านี้ การแก้ไขภาวะ neurotoxicity ควรเริ่ม

ที่สาเหตุส่งเสริมให้เกิดอาการ ร่วมกับการลดปริมาณยา opioid มีรายงานว่า การเปลี่ยนชนิดยาแก้ปวด (opioid rotation) หรือเปลี่ยนวิธีให้ (switching route of administration) ร่วมกับการรักษาตามอาการจะช่วยลดภาวะพิษทางระบบประสาทได้ ถ้าจำเป็นอาจหยุดการให้ morphine ไว้ชั่วคราว ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Ladawan A, Petpichetchian W, Wiroonpanitch W. A survey of common symptoms of cancer patients in southern Thailand. *Songkla Med J* 2005 ; 23 (2) : 285-95.
2. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gärtner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med.* 2005 ; 8(4) : 743-50.
3. World Health Organisation. Cancer Pain Relief Program. WHO, Geneva. 1986.
4. Potter JM, Reid DB, Shaw RJ, Hackett P, Hickman PE. Myoclonus associated with treatment with high doses of morphine : The role of supplemental drugs. *BMJ.* 1989 ; 299(6692) : 150-3.
5. Eisele JH Jr, Grigsby EJ, Dea G. Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids : case report. *Pain.* 1992 ; 49(2) : 231-2.
6. Sjøgren P, Jonsson T, Jensen NH, Drenck NE, Jensen TS. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain.* 1993 ; 55(1) : 93-7.
7. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain.* 1994 ; 59(2) : 313-6.
8. Rozan JP, Kahn CH, Warfield CA. Epidural and intravenous opioid-induced neuroexcitation. *Anesthesiology.* 1995 ; 83(4) : 860-3.
9. De Armendi AJ, Fahey M, Ryan JF. Morphine-induced myoclonic movements in a pediatric pain patient. *Anesth Analg.* 1993 ; 77(1) : 191-2.
10. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration : demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 ; 47(1) : 12-9.
11. Hasselström J, Säwe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1993 ; 24(4) : 344-54.

12. Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1986 ; 11(2) : 87-106.
13. Stuart-Harris R, Joel SP, McDonald P, Currow D, Slevin ML. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 ; 49(3) : 207-14.
14. Labella FS, Pinsky C, Havlicek V. Morphine derivatives with diminished opiate receptor potency show enhanced central excitatory activity. *Brain Res.* 1979 ; 174(2) : 263-71.
15. Yaksh TL, Harty GJ, Onofrio BM. High dose of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia : Clinical and theoretic implications. *Anesthesiology.* 1986 ; 64(5) : 590-7.
16. Urca G, Frenk H, Liebeskind JC, Taylor AN. Morphine and enkephalin : analgesic and epileptic properties. *Science.* 1977 ; 197(4298) : 83-6.
17. D'Honneur G, Gilton A, Sandouk P, Scherrmann JM, Duvaldestin P. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of morphine and morphine glucuronides after oral morphine. The influence of renal failure. *Anesthesiology.* 1994 ; 81(1) : 87-93.
18. Peterson GM, Randall CT, Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain : relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990 ; 38(2) : 121-4.
19. Zhou HH, Sheller JR, Nu H, Wood M, Wood AJ. Ethnic differences in response to morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 ; 54(5) : 507-13.
20. Wahlström A, Pacifici GM, Lindström B, Hammar L, Rane A. Human liver morphine UDP-glucuronyl transferase enantioselectivity and inhibition by opioid congeners and oxazepam. *Br J Pharmacol.* 1988 ; 94(3) : 864-70.
21. Aasmundstad TA, Størset P. Influence of ranitidine on the morphine-3-glucuronide to morphine-6-glucuronide ratio after oral administration of morphine in humans. *Hum Exp Toxicol.* 1998 ; 17(6) : 347-52.
22. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Increased Plasma Morphine Metabolites in Terminally Ill Cancer Patients with Delirium : An Intra-Individual Comparison. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23(2) : 107-13.
23. Sjøgren P, Dragsted L, Christensen CB. Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993 ; 37(8) : 780-2.
24. Morley JS, Miles JB, Wells JC, Bowsher D. Paradoxical pain. *Lancet.* 1992 ; 340(8826) : 1045.
25. Sjøgren P, Thunedborg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 ; 42(9) : 1070-5.
26. Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration : treatment strategies. *J Pain Symptom Manage.* 1997 ; 14(1) : 51-8.
27. Rozan JP, Kahn CH, Warfield CA. Epidural and intravenous opioid-induced neuroexcitation. *Anesthesiology.* 1995 ; 83(4) : 860-3.
28. Kronenberg MF, Laimer I, Rifici C, Saltuari L, Bramanti P, Moriggl U, et al. Epileptic seizure associated with intracerebroventricular and intrathecal morphine bolus. *Pain.* 1998 ; 75(2-3) : 383-7.
29. Andersen G, Christrup L, Sjøgren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment : An update. *J Pain Symptom Manage.* 2003 ; 25(1) : 74-91.
30. Werz MA, Macdonald RL. Opiate alkaloids antagonize postsynaptic glycine and GABA responses : correlation with convulsant action. *Brain Res.* 1982 ; 236(1) : 107-19.
31. Yaksh TL. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition : effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain.* 1989 ; 37(1) : 111-23.
32. Bower DK. Opioid-induced neurotoxicity : too much of a good thing. *J Palliat Med.* 2008 ; 11(6) : 947-8.
33. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine : an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19(9) : 2542-54.
34. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone : evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 ; 27(7) : 524-8.

รายงานผู้ป่วย : ภาวะพิษทางระบบประสาทจากมอร์ฟีนที่ให้ความคุมอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 68 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนระยะสุดท้าย เคยได้รับการผ่าตัด distal pancreatectomy, colectomy and partial gastrectomy และไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัดและรังสีรักษา ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะลำไส้อุดตันบางส่วนและปวดท้อง และพบมะเร็งกระจายไปที่ปอด หลังผู้ป่วยและครอบครัวทราบการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรค แพทย์จึงกำหนดแผนการรักษาเป็นแบบประคับประคองตามอาการ ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการใส่สายเพื่อให้อาหารเข้าทางเส้นเลือด (Port-A Catheter) ผู้ป่วยได้รับการควบคุมอาการปวดด้วย วิธียดยามอร์ฟีนเข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง (morphine continuous subcutaneous infusion) ในขนาดเทียบเท่ากับยาแก้ปวดที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนหน้านี้ และปรับขนาดยาตามอาการของผู้ป่วย อาการแรกของภาวะพิษทางระบบประสาท (morphine induced neurotoxicity) ในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ อาการฝันร้ายและละเมอ ต่อมาผู้ป่วยมีอาการมือสั่น มือกระตุก แขนขาขยับแบบไร้จุดหมาย ผู้ป่วยได้รับการรักษาภาวะพิษทางระบบประสาทด้วย haloperidol และหยุดให้ morphine เป็นครั้งคราว 48 ชั่วโมงสุดท้าย หยุดให้ยา morphine เข้าชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับยา morphine เข้าทางหลอดเลือดดำเฉพาะเวลาปวด หลังจากนั้น ผู้ป่วยถึงแก่กรรมอย่างสงบ

คำสำคัญ : พิษทางระบบประสาท, มอร์ฟีน
