

# ความเจ็บปวดเฉียบพลันหลังการผ่าตัด : กลไก และการรักษา

จิรวรรณ บุญบรรจง, พ.บ.\*

**บทคัดย่อ** ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับกลไกความเจ็บปวดก้าวหน้าไปมาก มีผลทำให้การบำบัดรักษาเปลี่ยนแปลงไป ความเจ็บปวดเป็นสรีระพยาธิสภาพชนิดหนึ่ง เกิดจากระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลายนำพลังประสาทได้มากขึ้น การเพิ่มการนำพลังประสาทส่วนปลายเป็นผลจากการอักเสบของเนื้อเยื่อ ขณะที่การเพิ่มการนำพลังประสาทส่วนกลางเป็นผลจากเซลล์ประสาทในไขสันหลังรับส่งพลังประสาทได้มากขึ้น การตอบสนองของระบบประสาทและต่อมไร้ท่อต่อความเจ็บปวด ทำให้ขบวนการเมตาบอลิซึมและการทำงานของอวัยวะภายในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป จากความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกต่างๆ เหล่านี้ทำให้สามารถป้องกัน บำบัดรักษาความเจ็บปวดเฉียบพลันและป้องกันการเกิดความเจ็บปวดเรื้อรังได้

**Abstract** Acute postoperative pain : mechanism and management

Jirawan Bunbanchong, M.D.\*

The modern concept of pain management is based on major advances in the understanding of the mechanisms of nociception. Clinical pain is most accurately described as a "pathophysiological" state invariably involving both peripheral and central sensitization. Peripheral sensitization is largely due to the inflammatory response, whereas central sensitization involves "plasticity" responses in spinal cord dorsal horn neurons. Neuroendocrine response is major important physiologic changes which response to acute pain and which lead to change of metabolic and major organ functions. New understanding of these processes has major implications for prevention and treatment of acute pain and for prevention of chronic pain.

(MJS 1998 ; 2 : 115-120)

## บทนำ

ความเจ็บปวดหลังผ่าตัดเป็นความรู้สึกที่ทุกซ์  
ทรมานมีผลกระทบต่อสุขภาพจิต พฤติกรรมการ

แสดงออกและประสบการณ์ของผู้ป่วย ความรุนแรงของ  
ความเจ็บปวดขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของการผ่าตัด  
สภาพร่างกาย จิตใจ บุคลิกภาพ ประสบการณ์  
สัมพันธ์ภาพระหว่างบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

\* ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

ตลอดจนการดูแลก่อนและหลังการผ่าตัด ความเจ็บปวดที่รุนแรงนอกจากจะทำให้มีการตอบสนองของระบบต่างๆ ภายในร่างกายแล้ว ยังพบการเปลี่ยนแปลงที่ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย มีผลทำให้การนำสัญญาณความเจ็บปวดเปลี่ยนแปลงไป

### คำจำกัดความ

"Pain" มาจากภาษาละติน poena (a penalty or punishment) หมายถึง "suffering, distress, soreness : the sensation one feels when hurt" คำจำกัดความตาม International Association for the Study of Pain (IASP) คือ "Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage"<sup>1</sup>

**Physiological pain** เป็นการรับรู้ความเจ็บปวดเกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่รุนแรง (noxious stimuli) เช่น แรงกระทำ ความร้อน ความเย็น และสารเคมี ทำให้เกิดปฏิกิริยาหนีหรือตั้งรับมีการตอบสนองของระบบต่างๆ เช่น ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว เหงื่อออก หายใจเร็ว และหลอดเลือดปลายทางตีบเป็นต้น<sup>2,3</sup>

**Pathological หรือ clinical pain** เป็นการรับรู้ความเจ็บปวดเกิดขึ้นเมื่อมีการอักเสบ การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อและเส้นประสาท และโรคเกี่ยวกับระบบประสาทเอง ทำให้การนำสัญญาณความเจ็บปวดที่ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายเปลี่ยนแปลงไปสามารถรับรู้ความเจ็บปวดจากสิ่งกระตุ้นที่ในภาวะปกติไม่ทำให้เจ็บปวด (nonnoxious stimuli) เช่น การสัมผัสและการกด เป็นต้น เรียกว่า allodynia และมีการตอบสนองต่อ noxious stimuli มากกว่าปกติเรียกว่า hyperalgesia<sup>2,3</sup>

### กลไกการรับรู้ความเจ็บปวด

ร่างกายสามารถรับรู้ความเจ็บปวด เมื่อเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปลายทาง เช่น การผ่าตัดผ่านทางกลไกของระบบประสาทการรับรู้ (afferent nervous system) เรียกว่า **nociception**<sup>4,5</sup> สิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บ (noxious stimuli) จะกระตุ้นตัวรับความ

เจ็บปวด (nociceptor) ที่ปลายประสาทอิสระ (free nerve ending) ของเส้นประสาทชนิดที่มี myelin หุ้มบางๆ คือ A delta fiber และชนิดที่ไม่มี myelin หุ้มคือ C fiber โดย A delta fiber นำสัญญาณความเจ็บปวดชนิด fast หรือ first pain ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ชัดเจน บอกตำแหน่งได้ ส่วน C fiber นำความเจ็บปวดชนิด slow หรือ second pain ที่เกิดขึ้นภายหลัง มีลักษณะปวดตื้อบอกตำแหน่งไม่ได้และเกิดอยู่นานกว่า

สัญญาณความเจ็บปวดนำโดยเส้นประสาท A delta และ C fiber จะเข้าสู่ไขสันหลังบริเวณ dorsal horn ที่ laminae I, II และ V จากนั้นส่งปลายประสาทสู่ anterolateral quadrant ด้านตรงข้ามเรียก spino-thalamic tract (STT) ส่วนที่เป็น lateral STT หรือ neospinothalamic tract นำสัญญาณส่วนใหญ่จาก A delta fiber ทอดขึ้นไปสู่ lateral thalamus เพื่อส่งต่อไปยัง somatosensory cortex เกี่ยวข้องกับการรับรู้ ตำแหน่งและความรุนแรงของความเจ็บปวด (sensory – discriminative aspect) ส่วนที่เป็น medial STT หรือ paleospinothalamic tract นำสัญญาณส่วนใหญ่จาก C fiber ทอดไปสู่ reticular formation, medial thalamus, periaqueductal gray matter และ hypothalamus เพื่อส่งกระจายไปยัง cerebral cortex และ limbic system เกี่ยวข้องกับการรับรู้ทางด้านจิตใจ และอารมณ์ (affective-motivational aspect)

### การปรับตัวของร่างกายต่อความเจ็บปวด

เมื่อเกิดการอักเสบหรือการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจะมีการหลั่งสาร algogenic mediators ต่างๆ จากเซลล์บริเวณดังกล่าวและจาก mast cell, macrophage และ lymphocyte ได้แก่ โปตัสเซียมไอออนและไฮโดรเจนไอออน bradykinin หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT), histamine, substance P, serotonin, lactic acid และ prostaglandin มีผลลดขีดความทน (threshold) ของสิ่งกระตุ้นทำให้ร่างกายรับรู้ความเจ็บปวดเมื่อสัมผัส หรือกดเบาๆ บริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ (allodynia), เพิ่มการตอบสนองและระยะเวลาตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่มีความแรงมากกว่าขีดความทน (high threshold stimuli) ในบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ (primary hyperalgesia) และบริเวณข้างเคียง (secondary

hyperalgesia)<sup>6,7,8</sup> เรียกว่าเกิด **peripheral sensitization** ปัจจุบันจึงได้มีการป้องกันหรือลดการหลั่ง mediator ดังกล่าวโดยการให้แอสไพริน, ยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIDs)<sup>9</sup>, การให้ opioids<sup>10-13</sup> และการฉีดยาชาเฉพาะที่<sup>14-16</sup> ก่อนเกิดการบาดเจ็บ เนื้อเยื่อเพื่อป้องกันการเกิด peripheral sensitization<sup>7</sup> เรียกว่า preemptive analgesia

การส่งพลังประสาทซ้ำๆ จาก primary afferent fiber จากการเกิด peripheral sensitization จะทำให้ การส่งสัญญาณความเจ็บปวดที่ไขสันหลังเปลี่ยนแปลง ไป (neuroplasticity) มีผลทำให้เซลล์ในไขสันหลัง ส่งพลังประสาทได้มากขึ้นและนานขึ้น ("wind-up" phenomenon) เรียกว่าเกิด **central sensitization**<sup>7,8,17</sup> พบการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นมากและนานกว่าปกติ (hyperalgesia), ขีดความทนต่อสิ่งกระตุ้นลง (allodynia), มีการเพิ่มความไวต่อการกระตุ้น (hypersensitivity) สู่อบริเวณข้างเคียง (secondary hyperalgesia), เกิด abnormal circuit ระหว่างเส้นประสาท nociceptor afferent และ sympathetic efferent ซึ่งอาจเป็นสาเหตุ ให้เกิดภาวะ "sympathetically maintained pain" ขึ้น ภายหลัง นอกจากนี้ยังเกิด motor และ sympathetic reflexes ซึ่งเป็น positive feedback ทำให้มีการหลั่ง substance P, histamine และ serotonin ที่ปลายประสาท primary afferent มากขึ้น เกิดการกระตุ้น nociceptor ปลายทางมากขึ้น<sup>7</sup> โดยระยะเวลาการเกิด central sensitization จะนานกว่าระยะเวลาที่ร่างกายได้รับ บาดเจ็บ<sup>4</sup> และหากกลไกนี้ดำเนินอยู่ตลอดเวลาจะเกิด การเปลี่ยนแปลงที่ second-order neuron ในไขสันหลัง เกิด "long term potentiation" ทำให้เกิด persistent hyperalgesia หรือ chronic pain syndrome ตามมา<sup>18</sup>

การนำสัญญาณความเจ็บปวดสู่ไขสันหลังจะ ทำให้มีการหลั่ง neurotransmitter และ neuropeptide จาก presynaptic vesicles บริเวณปลายประสาท primary afferent เช่น glutamate, substance P และ neurokinin A ไปกระตุ้น N-methyl-D-aspartate (NMDA),  $\alpha$  amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA), metabotropic และ tachykinin receptor ที่ postsynaptic cell ใน dorsal horn<sup>7,17</sup> ทำให้แคลเซียมภายนอกเคลื่อนเข้าสู่เซลล์, มี

การกระตุ้นเอนไซม์ต่างๆ ผ่านทาง G protein, เกิด excitability ของ second-order neuron, เพิ่มปริมาณ AMPA receptor ที่ postsynaptic cell และมีการหลั่ง neurotransmitter จาก presynaptic vesicles มากยิ่งขึ้น<sup>5</sup> จากการศึกษาพบว่า การกระตุ้น NMDA receptor ด้วย NMDA agonist เช่น MK 801, D-CPP สามารถทำ ให้เกิด central sensitization ได้<sup>7,19</sup> นอกจากนี้ยังพบ การเปลี่ยนแปลงของ immediate early gene (IEG) C-fos และ neuropeptide gene ของ opioids ของเซลล์ ประสาทในไขสันหลัง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกลไกรับส่งสัญญาณความเจ็บปวดในระยะต่อมา<sup>20,21</sup>

ร่างกายมีกลไกควบคุมความเจ็บปวดจากสมอง ส่วนบนผ่านทาง descending inhibitory tract ต่างๆ เรียกว่า **pain modulation** มีเซลล์ประสาทอยู่ใน periaqueductal gray, reticular formation และ nucleus raphe magnus ส่งพลังประสาทผ่านทาง dorsolateral fasciculus ไป สัมผัสกับ presynaptic และ postsynaptic cell ใน dorsal horn โดยหลั่ง neurotransmitter เช่น  $\beta$ -endorphin และ enkephalin (opioids pathway) และ norepinephrine ( $\alpha$ -adrenergic pathway) ทำให้ primary afferent fiber เกิดภาวะ hyperpolarize, มีผลยับยั้งการส่ง สัญญาณประสาทจาก primary afferent fiber, ลดการ หลั่ง neurotransmitter จาก presynaptic vesicles (presynaptic modulation) และยับยั้งการนำสัญญาณ ประสาทที่ postsynaptic membrane (postsynaptic modulation)<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า opioids และ endogenous opioids peptide สามารถควบคุมการส่งสัญญาณ ความเจ็บปวดผ่านทางกลไกภายในเซลล์ได้อีกด้วย โดย ทำให้ขบวนการ protein phosphorylation และ gene expression เปลี่ยนแปลงไป<sup>21</sup> นอกจากนี้ร่างกายสามารถ ควบคุมการรับรู้ความเจ็บปวดผ่านทาง cerebral cortex (cognitive modulation) โดยใช้วิธีเบี่ยงเบนความสนใจ, ปรับปรุงสิ่งแวดล้อม, bio-feedback และ hypnosis เป็นต้น

### การตอบสนองของร่างกายต่อความเจ็บปวด

ภาวะเครียดจากการผ่าตัด (surgical stress) และความเจ็บปวดจะกระตุ้นระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ (neuroendocrine response) ทำให้การทำงานของ ระบบต่างๆ เปลี่ยนแปลงไป

## 1. ระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ

มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน catabolic เช่น catecholamine, cortisol, glucagon, aldosterone, antidiuretic hormone, angiotensin II และ growth hormone ร่วมกับการลดลงของฮอร์โมน anabolic เช่น insulin และ testosterone<sup>22</sup> มีผลทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น (hyperglycemia) เพิ่มการสลายโปรตีนและไขมัน เกิด negative nitrogen balance หลังผ่าตัดและมีการสะสมสารน้ำและเกลือแร่ในร่างกายนอกจากนี้ยังมีการหลั่งสาร cytokine เช่น interleukin-2, interleukin-6 และ tumor necrosis factor มีผลทำให้การเดินชีพจร อุณหภูมิ ความดันโลหิต และการหายใจเพิ่มขึ้น<sup>23</sup> นอกจากนี้พบว่าปริมาณ catecholamine ที่มากขึ้นจะไปกระตุ้น nociceptor ปลายทางทำให้รู้สึกปวดเกิดเป็น vicious pain-catecholamine release-pain cycle<sup>24</sup> โดยการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวขึ้นกับความรุนแรงของการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการผ่าตัด

## 2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

การเพิ่มขึ้นของ angiotensin II และ catecholamine มีผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ชีพจรเต้นเร็วขึ้น หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจต้องการออกซิเจนมากขึ้น อาจเกิด coronary vasoconstriction จากการกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic ของหัวใจ<sup>25</sup> และการเพิ่มขึ้นของ catecholamine ในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของ aldosterone, cortisol และ antidiuretic hormone ทำให้มีการสะสมสารน้ำและเกลือในร่างกาย เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หลังผ่าตัดโดยเฉพาะผู้ป่วยที่การทำงานของหัวใจผิดปกติ

## 3. ระบบหายใจ

การเพิ่มสารน้ำในปอดทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซผิดปกติ (ventilation-perfusion abnormality) นอกจากนี้พบว่าความเจ็บปวดจากการผ่าตัดบริเวณทรวงอก และช่องท้องจะทำให้กล้ามเนื้อบริเวณดังกล่าวเกร็งตัว (splinting) เกิด hypoventilation, ลด total lung compliance, ลด functional residual capacity

ลงประมาณร้อยละ 25-50 ทำให้ถุงลมแฟบ ventilation-perfusion abnormality, pulmonary consolidation, pneumonitis, เกิดภาวะขาดออกซิเจนในเลือด และภาวะ hypercapnic respiratory failure ตามมา โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ อ้วน และมีโรคปอดอยู่เดิม<sup>26</sup>

## 4. ระบบทางเดินอาหาร

ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ยับยั้งการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ทำให้เกิด ileus หลังผ่าตัด มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด รับประทานอาหารไม่ได้ ทำให้แผลหายช้า และเกิดการติดเชื้อหลังการผ่าตัด<sup>27</sup>

## 5. ระบบทางเดินปัสสาวะ

ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะคั่ง และเกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะตามมา

## 6. ระบบภูมิคุ้มกัน

มีการกดระบบภูมิคุ้มกันทั้ง cellular และ humoral<sup>28,29</sup> พบ lymphopenia, leukocytosis การทำงานของระบบ reticuloendothelial ลดลง จากการศึกษาพบว่าการหยุด cortisol และ epinephrine เข้าหลอดเลือดดำมีผลให้ chemotaxis ของ neutrophil ลดลง นอกจากนี้พบว่าการผ่าตัดที่มีการ manipulate ก่อน tumor จะทำให้มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมากขึ้น เนื่องจาก cytotoxic killer T cell ทำงานลดลงจากการเพิ่มขึ้นของ catecholamine, glucocorticoid และ prostaglandin ในกระแสเลือด<sup>30</sup>

## 7. การแข็งตัวของเลือด

ภาวะเครียดจากการผ่าตัดทำให้ความหนืดของเลือด หน้าที่เกร็ดเลือด ระบบการแข็งตัวเป็นลิ่มของเลือด และ fibrinolysis เปลี่ยนแปลงไป<sup>31,32</sup> พบว่าเกร็ดเลือดเกาะกันมากขึ้น บั๊จจัยการแข็งตัวเป็นลิ่มเพิ่มขึ้น และการเกิด fibrinolysis ลดลง เมื่อร่วมกับการลดการเคลื่อนไหวหลังผ่าตัด (immobilization) และการไหลเวียนเลือดส่วนปลายลดลงจาก catecholamine อาจเป็นสาเหตุให้เกิด thromboembolism หลังผ่าตัดตามมา

## การนำบัตรรักษา

### Preemptive analgesia

หลักการของ preemptive analgesia คือการให้ยาระงับปวด (เช่น การให้ premedication ด้วย NSAIDs<sup>9,15</sup>, opioids<sup>10-13,33</sup> รวมถึงการให้ opioid ทางไขสันหลัง<sup>21,34</sup>) และหรือการฉีดยาเฉพาะที่ (เช่น การทำ peripheral nerve block<sup>15,16</sup> และ regional block<sup>14</sup>) ก่อนทำการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิด peripheral และ central sensitization มีผลลดความเจ็บปวดหลังผ่าตัด<sup>9,10,13-15</sup>, ลดปริมาณการใช้ยาแก้ปวดระหว่างและหลังผ่าตัด<sup>9,10,13,15</sup> ป้องกันการเกิดความเจ็บปวดเรื้อรัง<sup>33</sup> และลดระยะเวลาพักฟื้นในโรงพยาบาล<sup>34</sup> จากการศึกษาพบว่า การให้สาร NMDA receptor antagonist ทางไขสันหลัง เช่น MK 301 และ ketamine มีฤทธิ์ preemptive analgesia<sup>17,19</sup> แต่การให้ opioid ที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น alfentanil ทางหลอดเลือดดำไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว<sup>11,12</sup> การให้ opioids ร่วมกับยาเฉพาะที่ทางไขสันหลังสามารถลดหรือป้องกันการเกิด stump pain หรือ phantom limb pain ได้<sup>35</sup>

### Multimodal analgesia

หลักการของ multimodal หรือ "balanced" analgesia คือการให้ยาที่ออกฤทธิ์ลดหรือป้องกันการส่งสัญญาณความเจ็บปวดผ่านทางกลไกต่างๆ กันร่วมกัน<sup>35</sup> เพื่อเสริมฤทธิ์ดังกล่าวทำให้ระงับปวดได้ดีขึ้น ลดปริมาณและข้อแทรกซ้อนจากการใช้ opioid หลังผ่าตัด<sup>36,37</sup> ลดการเกิด tachyphylaxis หรือ tolerance และลดการเกิด stress response<sup>36</sup> และลดระยะเวลาพักฟื้นในโรงพยาบาล<sup>35</sup> โดยมีวิธีให้ยาระงับปวดดังนี้

1. ลดการเกิด peripheral sensitization และ hyperalgesia โดยการให้ยา NSAIDs เช่น ketorolac<sup>36</sup> และ piroxicam เป็นต้น รวมถึงการให้ antihistamine และ antiserotonergic ก่อนผ่าตัด

2. ลดการนำสัญญาณประสาทผ่านทาง nociceptive afferent, sympathetic และ motor efferent โดยให้ยาเฉพาะที่ (peripheral nerve block และ regional block), sympathetic block และการให้ยา antispasmodic ก่อนผ่าตัด

3. ส่งเสริม modulation ที่ไขสันหลัง เช่น การให้ opioid และ  $\alpha$ -2 agonist เช่น clonidine<sup>37</sup> ทางไขสันหลัง

4. ป้องกันการส่งสัญญาณผ่านเซลล์ประสาท second order ในไขสันหลัง เช่น การให้ NMDA receptor antagonist เช่น ketamine และ MK-401 เป็นต้น

## สรุป

ความเจ็บปวดหลังผ่าตัดเป็นผลมาจาก peripheral และ central sensitization ทำให้มี primary และ secondary hyperalgesia, allodynia และอาจเป็นสาเหตุให้เกิดความเจ็บปวดเรื้อรัง โดยเฉพาะการผ่าตัดตามมาที่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อและเส้นประสาทมาก นอกจากนี้ยังอาจเป็นสาเหตุให้เกิดข้อแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เช่น ผลหายช้า การติดเชื้อ ภาวะหัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว ฤกษ์ลมแพบ ปอดอักเสบ ภาวะขาดออกซิเจนในเลือด ระบบหายใจล้มเหลว และการเกิด thromboembolism หลังผ่าตัด โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ อ้วน ผู้ป่วยที่ต้องนอนอยู่บนเตียงนานๆ ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจและปอดและการผ่าตัดบริเวณทรวงอก และช่องท้องส่วนบน สามารถป้องกันหรือลดข้อแทรกซ้อนดังกล่าวโดยพิจารณาให้ยาระงับปวดด้วยวิธี preemptive analgesia ร่วมกับ multimodal analgesia ตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ขณะผ่าตัดจนถึงระยะหลังผ่าตัด

## เอกสารอ้างอิง

1. Merskey H. Pain terms : a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979 ; 6 : 249-52.
2. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth analg 1993 ; 77 : 362-79.
3. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. Br J Anaesth 1989 ; 63 : 139-46.
4. Katz N, Ferrante FM. Nociception. In : Ferrante FM, Vade Boncouer TR, eds. Postoperative pain management. New York : Churchill Livingstone, 1993 : 17-67.
5. Lubenowj TM, Ivandovich AD, Mccarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In : Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. Clinical Anesthesia, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott, 1996 ; 1305-13.

6. Raja SN, Meyer RA, Compbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988 ; 68 : 571-90.
7. Cousins MJ, Siddall PJ. Postoperative pain : Implication of peripheral & central sensitization. In : Keneally JP, Jones MR, eds. *Proceedings of the 11<sup>th</sup> World Congress of anaesthesiologists*. Sydney : Bridge Printery, 1996 ; 73-81.
8. Schug SA. Modern concepts of pain management. *Proceeding of the 9th Asian Australasian Congress of Anaesthesiologists*. Bangkok : D.T.P. Graphics, 1994 : 44-8.
9. Bunemann L, Thorshauge H, Heriersen P, et al. Analgesia for outpatient surgery : placebo versus naproxen sodium (a non-steroidal anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994 ; 11 : 461-4.
10. Collis R, Brandner B, Bromley LM, et al. Is there any clinical advantage of increasing the pre-emptive dose of morphine or combining pre-incisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth* 1995 ; 74 : 396-9.
11. Mansfield M, Meikle R, Miller C. A trial of preemptive analgesia. Influence of timing of perioperative alfentanil or postoperative pain and analgesic requirement. *Anaesth* 1994; 49: 1091-3.
12. Wilson RJ, Leith S, Jackson IJ, et al. Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. *Anaesth* 1994 ; 49 : 591-3.
13. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993 ; 342 : 73-5.
14. Holthusen H, Eichwede F, Sterens M, et al. Preemptive analgesia : comparison of preoperative caudal block on postoperative pain in children. *Br J Anaesth* 1994;73:440-2.
15. Richardson J, Sabanathan S, Meams AJ, Meams AJ, et al. Efficacy of pre-emptive analgesia and continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics. *J Cardiovas Surg Torino* 1994 ; 35 : 219-28.
16. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, et al. Effect of pre VS postoperative inguinal block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992 ; 68 : 344-8.
17. Wilder OH. Pre-emptive analgesia. *Anesthesist* 1995 ; 44 Suppl 3 : 529-34.
18. Pockett S : Spinal cord plasticity and chronic pain. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 173.
19. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation ; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991 ; 44 : 293-9.
20. Munglani R, Hunt SP. *Molecular biology of pain*. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 186-92.
21. Kanjhan R. Opioids and pain. *Clin-Exp Pharmacol Physiol* 1995 ; 22 : 397-403.
22. Weissman C. The metabolic response to stress : An overview and update. *Anesthesiology* 1993 ; 73 : 308-27.
23. Michie HR, Wilmore DW : *Sepsis, signals and surgical sequelae (a hypothesis)*. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 531-6.
24. Levin JD, Coderne JS, Basbaum AI. The peripheral nervous system and inflammatory process. In : Dubner R, Gebhart GF, Bond MR, eds. *Proceedings of the 5th World Congress on Pain*. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1998 : 33.
25. Lee DD, Kimura S, DeQuatro V. Nonadrenergic activity and silent ischemia in hypertensive patients with stable angina : Effect of metoprolol. *Lancet* 1989 ; 1 : 403-6.
26. Rademaker BM, Ringer J, Oddom JA, et al. Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy : Comparison with subcosta incision and influence of thoracic epidural analgesic. *Anesth analg* 1992 ; 75 : 381-5.
27. Moore FA, Felciano DV, Andeassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complication. *Ann Surg* 1992 ; 216 : 172-83.
28. Saol M. Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 ; 36 : 201.
29. Toft P, Srendsen P, Tonnesen E, et al. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 ; 37 : 245-9.
30. Pollock RE, Lotzola E, Stanford SD. Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity *Arch Surg* 1991 ; 126 : 338-42.
31. Rosenfelld BA, Beattie C, Christopherson R, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 435-43.
32. Rosenfeld BA, Faradaay N, Campbell D, et al. Hemostatic effects of stress hormone infusion. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 1116-26.
33. Brull SJ, Lieponis JV, Murphy MJ, et al. Acute and long term benefits of iliac crest donor site perfusion with local anesthetic. *Anesth Analg* 1992 ; 74 : 145-7.
34. Tverskoy M, Cozacon C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990 ; 70 : 29-35.
35. Jacobson L, Chabal C. Prolonged relief of acute postamputation phantom limb pain with intrathecal fentanyl and epidural morphine. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 984-5.
36. Mogensen T, Vegger P, Jonsson T, et al Systemic piroxicam as an adjunct to combined epidural bupivacaine and morphine for post-operative pain relief. *Anesth Analg* 1992; 74: 366-70.
37. Motsch J, Graber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia for epidural morphine : a double-blind study. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 1067-73.
38. McCallion CF, McCallion J, Shutman MS. The effect of ketorolac on fentanyl PCA requirements in patients underlying lithotripsy. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : s253.