

ผลการใช้เมทาโดนต่อการจัดการอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยระยะท้าย: การศึกษาแบบย้อนหลัง

อรรถกร รักษาสัตย์¹, พ.บ., ว.ว. (เวชศาสตร์ครอบครัว)

e-mail: attarak@kku.ac.th

สุพัตรา จินดาตวง³, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)

e-mail: sptra.j@gmail.com

ศาสตราจารย์, ศาสตราจารย์, ศาสตราจารย์ (บริหารเภสัชกรรม)

e-mail: sassawat.tuntapakul@gmail.com

สุธาร จันทะวงศ์⁴, ภ.บ., ว.ว. (เภสัชบำบัด)

ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: suthch@kku.ac.th

¹ ศูนย์การดูแลรักษา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น² กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลบ้านกรวด³ แผนกเภสัชกรรม คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา กรุงเทพมหานคร⁴ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2569;32(2):211-226.

อนุญาตให้นำบทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไขสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์ โดยต้องแสดงที่มาจากวารสารเภสัชกรรมคลินิก – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0; CC BY-NC-ND 4.0



บทคัดย่อ

ความเป็นมา: เมทาโดน (methadone) เป็นยากลุ่มโอปิออยด์ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการปวดซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยระยะท้าย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านรูปแบบการใช้ยา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ methadone ในประเทศไทยยังมีจำกัด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาข้อบ่งใช้ รูปแบบการใช้ยา วิธีเริ่มต้นการใช้ยา ขนาดยาเริ่มต้น การตอบสนองต่อการรักษา อันตรกิริยาระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์ การใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการปวดร่วมกับ methadone และตัวชี้วัดกระบวนการด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา

วิธีการวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับ methadone เพื่อควบคุมอาการปวด ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งได้รับคำแนะนำด้านการจัดการอาการปวดจากศูนย์การดูแลรักษา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562

ผลการวิจัย: ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยทั้งหมด 36 ราย เป็นเพศหญิงและชายจำนวนเท่ากัน ค่ามัธยฐานอายุ (พิสัยควอไทล์) เท่ากับ 48.5 (18) ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดจากโรคมะเร็ง (ร้อยละ 83.3) และลักษณะการปวดเมื่อรวมทั้งผู้ที่ปวดจากมะเร็งและที่ปวดจากสาเหตุอื่นพบว่าเป็นแบบ mixed pain มากที่สุด (ร้อยละ 61.1) รูปแบบการใช้ methadone ส่วนใหญ่เป็น switch therapy โดยเปลี่ยนจาก strong opioid ชนิดอื่น ร่วมกับการใช้ adjuvant therapy โดยใช้วิธี three-day (ร้อยละ 8.3) หรือ stop and go (ร้อยละ 55.6) พบอันตรกิริยาระหว่างยาเฉลี่ย 3.4 คู่ยาต่อราย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ง่วงซึมและท้องผูก (ร้อยละ 44.8 และ 27.6 ตามลำดับ) ผู้ป่วยร้อยละ 75.0 ได้รับการประเมินอาการปวดก่อนและหลังการใช้ยา และร้อยละ 61.1 ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างน้อยหนึ่งครั้งขึ้นไป โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ overall success (ร้อยละ 72.2)

สรุปผล: Methadone โดยเฉพาะการใช้แบบ switch therapy ร่วมกับการใช้ adjuvant therapy และวิธี stop and go มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยระยะท้าย อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและมีการติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระดับที่เหมาะสม

คำสำคัญ: เมทาโดน; อาการปวดเรื้อรัง; การทบทวนการใช้ยา; ผู้ป่วยระยะท้าย; อาการไม่พึงประสงค์

Received: 25 Mar 2026, Revised: 22 June 2026, Accepted: 28 June 2026

Effect of Methadone on Chronic Pain Management in Terminally Ill Patients: A Retrospective Study

Attakorn Raksataya¹, MD., FRPCT

e-mail: attarak@kku.ac.th

Supattra Jindaduang³, Pharm.D

e-mail: spttra.j@gmail.com

Sassawat Tuntapakul², Pharm.D

e-mail: sassawat.tuntapakul@gmail.com

Suthan Chanthawong⁴, B.Pharm, BCP

Corresponding author e-mail: suthch@kku.ac.th

¹ Karunruk Palliative Care Center, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University² Pharmaceutical and Consumer Protection Department, Bankruat Hospital³ Pharmacy Department, Medical Development Center Clinic, Bangkok⁴ Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Thai J Clin Pharm. 2026;32(2):211-226.

Abstract

Background: Methadone is an opioid analgesic with proven efficacy in pain control, which remains an important clinical challenge among patients with advanced illness. However, evidence regarding the prescribing patterns, effectiveness, and safety of methadone in Thailand remains limited.

Objectives: To evaluate the indications, prescribing patterns, initiation methods, starting doses, treatment response, potential drug-drug interactions, adverse drug reactions, use of adjuvant analgesics, and process indicators related to the effectiveness and safety monitoring of methadone for chronic pain management in terminally ill patients.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted through a medical record review of patients who received methadone for pain control in the internal medicine wards of Srinagarind Hospital under consultation with the Palliative Care Center between January 1, 2017, and December 31, 2019.

Results: A total of 36 patient records were reviewed, with equal numbers of male and female patients. The median age (interquartile range) was 48.5 (18) years. Most patients experienced cancer-related pain (83.3%). Mixed pain was the most common pain type, accounting for 61.1% of patients when both cancer-related and non-cancer pain groups were combined. Methadone was primarily prescribed as switch therapy from other strong opioids in combination with adjuvant analgesics, using either the three-day method (8.3%) or the stop-and-go method (55.6%). The mean number of potential drug-drug interaction pairs was 3.4 per patient. The most common adverse drug reactions were somnolence and constipation, occurring in 44.8% and 27.6% of patients, respectively. Pain assessments before and after methadone initiation were documented in 75.0% of patients, and 61.1% underwent electrocardiogram monitoring at least once. Overall treatment success was achieved in 72.2% of patients.

Conclusions: Methadone switch therapy combined with adjuvant analgesics, particularly the stop-and-go approach, was effective in controlling severe chronic pain in terminally ill patients. Most adverse effects were mild, and monitoring of treatment effectiveness and safety was performed at an appropriate level.

Keywords: methadone; chronic pain; drug use review; terminally ill patients; adverse effects

บทนำ

อาการปวดเรื้อรังเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยระยะท้ายและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบความชุกในผู้ป่วยระยะท้ายของประเทศ-ไทยสูงถึงร้อยละ 49.6 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลแบบประคับประคองเพื่อควบคุมอาการปวดให้ได้ตามเป้าหมายการรักษา พร้อมทั้งติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาอย่างเหมาะสม¹⁻³

การรักษาอาการปวดอาศัยหลักการตาม WHO's pain relief ladder ซึ่งพิจารณาเลือกใช้ในกลุ่ม non-opioid analgesics, opioid analgesics และอาจใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการปวด (adjuvant therapy) ร่วมด้วย⁴ เมทาโดน (methadone) เป็น opioid ที่มีคุณสมบัติเด่นจากการออกฤทธิ์ต่อ μ -opioid receptor และ NMDA receptor รวมถึงยับยั้งการดูดกลับของ serotonin และ norepinephrine จึงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการปวดได้ทั้ง nociceptive pain และ neuropathic pain⁵⁻⁶ อย่างไรก็ตาม methadone มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อนและแปรปรวนระหว่างบุคคลสูงรวมทั้งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม ภาวะกดการหายใจ และ QTc prolongation⁶⁻⁷

Methadone มักถูกนำมาใช้เมื่อ opioid ชนิดอื่นไม่สามารถควบคุมอาการปวดได้หรือก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ โดยแนวทางการปรับเปลี่ยน opioid มาเป็น methadone ที่นิยมใช้ ได้แก่ วิธี three-to five-day switch และ stop-and-go ซึ่งมีรายงานว่าสามารถควบคุมอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁸ และมักใช้ร่วมกับ adjuvant therapy

เพื่อเสริมประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบการใช้ยาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ methadone ในผู้ป่วยระยะท้ายของประเทศไทยยังมีจำกัด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการใช้ methadone สำหรับควบคุมอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยระยะท้าย เพื่อสนับสนุนการใช้ยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัยในเวชปฏิบัติ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาข้อบ่งใช้ รูปแบบการใช้ยา วิธีเริ่มต้นการใช้ยา ขนาดยาเริ่มต้น การตอบสนองต่อการรักษา อันตรกิริยาระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์ การใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการปวดร่วมกับ methadone
2. ตัวชี้วัดกระบวนการด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยา

วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional retrospective descriptive study) เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ methadone และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการควบคุมอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยระยะท้าย โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการดูแลโดยศูนย์การุณรักษ์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 (ระยะเวลา 3 ปี)

ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติ ประกอบด้วย ข้อมูลเชิงประชากรศาสตร์ (demographic data) และ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ methadone เพื่อบรรเทาอาการปวดเรื้อรังของผู้ป่วย

คำนิยามที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

1. **รูปแบบการใช้ยา** หมายถึง ลักษณะการใช้ methadone ในการควบคุมอาการปวด จำแนกได้ดังนี้

- **Adjuvant therapy** การใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการปวดร่วมกับ methadone เช่น corticosteroids, antidepressants หรือ anticonvulsants
- **Opioid switch therapy** การเปลี่ยนการรักษาจาก opioid ชนิดเดิมมาเป็น methadone
- **First-line therapy** การเริ่มใช้ methadone เป็น opioid ชนิดแรกในการควบคุมอาการปวด

2. **วิธีการเริ่มต้นการใช้ยา** หมายถึง รูปแบบการเริ่มต้นใช้ methadone ภายหลังการเปลี่ยนการรักษาจาก opioid ชนิดเดิม (opioid switch therapy) แบ่งออกเป็น 2 วิธี ได้แก่

- **วิธี three-day** หมายถึง วิธีเริ่มต้นใช้ methadone ภายหลังการทำ switch therapy โดยมีการปรับขนาด methadone อย่างค่อยเป็นค่อยไปในระยะเวลา 3 วัน ดังนี้ **วันที่ 1** ให้อาหารในกลุ่ม opioid ชนิดเดิม โดยลดขนาดยาลง 1/3 ของขนาดยาเดิมร่วมกับใช้ methadone ที่มีขนาดยา 1/3 ของ calculated methadone dose **วันที่ 2** ให้อาหารในกลุ่ม opioid ชนิดเดิม โดยลดขนาดยาลง 2/3 ของขนาดยาเดิมร่วมกับใช้ methadone ที่มีขนาดยา 2/3 ของ calculated methadone dose และ**วันที่ 3** หยุดยาในกลุ่ม opioid ชนิดเดิมร่วมกับใช้ methadone ที่มีขนาดยาเท่ากับ calculated methadone dose¹⁰

- **วิธี stop and go** หมายถึง วิธีเริ่มต้นใช้ methadone ภายหลังการทำ switch therapy โดยหยุดให้อาหารในกลุ่ม opioid ชนิดเดิมทันที แล้วเริ่มต้นใช้ methadone ที่มีขนาดยาเท่ากับ calculated methadone dose โดยแบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง¹⁰

3. **Calculated methadone dose** หมายถึง ขนาด methadone ที่คำนวณจาก conversion ratio ของ morphine ต่อ methadone และปรับลดลงร้อยละ

25-50 เพื่อป้องกัน incomplete cross-tolerance¹⁰

4. **ขนาดยาเริ่มต้น** หมายถึง การจำแนกระดับขนาด methadone ที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงเริ่มต้นการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับ calculated methadone dose ได้แก่ higher than the calculated methadone dose (HCD), as the calculated methadone dose (ACD) และ lower than the calculated methadone dose (LCD)

5. **การตอบสนองต่อการใช้ methadone** จำแนกเป็น

- **Complete success (CS)** หมายถึง คะแนนของอาการปวดหลังได้รับ methadone ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 หรืออาการปวดหลังได้รับ methadone ลดลงจากระดับรุนแรงเป็นระดับน้อย¹¹

- **Partial success (PS)** หมายถึง คะแนนของอาการปวดหลังได้รับ methadone ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 หรืออาการปวดหลังได้รับ methadone ลดลงจากระดับรุนแรงเป็นระดับปานกลาง¹¹

- **Overall success (OS)** หมายถึง การตอบสนองแบบ CS และ PS รวมกัน¹¹

- **Failure (F)** หมายถึง คะแนนปวดไม่ลดลงหรือเพิ่มขึ้น มีการหยุด methadone หรือเข้ารับการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา¹¹

6. **ความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ methadone** หมายถึง ระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยา โดยอ้างอิงตามฐานข้อมูล Lexi-Comp (Lexi-Interact)¹² และ Micromedex¹³ ซึ่งจำแนกเป็น

- **Major** อาจก่อให้เกิดผลกระทบรุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

- **Moderate** ต้องเฝ้าระวังหรือปรับการรักษาเพิ่มเติม

- **Minor** มีผลกระทบทางคลินิกเล็กน้อยและโดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม

7. **Data failure (DF)** หมายถึง ภาวะที่ข้อมูลทางคลินิกจากเวชระเบียนย้อนหลังมีความไม่สมบูรณ์

หรือบันทึกไม่ต่อเนื่อง ส่งผลให้ไม่สามารถนำข้อมูลดังกล่าวไปวิเคราะห์ได้อย่างเหมาะสม

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยระยะท้ายที่มีอาการปวดเรื้อรังทุกรายซึ่งเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยใน และได้รับการดูแลโดยศูนย์การดูแลรักษา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE611606; 4 มกราคม พ.ศ. 2562)

เกณฑ์คัดเข้า

1. อายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยระยะท้ายที่มีอาการปวดเรื้อรังและได้รับการรักษาด้วย methadone
3. ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และมีเป้าหมายการรักษาแบบประคับประคอง หรือได้รับการดูแลโดยทีม palliative care

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถค้นหาประวัติการรักษาจากเวชระเบียนได้
2. ผู้ป่วยที่ได้รับ methadone เพื่อวัตถุประสงค์อื่นที่ไม่ใช่การควบคุมอาการปวด
3. ผู้ป่วยที่ได้รับ methadone น้อยกว่า 24 ชั่วโมง หรือได้รับเพียงครั้งเดียวโดยไม่มีการติดตามผล

เครื่องมือที่ใช้

ใช้แบบเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนซึ่งผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาโดยผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลแบบประคับประคอง 3 ท่าน (IOC ≥ 0.67 ทุกข้อ) ครอบคลุมข้อมูลทั่วไป ข้อมูลอาการปวด การใช้ methadone อาการไม่พึงประสงค์ และการประเมินความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์กับยาโดยใช้ Naranjo's algorithm การเก็บข้อมูลดำเนินการโดยผู้วิจัย 2 คน และกรณีข้อมูลไม่สอดคล้องกันจะได้รับการพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญท่านที่ 3

ผลลัพธ์หลัก

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ ข้อบ่งใช้ รูปแบบการใช้ยา รายการยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการปวดที่ใช้ร่วมกับ methadone ขนาดยาเริ่มต้น ผลการตอบสนองต่อการรักษา การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ methadone รวมถึงตัวชี้วัดกระบวนการ (process indicators) ได้แก่ การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 365 และนำเสนอผลในรูปแบบสถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นจำนวนและร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณประเมินการแจกแจงด้วยค่า skewness และ Shapiro-Wilk test โดยข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติรายงานเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติรายงานเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์¹⁴

ผลการวิจัย

ผลลัพธ์หลัก

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการทบทวนเวชระเบียน พบผู้ป่วยระยะท้ายที่ได้รับการรักษาด้วย methadone เพื่อควบคุมอาการปวดเรื้อรังจำนวนทั้งสิ้น 36 ราย เป็นเพศหญิง 18 ราย (ร้อยละ 50.0) ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของอายุเท่ากับ 48.5 (18) ปี มีโรคประจำตัว 13 ราย (ร้อยละ 46.6) มีประวัติแพ้ยา 8 ราย (ร้อยละ 22.2) ดังแสดงในตารางที่ 1

ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ methadone สำหรับบรรเทาอาการปวดเรื้อรัง

ข้อบ่งใช้ methadone

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ methadone เพื่อบรรเทาอาการปวดเรื้อรังจากโรคมะเร็ง (cancer pain) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 83.3) ส่วนผู้ป่วยอีก 6 ราย (ร้อยละ 16.7) มีอาการปวดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง (noncancer pain) ได้แก่ ภาวะปวดท้องเรื้อรังจากลำไส้อุดตันบาง-

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	18	50.0
ชาย	18	50.0
อายุ (ปี;พิสัยควอไทล์)	48.5 (18.0)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม;ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ^a	54.8 (14.9)	
ส่วนสูง (เซนติเมตร;ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ^a	160 (12.0)	
โรคประจำตัว		
โรคเบาหวานชนิดที่ 2	2	4.7
โรคความดันโลหิตสูง	5	11.6
ภาวะไตวายระยะสุดท้าย	2	4.7
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	2	4.7
โรคอื่น ๆ	9	20.9
ไม่มีโรคประจำตัว	23	53.4
ประวัติการแพ้ยา		
แพ้ยา	8	22.2
ไม่แพ้ยา	28	77.8

^a ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักและส่วนสูงมาจากการคำนวณข้อมูลที่ได้มาจากผู้ป่วยจำนวน 35 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วย 1 รายไม่สามารถสืบค้นข้อมูลดังกล่าวได้

ส่วน ผลกดทับติดเชื้อ ภาวะอัมพาตจากพยาธิสภาพของไขสันหลังและภาวะหลอดเลือดดำบกพร่อง

ประเภทอาการปวด

ผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากโรคมะเร็งส่วนใหญ่มีลักษณะอาการปวดแบบ mixed pain จำนวน 20 ราย รองลงมาคือ nociceptive pain จำนวน 9 ราย และ neuropathic pain จำนวน 1 ราย ขณะที่ผู้ป่วย non-cancer pain มีอาการปวดแบบ mixed pain, nociceptive pain และ neuropathic pain จำนวน 2, 1 และ 3 ราย ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผู้ป่วยทั้งหมด พบว่า mixed pain เป็นลักษณะอาการปวดที่พบบ่อยที่สุดจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.1 รายละเอียดแสดง

ไว้ในตารางที่ 2

รูปแบบของการใช้ methadone และวิธีการใช้

1. การเริ่มใช้ methadone เป็น first-line therapy จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 2.8)
2. การใช้ methadone เป็น switch therapy ร่วมกับการใช้ adjuvant therapy จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 63.9; แบ่งเป็น ใช้วิธี three-day ร้อยละ 8.3 หรือ stop and go ร้อยละ 55.6) โดยยากลุ่ม strong opioid ที่ถูกเปลี่ยนเป็น methadone ได้แก่ morphine จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 91.3) และ fentanyl จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 8.7) สาเหตุของการปรับเปลี่ยนการรักษาเกิดจากการใช้ morphine หรือ fentanyl ในขนาดสูงแล้วไม่สามารถ

ตารางที่ 2 ข้อบ่งใช้ ประเภทของการปวด รูปแบบการใช้ยา วิธีการเริ่มต้นการใช้ ขนาดเริ่มต้น และการตอบสนองต่อการใช้ methadone ในผู้ป่วยทุกราย

ข้อบ่งใช้ จำนวน (ร้อยละ)	ประเภทของการปวด จำนวน (ร้อยละ)	รูปแบบของการใช้ จำนวน (ร้อยละ)	วิธีการเริ่มต้นการใช้ จำนวน (ร้อยละ)	ขนาดเริ่มต้น ^a จำนวน (ร้อยละ)	การตอบสนอง จำนวน (ร้อยละ)
Cancer pain 30 (83.3)	Nociceptive pain 9 (30.0)	Switch therapy 8 (88.9)	Three-day 1 (12.5)	LCD 1 (100.0)	PS 1 (100.0)
			Stop and go 7 (87.5)	ACD 3 (42.8)	PS 3 (100.0)
		Adjuvant therapy 1 (11.1)	-	LCD 4 (57.2)	PS 2 (50.0)
			-	- ^b	DF 2 (50.0)
	Neuropathic pain 1 (3.3)	Adjuvant therapy 1 (100.0)	-	- ^b	CS 1 (100.0)
			Three-day 2 (14.3)	ACD 2 (100.0)	F 1 (100.0)
	Mixed pain 20 (66.7)	Switch therapy 14 (70.0)			CS 1 (50.0)
					DF 1 (50.0)
				ACD 6 (50.0)	CS 3 (50.0)
					PS 2 (33.3)
			Stop and go 12 (85.7)	LCD 4 (33.3) HCD 1 (8.3)	DF 1 (16.7)
					CS 3 (60.0)
					PS 1 (20.0)
		Adjuvant therapy 6 (30.0)	-	HCD 1 (8.3)	DF 1 (20.0)
			-	- ^b	CS 1 (100.0)
			-	- ^b	CS 2 (33.3)
			-	- ^b	PS 3 (50.0)
			-	- ^b	DF 1 (16.7)

ตารางที่ 2 ข้อบ่งใช้ ประเภทของการปวด รูปแบบการใช้ยา วิธีการเริ่มต้นการใช้ ขนาดเริ่มต้น และการตอบสนองต่อการใช้ methadone ในผู้ป่วยทุกราย (ต่อ)

ข้อบ่งใช้ จำนวน (ร้อยละ)	ประเภทอาการปวด จำนวน (ร้อยละ)	รูปแบบของการใช้ จำนวน (ร้อยละ)	วิธีการเริ่มต้นการใช้ จำนวน (ร้อยละ)	ขนาดเริ่มต้น ^a จำนวน (ร้อยละ)	การตอบสนอง จำนวน (ร้อยละ)
Noncancer pain 6 (16.67)	Nociceptive pain 1 (16.7)	Adjuvant therapy 1 (100)	-	_b	CS 1 (100.0)
		Switch therapy 1 (33.3)	Stop and go 1 (100.0)	ACD 1 (100.0)	CS 1 (100.0)
	Neuropathic pain 3 (50.0)	Adjuvant therapy 2 (66.7)	-	_b	DF 2 (100.0)
		First line 1 (50.0)	-	_b	DF 1 (100.0)
	Mixed pain 2 (33.3)	Adjuvant therapy 1 (50.0)	-	_b	CS 1 (100.0)

HCD = higher than the calculated methadone dose; ACD = as the calculated methadone dose; LCD = lower than the calculated methadone dose;

PS = partial success; CS = complete success; DF = data failure; F = failure

^aขนาด methadone เริ่มต้นเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่คำนวณได้จาก calculated methadone dose¹⁰

^bไม่สามารถคำนวณขนาด methadone เริ่มต้นได้ เนื่องจากใช้ methadone เป็น adjuvant therapy

ควบคุมอาการปวดได้ หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการ
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดังกล่าว

3. การใช้ methadone เป็น adjuvant therapy
จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 33.3)

รายการยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการ การปวดที่ใช้ร่วมกับ methadone

พบการใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมในการบรรเทาอาการ
ปวดร่วมกับ methadone รวม 74 รายการ จาก 15
ชนิดยา โดยยาที่ใช้บ่อยที่สุด ได้แก่ gabapentin, para-
cetamol, ketamine, amitriptyline และ nortripty-
line เท่ากับ 14, 13, 11, 9 และ 7 ครั้ง (ร้อยละ 18.9,
17.6, 14.9, 12.2 และ 9.5) ตามลำดับ ส่วนยาในกลุ่มอื่น
ที่พบ ได้แก่ pregabalin, lamotrigine, clonazepam,
dexamethasone, levobupivacaine, baclofen, na-
proxen, fentanyl, morphine และ tramadol

ขนาดยาเริ่มต้น

ในผู้ป่วยทั้งหมด 36 ราย มีขนาดยาเริ่มต้นที่แตก-
ต่างกันตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและรูปแบบการ
เริ่มใช้ยา ได้แก่ การเริ่มใช้เป็น first-line therapy, opi-
oid switch therapy และ adjuvant therapy ทั้งนี้ การ
กำหนดขนาดยาเริ่มต้นพิจารณาจาก calculated me-
thadone dose ตาม conversion ratio ร่วมกับการลด
ขนาดยาที่คำนวณได้เพื่อป้องกันการเกิด incomplete
cross-tolerance

เมื่อจำแนกตามความสัมพันธ์กับ calculated
methadone dose ในผู้ป่วยที่ได้รับ opioid switch
therapy (จำนวน 23 คน จากทั้งหมด 36 คน) พบว่าผู้-
ป่วยได้รับ methadone ในขนาด LCD, ACD และ HCD
เท่ากับ 9, 12 และ 2 คน ตามลำดับ รายละเอียดแสดงไว้
ในตารางที่ 2

ผลการตอบสนองต่อการรักษา

เมื่อประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา พบ
complete success, partial success และ failure
เท่ากับ ร้อยละ 38.9, 33.3 และ 2.8 ตามลำดับ (data
failure ร้อยละ 25.0) โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการ
รักษาแบบ overall success ร้อยละ 72.2

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกับ me- thadone

พบผู้ป่วยที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ
methadone (potential drug interactions) ทั้งหมด
124 คู่ยา คิดเป็นค่าเฉลี่ย 3.4 คู่ยาต่อราย โดยมีรายการ
ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ methadone จำนวน 27
รายการ คู่ยาที่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยามากที่-
สุด คือ lorazepam จำนวน 17 คู่ยา (ร้อยละ 13.7) เมื่อ
จำแนกระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยาตาม
ข้อมูลจาก Lexi-Comp และ Micromedex¹²⁻¹³ พบว่า
เป็นระดับน้อย (minor) ระดับปานกลาง (moderate)
และระดับรุนแรง (major) เท่ากับ 13, 12 และ 99 คู่ยา
คิดเป็นร้อยละ 10.5, 9.7 และ 79.8 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม
จากการติดตามการใช้ยา ไม่พบการเกิดอาการไม่-
พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วยทุกราย รายละเอียดแสดงไว้
ในตารางที่ 3

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ methadone

พบผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 50.0) ที่ได้รับการ
บันทึกอาการไม่พึงประสงค์จาก methadone รวมทั้งสิ้น
29 เหตุการณ์ โดยอาการที่พบบ่อย 3 ลำดับแรก ได้แก่
ง่วงซึม ท้องผูก อ่อนล้า ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์
ทั้งหมดไม่ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงต่อผู้ป่วยและผลการ
ประเมินด้วย Naranjo's algorithm¹⁵ จัดอยู่ในระดับ
possible รายละเอียดแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตัวชี้วัดกระบวนการ (process indicators)

ตัวชี้วัดด้านประสิทธิภาพ

พบผู้ป่วยที่ได้รับการบันทึกการประเมินอาการ
ปวดก่อนและหลังการใช้ methadone จำนวน 27 ราย
(ร้อยละ 75.0) โดยใช้ Numerical Rating Scale (NRS)
จำนวน 25 ราย และ Visual Analog Scale (VAS)
จำนวน 2 ราย ขณะที่ผู้ป่วย 9 ราย ไม่มีการบันทึกข้อมูล
ดังกล่าว

ตัวชี้วัดด้านความปลอดภัย

การติดตามความปลอดภัยของ methadone พิจาร-
ณาจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram;
ECG) เพื่อคัดกรองและเฝ้าระวังภาวะ QTc prolonga-

ตารางที่ 3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกับ methadone

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ methadone	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	การเปลี่ยนแปลงของระดับยา	QTc interval	การเกิด CNS effect*
Pharmacokinetics DI				
ความรุนแรงระดับ minor				
Paracetamol	13 (10.5)	paracetamol ลดลง	0	0
ความรุนแรงระดับ moderate				
Nevirapine	1 (0.8)	methadone ลดลง	0	0
Phenytoin	1 (0.8)	methadone ลดลง	0	0
Stavudine	1 (0.8)	stavudine ลดลง	0	0
Zidovudine	1 (0.8)	zidovudine เพิ่มขึ้น	0	0
Pharmacodynamics DI				
ความรุนแรงระดับ moderate				
Ciprofloxacin	2 (1.6)	0	+	0
Furosemide ^a	1 (0.8)	0	0	0
Metoclopramide ^b	4 (3.2)	0	0	0
Ofloxacin	1 (0.8)	0	+	0
ความรุนแรงระดับ major				
Amitriptyline	9 (7.3)	0	+	+
Baclofen	3 (2.4)	0	0	+
Clonazepam	2 (1.6)	0	0	+
Domperidone	5 (4.0)	0	+	0
Fentanyl	3 (2.4)	0	0	+
Gabapentin	14 (11.3)	0	0	+
Haloperidol	7 (5.7)	0	+	+
Hydroxyzine	1 (0.8)	0	0	+
Ketamine	11 (8.9)	0	+	+
Lamotrigine	2 (1.6)	0	0	+
Levetiracetam	2 (1.6)	0	0	+
Lorazepam	17 (13.7)	0	0	+
Morphine	2 (1.6)	0	0	+
Nortriptyline	7 (5.7)	0	0	+

ตารางที่ 3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกับ methadone (ต่อ)

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ methadone	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	การเปลี่ยนแปลงของระดับยา	QTc interval	การเกิด CNS effect*
Ondansetron	9 (7.3)	0	+	0
Pregabalin	2 (1.6)	0	0	+
Topiramate	1 (0.8)	0	0	+
Tramadol	2 (1.6)	0	+	+

DI: drug interaction; + หมายถึงเพิ่มขึ้น; - หมายถึงลดลง; 0 หมายถึงไม่มีผล

* Additive sedation หรือ respiratory depression

^a เมื่อใช้ร่วมกับ methadone อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ furosemide (เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ)

^b เมื่อใช้ร่วมกับ methadone อาจมีผลลดฤทธิ์ในการรักษาของ metoclopramide

ตารางที่ 4 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ methadone

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์ (ครั้ง)	ร้อยละ
ไม่ได้รับการบันทึกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (18 ราย)		
ได้รับการบันทึกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (18 ราย)	29	
ท้องผูก	8	27.6
ง่วงซึม	13	44.8
คลื่นไส้	3	10.3
อ่อนล้า	4	13.8
QTc prolongation	1	3.5

tion พบผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ ECG อย่างน้อย 1 ครั้ง จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 61.1) ประกอบด้วย การตรวจ baseline ECG ก่อนเริ่มยา 15 ราย การตรวจติดตามหลังเริ่มยา 6 ราย และการตรวจทั้งก่อนและหลังเริ่มยา 1 ราย ขณะที่ผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 38.9) ไม่มีการบันทึกผลการตรวจ ECG

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาการใช้ methadone เพื่อควบคุมอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยระยะท้ายจำนวน 36 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดจากโรคมะเร็ง ซึ่งสอดคล้อง

กับการศึกษาของ Pudchakan P และคณะ¹⁶ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมักเกิดอาการปวดจากหลายกลไก ทั้งการกดเบียดเนื้อเยื่อ เส้นประสาท และผลจากการรักษาโรคมะเร็ง¹⁷⁻¹⁸ จึงพบว่าประเภทอาการปวดที่พบบ่อยที่สุดคือ mixed pain ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Peirano GP และคณะ¹⁹ และ Fürst P และคณะ²⁰ โดยมะเร็งสามารถก่อให้เกิดทั้ง nociceptive pain และ neuropathic pain ร่วมกัน²¹

รูปแบบการใช้ methadone ที่พบบ่อยที่สุดคือ opioid switch therapy ร่วมกับการ adjuvant therapy โดยเปลี่ยนจาก morphine หรือ fentanyl เนื่องจาก

ควบคุมอาการปวดไม่ได้หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sales JP และคณะ²² การเลือกใช้ methadone อาจอธิบายได้จากคุณสมบัติที่สามารถบรรเทาอาการปวดได้ทั้ง nociceptive pain และ neuropathic pain²³ อย่างไรก็ตาม methadone มีเภสัชจลนศาสตร์ที่แปรปรวนสูง และมีความเสี่ยงต่อ QTc prolongation^{6-7,24-25} จึงมักใช้เมื่อ opioid ชนิดอื่นไม่ได้ผลหรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้²⁴⁻²⁵

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกเริ่มรักษา methadone ด้วยวิธี stop and go ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pudchakan P และคณะ¹⁶ รวมทั้งการศึกษาของ Mercadante และคณะ²⁶ ที่รายงานว่า การเปลี่ยน opioid เป็น methadone แบบ rapid switching สามารถควบคุมอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ และการศึกษาของ Rhondali และคณะ²⁷ ที่สนับสนุนว่า methadone rotation เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยเมื่อดำเนินการโดยทีม palliative care ที่มีประสบการณ์ แม้ว่าจะมีรายงานว่าวิธี gradual switching หรือ low-dose add-on methadone อาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการระงับและอาการไม่พึงประสงค์ได้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม²⁸⁻²⁹ แต่ทั้งวิธี three-day และ stop and go ยังคงเป็นแนวทางที่ได้รับการยอมรับในการปฏิบัติทางคลินิก⁷

จากการศึกษาพบว่า มีคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ methadone เฉลี่ย 3.4 คู่ยาต่อราย โดยพบร่วมกับ lorazepam มากที่สุด สอดคล้องกับรายงานของ McCance-Katz EF และคณะ³⁰ ซึ่งระบุว่า การใช้ methadone ร่วมกับ benzodiazepines อาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการง่วงซึมและภาวะกดการหายใจ^{25,31} นอกจากนี้ ยังพบ potential drug interactions ระดับ major ในสัดส่วนสูง สะท้อนลักษณะ polypharmacy ในผู้ป่วยระยะท้าย อย่างไรก็ตาม การจัดระดับดังกล่าวเป็นเพียงการประเมินความเสี่ยงเชิงศักยภาพจากฐานข้อมูล มิได้หมายความว่า จะเกิดผลกระทบทางคลินิกในผู้ป่วยทุกราย จึงควรใช้ประกอบการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคืออาการง่วงซึม รองลงมาคือท้องผูก อ่อนล้า คลื่นไส้ และ QTc prolongation ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pudchakan P และคณะ¹⁶ รวมทั้งรายงานจากยุโรปและญี่ปุ่น^{26,28-29} โดยอาการส่วนใหญ่มีลักษณะใกล้เคียงกับ opioid ชนิดอื่น จากการประเมินด้วย Naranjo's algorithm พบว่ามีความสัมพันธ์กับ methadone ในระดับ possible¹⁵ ทั้งนี้ อาการท้องผูกเป็น adverse effect ที่ไม่เกิด pharmacologic tolerance จึงควรได้รับการป้องกันและรักษาด้วยยาระบายอย่างต่อเนื่อง ขณะที่อาการง่วงซึม คลื่นไส้ หรือเวียนศีรษะมักดีขึ้นเมื่อใช้ยาต่อเนื่องหรือปรับการรักษา สำหรับ QTc prolongation แม้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ แต่ไม่พบผลกระทบรุนแรงต่อผู้ป่วยในการศึกษานี้³²⁻³³

สำหรับ process indicators พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 75.0 ได้รับการประเมินอาการปวดก่อนและหลังการใช้ยา และร้อยละ 61.1 ได้รับการตรวจ ECG อย่างน้อย 1 ครั้ง ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Pudchakan P และคณะ¹⁶ ความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดจากการคัดกรองตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยมากกว่าการตรวจแบบ routine ในทุกราย สอดคล้องกับรายงานจากประเทศญี่ปุ่น²⁹ และข้อเสนอแนะของ McPherson ML และคณะ³⁴ ที่เสนอให้ติดตาม ECG ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ QTc prolongation

เมื่อพิจารณาภาพรวมของผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น cancer pain ชนิด mixed pain และได้รับ methadone แบบ switch therapy ร่วมกับ adjuvant therapy โดยเฉพาะวิธี stop and go ซึ่งให้ผลตอบสนองแบบ overall success ร้อยละ 72.2 สอดคล้องกับการศึกษาของ Pudchakan P และคณะ¹⁶ และรายงานจากยุโรป²⁶⁻²⁷ ประสิทธิภาพดังกล่าวอาจอธิบายได้จากการที่ methadone ออกฤทธิ์ทั้งต่อ μ -opioid receptor และ NMDA receptor รวมถึงยับยั้งการดูดกลับของ serotonin และ norepinephrine ทำให้สามารถควบคุมอาการปวดได้ทั้ง nociceptive pain และ neuropathic pain^{23,35} ส่วนในกลุ่ม noncancer pain แม้จะพบการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี แต่ยังมีหลักฐานสนับสนุนด้าน

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ methadone ค่อนข้างจำกัด ดังที่ Cochrane review รายงานว่ายังไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน³⁶

ข้อจำกัดการวิจัย

เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล โดยเฉพาะการบันทึกคะแนนความปวดก่อนและหลังใช้ยา (ผู้ป่วยร้อยละ 25.0 ขาดการประเมินความปวดที่สมบูรณ์) รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาจก่อให้เกิด information bias ดังนั้น ควรพิจารณาผลการศึกษานี้ภายใต้ข้อจำกัดดังกล่าว

สรุปผลการวิจัย

การทบทวนการใช้ methadone ในผู้ป่วยระยะท้าย พบว่าสามารถควบคุมอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในผู้ป่วย cancer pain ที่มีลักษณะ mixed pain รูปแบบการใช้ที่พบบ่อยคือ switch therapy ร่วมกับ adjuvant therapy และเริ่มต้นด้วยวิธี stop and go ซึ่งให้ผลการตอบสนองแบบ overall success

เอกสารอ้างอิง

1. De Lima L, Krakauer EL, Lorenz K, Praill D, Macdonald N, Doyle D. Ensuring palliative medicine availability: the development of the IAHPC list of essential medicines for palliative care. J Pain Symptom Manage. 2007; 33(5):521-6. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.006.
2. Pairojkul S, Thongkhamcharoen R, Raksasataya A, Sorasit C, Nakawiro P, Sudsa S, et al. Integration of specialist palliative care into tertiary hospitals: a multicenter point prevalence survey from Thailand. Palliat Med Rep. 2021;2(1):272-9. doi: 10.1089/pmr.2021.0003.
3. สุภัสร์ สุบงกช. บทที่ 29 ภาวะปวดจากมะเร็ง. ใน:

ร้อยละ 72.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ ง่วงซึมและท้องผูก และมีความรุนแรงไม่มาก นอกจากนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการติดตามตัวชีวิตด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในระดับที่เหมาะสม

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) พร้อมระบบบันทึกข้อมูลมาตรฐานเพื่อให้ได้ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ครบถ้วนมากขึ้น โดยเฉพาะข้อมูลการประเมินความปวด การปรับขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ และผลการติดตามทางคลินิก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ภก.พิรวัฒน์ สุระพร สถานที่ขยายยาแผนปัจจุบันวัดสันฟาร์มมาซี สาขามุกดาหาร และ ภญ.ไร-วินท์ สายสัน โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ตรวจหาความถูกต้องของเนื้อหา ทำให้การวิจัยนี้มีความสมบูรณ์ ถูกต้องตามหลักวิชาการมากขึ้น

4. สุภัสร์ สุบงกช, มานิตย์ แซ่เตียว, สุธาร จันทะวงศ์, บรรณาธิการ. เภสัชกรรมปฏิบัติในโรคมะเร็ง. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2556. หน้า 569-612.
5. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
6. Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Golay K, Brogli C, Baumann P, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(1):55-63. doi:

- 10.1016/j.clpt.2004.03.007.
6. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment - a review. *Int J Clin Pract.* 2009;63(7):1095-109. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01990.x.
7. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH, editors. *Palliative Care and Supportive Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 28–29.
8. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304-15. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.03.001.
9. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์, สมาคมการศึกษารื่องความปวดแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการจัดการความปวดจากมะเร็ง (Clinical guidance for cancer pain management). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์; 2565.
10. Palat G, Chary S. Practical guide for using methadone in pain and palliative care practice. *Indian J Palliat Care.* 2018;24(Suppl 1): S21-9. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_186_17.
11. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer.* 2010;116(2):520-8. doi: 10.1002/cncr.24754.
12. Wolters Kluwer. Lexi-Interact Online [Internet]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 2025 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://online.lexi.com> (password required)
13. Merative. Micromedex Drug Interactions [Internet]. Ann Arbor (MI): Merative US L.P.; 2025 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com> (password required)
14. สุทิน ชนะบุญ. สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัยด้านสุขภาพเบื้องต้น. ขอนแก่น: สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น; 2560.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
16. Pudchakan P, Tanyasaensook K, Chaudakshetrin P, Ketumarn P, Suthisisang C. Evaluation of a methadone protocol for severe chronic pain management in Thai patients: a prospective study. *J Pain Relief* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jun 5];5:243. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/evaluation-of-a-methadone-protocol-for-severe-chronic-pain-management-in-thai-patients-a-prospective-study-2167-0846-1000243.php?aid=71749>
17. Cancer Research UK. Causes and types of cancer pain [Internet]. London: Cancer Research UK; 2024 [cited 2025 Jun 5]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/cancer-and-pain-control/causes-and-types/>
18. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:174. doi: 10.3389/fnmol.2017.00174.
19. Peirano GP, Mammana GP, Bertolino MS, Pastrana T, Vega GF, Russo J, et al. Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. *Support Care Cancer.* 2016;24(8):3551-6.

- doi: 10.1007/s00520-016-3191-5.
20. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. The use of low-dose methadone as add-on to regular opioid therapy in cancer-related pain at end of life: a national Swedish survey in specialized palliative care. *J Palliat Med.* 2020;23(2):226-32. doi: 10.1089/jpm.2019.0253.
 21. Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4):510. doi: 10.3390/cancers11040510.
 22. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and safety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatient clinic: a prospective open-label study. *Oncologist.* 2016;21(8):981-7. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0503.
 23. Anghelescu DL, Faughnan LG, Hankins GM, Ward DA, Oakes LL. Methadone use in children and young adults at a cancer center: a retrospective study. *J Opioid Manag.* 2011;7(5):353-61. doi: 10.5055/jom.2011.0076.
 24. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust.* 2000;173(10):536-40. PMID: 1114738.
 25. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
 26. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):330-12. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3307.
 27. Rhondali W, Tremellat F, Ledoux M, Ciais JF, Bruera E, Filbet M. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. *J Palliat Med.* 2013;16(11):1382-7. doi: 10.1089/jpm.2013.0222.
 28. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5229-34. doi: 10.1200/JCO.2005.13.128.
 29. Sato T, Fukutomi A, Kawamura T, Kawakami K, Sato T, Kamo Y, et al. Low-dose add-on methadone for cancer pain management: a retrospective analysis of 102 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2025;55(2):123-30. doi: 10.1093/jjco/hyae156.
 30. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict.* 2010;19(1):2-3. doi: 10.1111/j.1521-0391.2009.00011.x.
 31. Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression? Possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev.* 2006;25(2):79-85. doi: 10.2165/00139709-200625020-00002.
 32. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth.* 1998;81(1):58-68. doi: 10.1093/bja/81.1.58.
 33. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S105-20. PMID: 1844

- 3635.
34. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(3):635-45.e4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.12.001.
35. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD003971. doi: 10.1002/14651858.CD003971.pub4.
36. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11(11):CD008025. doi: 10.1002/14651858.CD008025.pub2.