รายงานวิจัย

Research Articles

ผลของการบริหารยานีโฟแพมระหว่างการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องในการระงับปวดหลังผ่าตัด

The Effect of Nefopam Administration during Laparoscopic Cholecystectomy in Postoperative Pain Management

*วสี ธีราทร**

*Wasee Teeratorn**

*กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก

*Department of Anesthesiology, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok

Corresponding author e-mail address: wa-see@hotmail.com

Received: March 22, 2021
Revised: August 16, 2021
Accepted: August 22, 2021

Abstract

Multimodal analgesia decreases opioid consumption and associated adverse effects. Continuous use of nefopam reduces postoperative pain and opioid requirement. The purpose of prospective randomized double-blind, placebo-controlled study was to compare its effectiveness in analgesia of postoperative morphine after one dose of 20-mg intravenous nefopam versus placebo during laparoscopic cholecystectomy. Forty five laparoscopic cholecystectomy patients were enrolled and 42 of them were analyzed (21 patients in each group). Mean age were 48 years (21-63 years) and 73.8% were female (n = 31). The amount of morphine received in the post-anesthesia care unit (PACU) were 4.90 mg in nefopam group and 4.86 mg in placebo group, respectively (p = 0.952). The amount of morphine received 24 hours after surgery in nefopam and placebo groups were 6.14 and 5.81 mg, respectively (p = 0.743). Adverse effects i.e., nausea, vomiting, tachycardia, sweating and pruritus in both groups were not different. Forty three percent in both groups experienced nausea and vomiting. One patient in each group had postoperative urinary retention. In conclusion, single dose of nefopam during laparoscopic cholecystectomy does not affect the amount of morphine use in PACU and 24-hour post operation compared to placebo. However, adverse events are not different between two groups.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain management, nefopam

Buddhachinaraj Med J 2021;38(2):237-46.

บทคัดย่อ

การระงับปวดด้วยวิธีผสมผสานช่วยลดปริมาณและผลข้างเคียงของยาระงับปวด การให้นีโฟแพมช่วยลดคะแนนความเจ็บปวดและความต้องการยากลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น การศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดของการบริหารยานีโฟแพม 20 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาและเปรียบเทียบปริมาณและผลข้างเคียงจากยากลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งมีผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง 45 คนเข้าร่วมการวิจัย แต่ต้องคัดออกเหลือ 42 คน ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 48 ปี (21-63 ปี) เป็นหญิง 31 ราย (ร้อยละ 73.8) ผู้ป่วยกลุ่มนีโฟแพมและกลุ่มยาหลอกได้รับมอร์ฟีนในห้องพักฟื้นเฉลี่ย 4.90 และ 4.86 มิลลิกรัมตามลำดับ (p = 0.952) และปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเฉลี่ย 6.14 และ 5.81 มิลลิกรัมตามลำดับ (p = 0.743) อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยแต่ละกลุ่มพบอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 42.9 และมีอาการปัสสาวะไม่ออกกลุ่มละ 1 คน สรุปได้ว่าการบริหารนีโฟแพมทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องไม่มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณมอร์ฟีนที่ผู้ป่วยได้รับในห้องพักฟื้นและในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด โดยอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

คำสำคัญ: การผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง, การระงับปวดหลังผ่าตัด, นีโฟแพม
พุทธชินราชเวชสาร 2564;38(2):237-46.

บทนำ

การส่งเสริมการฟื้นตัวหลังผ่าตัด (enhanced recovery after surgery: ERAS) เป็นการดูแลผู้ป่วยแบบสหสาขาวิชาชีพเพื่อให้ผู้ป่วยฟื้นตัวเร็ว ลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และลดระยะเวลานอนโรงพยาบาล[1] การผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง (laparoscopic cholecy stectomy: LC) เป็นส่วนหนึ่งของ ERAS เนื่องจากส่งผลกระทบต่ออวัยวะข้างเคียงน้อย ช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวเร็ว ลดโอกาสการติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด โรงพยาบาลบางแห่งทำผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องแบบไม่เร่งด่วนโดยกลับบ้านได้ในวันเดียว[2] อย่างไรก็ตามพบการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำใน 30 วันหลังผ่าตัดร้อยละ 20 โดยสาเหตุที่พบมากได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ความปวดหลังผ่าตัด ภาวะติดเชื้อ และอาการคลื่นไส้อาเจียน[3] แม้การผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องทำให้เกิดแผลเล็ก แต่ยังก่อให้เกิดความเจ็บปวดหลังผ่าตัดระดับปานกลาง[4] เนื่องจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณแผลผ่าตัด การขยายของผนังหน้าท้อง แผลที่เกิดจากการเอาถุงน้ำดีออกจากช่องท้อง การระคายเคืองบริเวณผนังหน้าท้อง การมีลมในช่องท้อง และอาจมีอาการปวดร้าวที่ไหล่ร่วมด้วย[5-7]

การดูแลความเจ็บปวดหลังผ่าตัดอย่างเหมาะสมช่วยลดความเจ็บปวด ลดระยะฟื้นตัว และลดระยะเวลานอนโรงพยาบาล[8] ยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นเป็นยาหลักที่ใช้ระงับปวดหลังผ่าตัดโดยทั่วไป ออกฤทธิ์แก้ปวดโดยจับกับ μ-receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง แต่อาจออกฤทธิ์ที่ peripheral opioid receptor ด้วย ข้อดีของยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น คือ ไม่มีเพดานของฤทธิ์ระงับปวด[9] การให้ยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นที่มีฤทธิ์แรงระหว่างและหลังผ่าตัดเกี่ยวข้องกับการเพิ่มระยะฟื้นตัว กดการหายใจ อาการง่วงซึม สับสน ประสาทหลอน และคลื่นไส้อาเจียน ในทางปฏิบัติประสิทธิผลของยาจะถูกจำกัดด้วยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น จึงมีข้อแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มดังกล่าวในช่วงหลังผ่าตัดและเลือกใช้ยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นชนิดคงฤทธิ์สั้นร่วมกับการระงับปวดด้วยวิธีผสมผสาน (multimodal analgesia) เนื่องจากช่วยลดปริมาณและผลข้างเคียงของยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น[9-10] ในการระงับปวดหลังผ่าตัดพบว่าขนาดยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นที่ใช้ ระดับยาในซีรัม และการตอบสนองต่อยานั้นแตกต่างกันมากระหว่างบุคคล โดยทั่วไป

ความปวดระดับปานกลางถึงรุนแรงนิยมบริหารยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น (มอร์ฟีน) เข้าทางหลอดเลือดดำ เพราะออกฤทธิ์ได้เร็วและแน่นอน เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถกินได้[9]

*นีโฟแพม*เป็นสารประกอบเบนโซซาโซซีน ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางโดยกระตุ้นวิถียับยั้งกระแสประสาทการรับรู้ความเจ็บปวดโดยเซอโรโทนินและนอร์เอพิเนฟริน รวมทั้งยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทโดปามีน มีฤทธิ์แก้ปวดทั้งในระดับเหนือไขสันหลังและระดับเส้นประสาทไขสันหลัง[11] ไม่จัดอยู่ในกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ และไม่ใช่ยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น วิธีบริหารยา คือ ให้ยาขนาด 20 มิลลิกรัม (มก.) ทางหลอดเลือดดำช้ากว่า 15 นาที ความถี่ 4-6 ชั่วโมง อาจมีผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้อาเจียน หัวใจเต้นเร็ว และแสบที่หลอดเลือดที่ฉีด ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพิ่มระดับเซอโรโทนินและผู้ป่วยที่มีประวัติลมชัก[10]

ผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องที่ได้รับนีโฟแพมในช่วงเริ่มให้การระงับความรู้สึกและให้ต่อเนื่องนั้นให้คะแนนในแบบประเมินความเจ็บปวดชนิด visual analog scale (VAS) ที่ 0, 5, 15, 30 นาทีในห้องพักฟื้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและต้องการมอร์ฟีนในห้องพักฟื้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ต้องการมอร์ฟีนเพียงร้อยละ 22 ขณะที่กลุ่มควบคุมต้องการมอร์ฟีนถึงร้อยละ 78 ($p < 0.001$)][12] และจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่าการบริหารยานีโฟแพมก่อนเสร็จการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง ลดคะแนนความเจ็บปวดและปริมาณการใช้ยาระงับปวด กลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[13] และพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณยาเรมิเฟนตานิล (remifentanil) หลังผ่าตัดในกลุ่มนีโฟแพมเท่ากับ 36.3 มคก. น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (76.3 มคก.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[14]

โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกเริ่มใช้ยานีโฟแพมเพื่อเสริมการระงับปวดหลังผ่าตัดเพื่อลดปริมาณการใช้ยาและลดผลข้างเคียงของยาแก้ปวดเดิมที่ใช้อยู่ ซึ่งพบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยหลายราย ในปัจจุบันผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกได้รับมอร์ฟีนทางหลอดเลือดดำในห้องพักฟื้นก่อนส่งกลับหอผู้ป่วย โดยหลังจากผู้ป่วยจิบน้ำและกินอาหารได้จึงให้กินยาแก้ปวด การศึกษานี้มี*วัตถุประสงค์*เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดของการบริหารยานีโฟแพม 20 มก. ทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางส่งเสริมการฟื้นตัวหลังผ่าตัด

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยทางคลินิกแบบไปข้างหน้าชนิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุมครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องอายุ 19-65 ปีที่มีความเสี่ยงทางวิสัญญีต่ำ (American Society of Anesthesiologists physical status classification: ASA-PS class 1-2) ที่ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษานี้และลงนามยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยสุ่มด้วยคอมพิวเตอร์แบบ block of four เพื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มนีโฟแพม (กลุ่มศึกษา) และกลุ่มยาหลอก (กลุ่มควบคุม) โดยผู้ป่วยและผู้เก็บข้อมูลไม่ทราบว่าผู้ป่วยถูกจัดอยู่กลุ่มใด (ผู้บริหารยา คือ แพทย์และพยาบาลประจำห้องผ่าตัด) คำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 (type I error: α) = 0.05, ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2 (type II error: β) = 0.1 ได้จำนวนผู้ป่วย 16 คนต่อกลุ่มและได้เพิ่มจำนวนร้อยละ 20 เป็น 20 คนต่อกลุ่ม เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการวิจัย โดยเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยให้ประวัติแพ้ยานีโฟแพมหรือกลุ่มยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น ได้รับยา MAOIs, SNRIs, SSRIs, TCAs เมเพอริดีน หรือทรามาดอล ได้รับยาซึ่งไม่สามารถระบุชื่อยาได้ มีประวัติโรคลมชัก หญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร ซึ่งเกณฑ์การถอนตัวจากการวิจัย คือ ผู้ป่วยต้องการถอนตัวจากงานวิจัย หรือแพทย์เปลี่ยนเป็นการผ่าตัดชนิดเปิดหน้าท้อง ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยได้ตลอดเวลาโดยยังได้รับการดูแลตามมาตรฐานทางการแพทย์

ผู้ป่วยทุกคนได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว โดยให้ยานำสลบไทโอเพนทาล (thiopental) 5 มก./กก. หรือโปรโพฟอล (propofol) 2 มก./กก. ใส่ท่อช่วยหายใจ

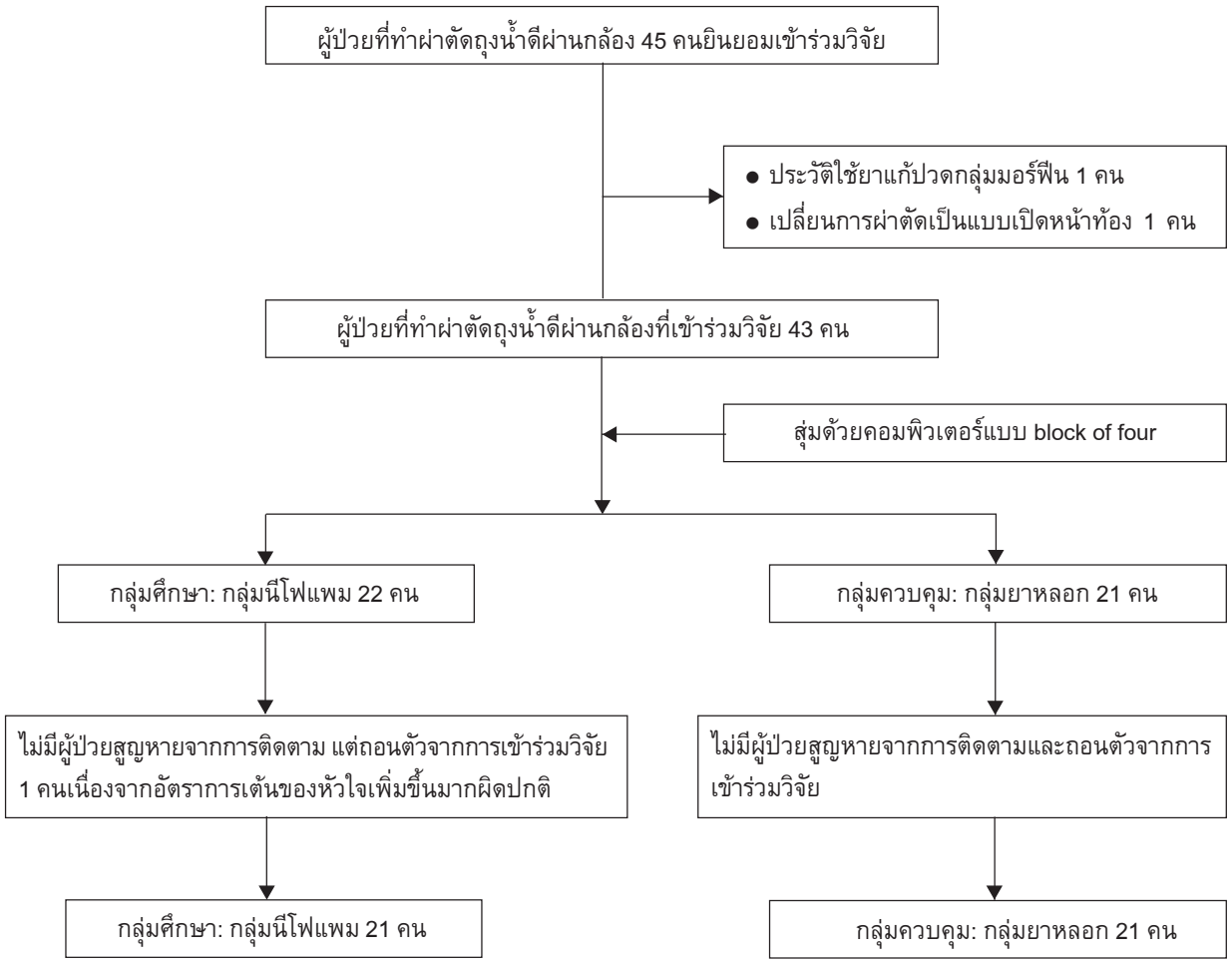
ด้วยซัคซินิลโคลีน (succinyl choline) 1.5-2 มก./กก. ยาดมสลบซีโวฟลูเรน (1-2% sevoflurane) ร่วมกับ Air : O2 ปรับตามระดับความลึกของการสลบ ยาคลายกล้ามเนื้อซิสอะทราคูเรียม (cisatracurium) 0.15 มก./กก. และเฟนตานีล (fentanyl) 1-2 มคก./กก. สำหรับการระงับปวดระหว่างผ่าตัด*ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา*ได้รับนีโฟแพม 20 มก. ผสมในนอร์มัลซาไลน์ (normal saline, 0.9% sodium chloride solution: NSS) 100 มล. ทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมง *ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม* ได้รับ NSS 100 มล. ทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมง ในช่วงระหว่างการระงับความรู้สึก บันทึกข้อมูลระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจทุก 5 นาที

เมื่อผ่าตัดเสร็จผู้ป่วยได้รับการแก้ฤทธิ์ยาคลายกล้ามเนื้อด้วยนีโอสติกมีน (neostigmine) 2.5 มก. และอะโทรปีน (atropine) 1.2 มก. ผู้ป่วยได้รับการถอดท่อช่วยหายใจและดูแลต่อที่ห้องพักฟื้น บันทึกข้อมูลระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจทุก 5-15 นาที ประเมินคะแนนความง่วงซึม (sedation score) ประเมินความปวดด้วยมาตรวัดความปวดแบบตัวเลข (numerical rating scale: NRS) โดยผู้ป่วยให้คะแนนความปวดด้วยตนเอง (คะแนน 0 คือ ไม่ปวด และ 10 คือ ปวดมากที่สุด) ที่เวลา 5, 15, 30, 45, 60 นาทีนับจากที่ผู้ป่วยถึงห้องพักฟื้น และแบ่งระดับความปวดเป็น 3 กลุ่ม คือ ไม่ปวดถึงปวดเล็กน้อย (0-3 คะแนน) ปวดปานกลาง (4-7 คะแนน) และปวดมากถึงมากที่สุด (8-10 คะแนน)[10] สำหรับผู้ป่วยที่ให้คะแนนความปวดปานกลางและปวดมากถึงมากที่สุดจะได้รับมอร์ฟีน 0.05-0.1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ บันทึกเวลาที่ผู้ป่วยได้รับมอร์ฟีนเป็นครั้งแรกหลังผ่าตัด ปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับในห้องพักฟื้น และระยะเวลาดูแลผู้ป่วยในห้องพักฟื้นก่อนส่งผู้ป่วยกลับหอผู้ป่วย ส่วนที่หอผู้ป่วยหลังผ่าตัดประเมินความปวดด้วยมาตรวัดความปวดแบบตัวเลข ยาแก้ปวดที่ผู้ป่วยได้รับ และอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน อัตราหัวใจเต้นเร็ว อาการออกเหงื่อ อาการคัน เวลาที่ผู้ป่วยเริ่มจิบน้ำได้ เวลาที่ผู้ป่วยเริ่มลุกเดินได้ และทีมวิสัญญีตรวจเยี่ยมผู้ป่วย 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุรหัสบันทึกลงคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มด้วยสถิติ chi-square, independent t และ Mann Whitney U กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

อนึ่ง การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามหนังสือรับรองเลขที่ IRB No. 065/63 ลงวันที่ 26 มีนาคม พ.ศ. 2563

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้อง 45 คนรับทราบข้อมูลและยินยอมเข้าร่วมวิจัย ถูกคัดออกเนื่องจากมีประวัติใช้ยาแก้ปวดกลุ่มมอร์ฟีน 1 คนและแพทย์เปลี่ยนการผ่าตัดเป็นการเปิดหน้าท้อง 1 คน ได้แบ่งผู้ป่วย 43 คนเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม มีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาถูกถอนออกจากการวิจัย 1 คนเนื่องจากมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที จึงเหลือจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษากลุ่มละ 21 คน (รูปที่ 1) ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็นเพศหญิง 11 คน (ร้อยละ 71.4) และ 16 คน (ร้อยละ 76.2) ตามลำดับ (p = 0.726) อายุเฉลี่ย 47.62 ปีและ 47.76 ปีตามลำดับ (p = 0.965) มีความเสี่ยงทางวิสัญญี (ASA-PS) class 2 จำนวน 14 คน (ร้อยละ 66.7) และ 17 คน (ร้อยละ 81) ตามลำดับ (p = 0.292) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1



รูปที่ 1 การคัดผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องทั้งสองกลุ่ม* (n = 42)

ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิก	**จำนวน** (ร้อยละ)/**ค่าเฉลี่ย** ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		p-value
	กลุ่มศึกษา (n = 21)	กลุ่มควบคุม (n = 21)	
เพศ			0.726[a]
หญิง	15 (71.4)	16 (76.2)	
อายุ (ปี)	47.62 ± 10.52	47.76 ± 10.18	0.965[b]
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	(27-63)	(21-61)	
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)[†]	26.54 ± 4.02	27.95 ± 5.31	0.336[b]
ASA-PS Class			0.292[a]
1	7 (33.3)	4 (19.0)	
2	14 (66.7)	17 (80.9)	
โรคประจำตัว			
ความดันโลหิตสูง	5 (23.8)	7 (33.3)	0.495[a]
เบาหวาน	0	4 (19.0)	0.107[a]
อัตราการเต้นของหัวใจต่อนาที[†]	76.14 ± 11.21	73.00 ± 10.01	0.345[b]
Mean arterial pressure (มม.ปรอท)[†]	101.91 ± 15.44	100.76 ± 11.65	0.920[b]
ครีเอตินิน (มก./ดล.)[†]	0.72 ± 0.11	0.77 ± 0.17	0.183[b]

*กลุ่มศึกษาฉีดนีโฟแพม, กลุ่มควบคุมฉีดยาหลอก

[†] ข้อมูลก่อนผ่าตัด

ASA-PS: American Society of Anesthesiology-Physical Status Classification (ความเสี่ยงทางวิสัญญี) Class 1-2: ความเสี่ยงต่ำ

Mean arterial pressure คือ ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่ส่งเลือดไปยังเนื้อเยื่อในระหว่างรอบการบีบตัวของหัวใจ คำนวณได้จากสูตรความดันช่วงล่างในขณะที่หัวใจคลายตัว + 1/3 ความกว้างของความดัน[19]

[a]Chi-square test, [b]Independent t test

หลังผ่าตัดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มประเมินความปวดด้วยมาตรวัดความปวดแบบตัวเลขที่เวลา 5, 15, 30, 45, 60 นาทีไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคะแนนความปวดสูงสุดประมาณ 4 คะแนนที่เวลา 30 นาทีหลังผ่าตัด ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับมอร์ฟีนครั้งแรกประมาณ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ปริมาณยามอร์ฟีนที่ผู้ป่วยได้รับในห้องพักฟื้นและหอผู้ป่วยหลังผ่าตัดทั้งหมดไม่แตกต่างกัน (ประมาณ 6 มก.) อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยแต่ละกลุ่มพบอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 42.9 มีอาการปัสสาวะไม่ออกกลุ่มละ 1 คน ไม่พบ อัตราหัวใจเต้นเร็ว อาการออกเหงื่อ หรือคันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ดูรายละเอียดในตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 คนในกลุ่มศึกษาถูกถอนออกจากงานวิจัยหลังจากเริ่มได้ยานีโฟแพม 20 นาทีเนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจาก 88 เป็น 128 ครั้งต่อนาที แพทย์ได้เพิ่มยาเฟนตานีล 25 มคก. อีก 2 ครั้ง รวมได้ยาเฟนตานีล 50 มคก. แต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่ลดลงจึงหยุดยานีโฟแพมและทำผ่าตัดต่อ ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจของผู้ป่วยลดลงเรื่อย ๆ จนเข้าสู่ภาวะปกติ (72-84 ครั้งต่อนาที) ที่ 1 ชั่วโมง 30 นาทีหลังหยุดยา โดยไม่มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นผิดปกติอีกตลอดการรักษา การติดตามสัญญาณชีพทุก 5 นาทีที่ห้องพักฟื้นพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมได้รับยาแก้ปวดที่ไม่ใช่มอร์ฟีน 4 คน (ร้อยละ 19) และ 10 คน (ร้อยละ 47.8) ตามลำดับ (p = 0.05) (ตามตารางที่ 2) ซึ่งยาที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ คือ ยาพาราเซตามอลชนิดกิน ขนาด 500 มก. โดยผู้ป่วย 4 คนในกลุ่มศึกษาและ 7 คนในกลุ่มควบคุมกินยาแก้ปวดดังกล่าวเพิ่ม 1 ครั้ง และ

ผู้ป่วย 3 คนในกลุ่มควบคุมกินยาเพิ่มทั้งหมด 4 ครั้ง ทั้งนี้ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มปัสสาวะครั้งแรกหลังผ่าตัดในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเท่ากับ 6.91 ± 2.71 ชั่วโมง และ 5.75 ± 1.75 ชั่วโมงตามลำดับ (p = 0.109) และระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเท่ากับ 2.76 ± 0.63 วัน และ 3.10 ± 1.48 วันตามลำดับ (p = 0.347)

ตารางที่ 2 ภาวะหลังผ่าตัดและยาระงับปวดที่ได้รับในผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องทั้งสองกลุ่ม* (n = 42)

ภาวะหลังผ่าตัด/ยาระงับปวดที่ได้รับ	**ค่ามัธยฐาน** (Q1, Q3/**ค่าเฉลี่ย** ± SD)/**จำนวน** (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มศึกษา (n = 21)	**กลุ่มควบคุม** (n = 21)	
ความรุนแรงของอาการปวด (NRS)			
ที่ 5 นาที	2 (0, 8)	4 (0, 7)	0.492[a]
ที่ 15 นาที	3 (0, 6)	3 (0, 6)	0.767[a]
ที่ 30 นาที	4 (2, 7)	3 (1, 6.5)	0.838[a]
ที่ 45 นาที	3 (2, 5)	3 (1, 4.5)	0.420[a]
ที่ 60 นาที	2 (1.5, 3)	3 (2, 3)	0.452[a]
ค่าเฉลี่ยโดยรวม	3 (1.7, 4.8)	3 (1.9, 5.0)	0.743[a]
ปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับ (มิลลิกรัม)			
ที่ห้องพักฟื้น	5 (3, 7)	5 (3, 7)	0.990[a]
ที่หอผู้ป่วย	0 (0, 2.5)	0 (0, 2)	0.988[a]
โดยรวม	6 (3, 9.5)	5 (3, 8)	0.828[a]
ระยะเวลาที่ได้รับมอร์ฟีนครั้งแรกหลังผ่าตัด (นาที)	119.29 ± 35.36	112.63 ± 38.02	0.570[b]
อาการไม่พึงประสงค์หลังผ่าตัด			
คลื่นไส้ อาเจียน	12 (57.1)	12 (57.1)	1.000[c]
ปัสสาวะไม่ออก	1 (4.8)	1 (4.8)	1.000[c]
ได้รับยาระงับปวดชนิดอื่น	4 (19.0)	10 (47.6)	0.05[c]
ระยะเวลาที่ปัสสาวะครั้งแรกหลังผ่าตัด (ชั่วโมง)	6.91 ± 2.71	5.75 ± 1.75	0.109[b]
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน)	2.76 ± 0.63	3.10 ± 1.48	0.347[b]

*กลุ่มศึกษาฉีดนีโฟแพม, กลุ่มควบคุมฉีดยาหลอก

NRS: numerical rating scale โดยผู้ป่วยให้คะแนนความปวดด้วยตนเอง (คะแนน 0 คือ ไม่ปวด และ 10 คือ ปวดมากที่สุด)[10]

[a]Mann Whitney U test, [b]Independent t test, [c]Chi-square test

วิจารณ์

จากผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับนีโฟแพม 20 มก. ทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องผลการประเมินความปวดด้วยมาตรวัดความปวดแบบตัวเลข ปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับหลังผ่าตัด (ทั้งในห้องพักฟื้นและหอผู้ป่วย) อาการไม่พึงประสงค์และระยะเวลานอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยานีโฟแพม ซึ่งการประเมินความปวดหลังผ่าตัดในผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้องพบว่าอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลางในหลายการศึกษา[12,14,16] ปริมาณการใช้มอร์ฟีนของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาในการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอาจเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มใช้มอร์ฟีนปริมาณน้อยมาก (เฉลี่ย 6 มก. ตั้งแต่หลังผ่าตัดถึงจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล) ในขณะที่กลุ่มควบคุมของการศึกษาอื่นใช้มอร์ฟีนเฉลี่ย 30.5-62.6 มก. ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด[12,15-16] และอาจเป็นเหตุผลที่อาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่ม เช่น อาการ

คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งอาจเกิดจากทั้งยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นหรือนีโฟแพมในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกัน ปัจจัยที่ทำให้การระงับปวดหลังผ่าตัดเป็นไปได้ไม่เพียงพอ ได้แก่ ความหลากหลายของผู้ป่วยในเรื่องความต้องการยาและความล่าช้าของการได้รับยา วิธีให้ยาแก้ปวดตามความต้องการ (pro re nata: prn) วิธีบริหารยาระงับปวดโดยผู้ป่วยเป็นผู้ควบคุมการให้ยา (patient controlled analgesia: PCA) อาจช่วยแก้ปัญหาผู้ป่วยได้รับยาน้อยกว่าความต้องการจริง[9] จากการวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วย 2,023 รายจาก 55 การศึกษาพบว่า PCA สามารถระงับปวดได้ดีกว่าและผู้ป่วยพึงพอใจมากกว่า แต่ผู้ป่วยใช้ปริมาณยาระงับปวดกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นมากกว่าและมีอุบัติการณ์ (occurrence) ของอาการคันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบ prn[17] อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ให้ยาแบบ PCA เนื่องจากศัลยแพทย์จะหยุดการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเมื่ออาการผู้ป่วยคงที่และเริ่มจิบน้ำได้ อีกทั้ง PCA เป็นอุปสรรคต่อการลุกหรือขยับตัวและขัดขวางการฟื้นฟูสมรรถภาพการเคลื่อนไหวร่างกายหลังผ่าตัดของผู้ป่วย ทั้งนี้ วิธีบริหารยาแบบ prn อาจเป็นสาเหตุให้ปริมาณมอร์ฟีนที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงแรกของการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาอื่นๆ

อนึ่ง การใช้นีโฟแพม 20 มก. ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดไส้ติ่งโดยบริหารยานาน 30 นาทีพบอัตราชีพจรที่หอผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 20 ครั้งต่อนาทีร้อยละ 20[18] แต่การศึกษานี้บริหารยานาน 1 ชั่วโมงไม่พบผู้ป่วยที่มีอัตราเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 ครั้งต่อนาทีในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ แต่มีผู้ป่วย 1 คน (หญิงอายุ 40 ปี ไม่มีโรคประจำตัวหรือยาที่ใช้ประจำ ผลการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพถ่ายรังสีปอด และคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนการผ่าตัดปกติ) ถูกถอนออกจากการศึกษาหลังจากเริ่มยานีโฟแพม 20 นาทีเนื่องจากมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น 40 ครั้งต่อนาที แม้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงจนเข้าสู่ภาวะปกติได้หลังจากหยุดยาโดยไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม ดังนั้นควรติดตามการเต้นของหัวใจอย่างใกล้ชิดตั้งแต่เริ่มบริหารยานีโฟแพม อย่างไรก็ตามนีโฟแพมอาจมีประโยชน์ในการระงับปวดแบบผสมผสานเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมของการศึกษานี้เกือบร้อยละ 50 ขอยาแก้ปวดชนิดกินเพิ่ม โดยร้อยละ 30 (3 ใน 10 คน) ขอเพิ่ม 4 ครั้งตลอดการรักษา ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มนีโฟแพมที่ขอยาแก้ปวดชนิดกินเพิ่มเพียงร้อยละ 19 โดยทั้งหมดกินยาพาราเซตามอล 500 มก. เพียง 1 ครั้งตลอดการรักษา

การให้นีโฟแพมพบโอกาสเกิดหัวใจเต้นเร็วได้มาก จึงแนะนำให้บริหารยาโดยการเจือจางยา หรือหยดทางหลอดเลือดดำในเวลาที่นานกว่า 30 นาที และการให้นีโฟแพมหลังผ่าตัดต้องรอยาออกฤทธิ์ 15-20 นาที[18] การศึกษานี้จึงบริหารยาโดยการเจือจางและหยดทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมงเพื่อลดอุบัติการณ์ดังกล่าวและให้ยาออกฤทธิ์เต็มที่เมื่อผู้ป่วยผ่าตัดเสร็จ อย่างไรก็ตามการให้ยาในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกอาจบดบังอาการคัน เหงื่อออก หรือภาพหลอน จึงไม่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวในการศึกษานี้ ทั้งนี้ยานีโฟแพมขนาดที่แนะนำใช้ คือ 20 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง การเริ่มให้ยาก่อนผ่าตัดเพื่อหวังผลให้ออกฤทธิ์ระงับปวดก่อนที่เนื้อเยื่อจะได้รับการบาดเจ็บ (preemptive analgesia) อาจทำให้ฤทธิ์ของยาอยู่ได้ไม่นานหลังผ่าตัด ดังนั้นการศึกษาต่อไปหากบริหารยาทุก 6-8 ชั่วโมงอาจจะทำให้ควบคุมความปวดได้ดีกว่าและลดการใช้มอร์ฟีนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงมีอุปสรรคต่อการให้ยาหลังผ่าตัดที่หอผู้ป่วย เนื่องจากต้องให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมงและติดตามอัตราการเต้นของหัวใจตลอดการให้ยาดังกล่าว

นอกจากนั้นในการศึกษานี้พบว่าระดับขีดกั้นของความปวดและความทนต่อความปวดของผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน อาจประเมินโรคเดิมที่มีความปวดในระดับหนึ่งแล้ว ประวัติอาการปวดหรือประวัติผ่าตัดก่อนเข้าร่วมการศึกษา ความยากง่ายของการผ่าตัดผู้ป่วยแต่ละคน การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน และไม่สามารถกำหนดให้ศัลยแพทย์เป็นคนเดียวได้ตลอดการศึกษา รวมทั้งสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วยแต่ละคนที่ส่งผลให้ตอบสนองต่อความเจ็บปวดมากน้อยต่างกัน ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้

ข้อมูลที่นำเสนอนี้สรุปได้ว่าการให้ยานีโฟแพมเพื่อเสริมการระงับปวดในการผ่าตัดถุงน้ำดีผ่านกล้องไม่ได้ลดปริมาณยามอร์ฟีนที่ได้รับในห้องพักฟื้นและ

หอผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน การบริหารยาโดยการเจือจางและหยดทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมงช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดหัวใจเต้นเร็วได้ ควรศึกษาเพิ่มเติมว่าชนิดของยาที่ใช้ระงับปวดควรเป็นอนุพันธ์ฝิ่นชนิดคงฤทธิ์สั้น ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยร่วมด้วย และพัฒนาการบริหารยาระงับปวดแบบผสมผสานเพื่อลดระยะเวลานอนโรงพยาบาลหรือเปลี่ยนการผ่าตัดให้เป็นแบบวันเดียวกลับบ้านได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงณิชา ธีราทร อาจารย์กลุ่มงานอายุรกรรมและทีมเจ้าหน้าที่หน่วยวิจัย โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกสำหรับคำแนะนำในการเขียนโครงร่างวิจัยและการใช้ข้อมูลทางสถิติ ขอขอบคุณอาจารย์วิสัญญีแพทย์ อาจารย์ศัลยแพทย์ ตลอดจนวิสัญญีพยาบาลและพยาบาลประจำตึกผู้ป่วยโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกสำหรับการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. JAMA Surg 2017;152(3):292-8.
2. Tebala GD, Belvedere A, Keane S, Khan AQ, Osman A. Day-case laparoscopic cholecystectomy: analysis of the factors allowing early discharge. Updates Surg 2017;69(4):461-9.
3. Rosero EB, Joshi GP. Hospital readmission after ambulatory laparoscopic cholecystectomy: incidence and predictors. J Surg Res 2017;219:108-15. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.071
4. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GA, et al. Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. BMJ 1992;305(6863):1187-93. doi: 10.1136/bmj.305.6863.1187
5. Hilvering B, Draaisma WA, van der Bilt JDW, Valk RM, Kofman KE, Consten ECJ. Randomized clinical trial of combined preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2011;98(6):784-9.
6. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet (London, England) 2006;367(9522):1618-25.
7. Patel HRH, Linares A, Joseph JV. Robotic and laparoscopic surgery: cost and training. Surg Oncol 2009;18(3):242-6.
8. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 2001;87(1):62-72.
9. Sanansilp V. Postoperative pain management. In: Phakanrattana U, Sanansilp V, Suksompong S, Toomtong P, editors. Textbook of anesthesia. Bangkok, Thailand: Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University; 2013. p.781-808.
10. The Royal College of Anesthesiologists of Thailand, Thai Association for the Study of Pain. Clinical Guidance for Acute Postoperative Pain Management. Bangkok, Thailand: The Royal College of Anesthesiologists of Thailand; 2019.
11. Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold. Anesthesiology 2004;100(1):37-43.

12. Choi SK, Yoon MH, Choi J Il, Kim WM, Heo BH, Park KS, et al. Comparison of effects of intraoperative nefopam and ketamine infusion on managing postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy administered remifentanil. Korean J Anesthesiol 2016;69(5):480-6.
13. Zhao T, Shen Z, Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. Medicine 2018;97(10):e0089. doi: 10.1097/MD.0000000000010089
14. Kim EM, Jeon JH, Chung MH, Choi EM, Baek SH, Jeon PH, et al. The effect of nefopam infusion during laparascopic cholecystectomy on postoperative pain. Intern J Med Sci 2017;14(6):570-7.
15. McLintock TT, Kenny GN, Howie JC, McArdle CS, Lawrie S, Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. Br J Surg 1988;75(8):779-81.
16. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. Anaesthesia 2001;56(6):520-5.
17. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database Sys Rev 2006;18(4):Cd003348. doi: 10.1002/14651858.CD003348.pub2
18. Chompubai P, Chaiboon P, Taecholarn P. Analgesia after administration of one or two dose of nefopam for appendectomy: a randomized controlled trial. Thai J Anesthesiol 2019;45(1):27-33.