

นาลบูฟิน (Nalbuphine): เกสัชวิทยาและการนำไปใช้ทางคลินิก Nalbuphine: Core Facts and Practical Uses

ธีรภัทรา โอภาวัฒน์สิน, พ.บ., อาภาวรรณ เทพสุวรรณ, พ.บ.,
ศศิกานต์ นิมมานรัตน์, พ.บ., พ.ม. (เวชศาสตร์ระงับปวด)
Teerapatra Ophawatansin, M.D., Arpawan Thepsuwan, M.D.,
Sasikaan Nimmaanrat, M.D., MMed (Pain Mgt)

สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

บทคัดย่อ

นาลบูฟิน (nalbuphine) เป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ชนิดสังเคราะห์ที่มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างมีเอกลักษณ์ โดยออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับโอปิออยด์ชนิด kappa (kappa-opioid receptor agonist) และออกฤทธิ์ต้านที่ตัวรับโอปิออยด์ชนิด mu (mu-opioid receptor antagonist) กลไกการออกฤทธิ์ 2 อย่างนี้ทำให้นาลบูฟินออกฤทธิ์บรรเทาปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงที่มักเกิดจากการกระตุ้นตัวรับโอปิออยด์ชนิด mu บทความนี้มีความเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา และการนำไปใช้ทางคลินิก

เมื่อเปรียบเทียบกับมอร์ฟิน นาลบูฟินสามารถระงับปวดได้ในระดับที่ใกล้เคียงกัน แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกดการหายใจ อาการคัน คลื่นไส้และอาเจียนน้อยกว่า นาลบูฟินมีประโยชน์ในการควบคุมอาการปวดก่อน ระหว่าง และหลังการผ่าตัด (perioperative) ช่วยป้องกันและรักษาอาการคันที่เกิดจากโอปิออยด์ รวมถึงการใช้เป็นยาร่วมในการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia) และ neuraxial anesthesia อย่างไรก็ตาม การนำมาใช้ในเด็กและสตรีมีครรภ์ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยที่เพียงพอ นอกจากนี้ ควรใช้นาลบูฟินอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพาโอปิออยด์ (opioid dependence) เนื่องจากนาลบูฟินอาจกระตุ้นให้เกิดอาการถอนยาได้

คำสำคัญ: กระตุ้นตัวรับโอปิออยด์ชนิดแคปปา; การจัดการความปวด; ต้านตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว; นาลบูฟิน; นาลบูฟิน; โอปิออยด์

ABSTRACT

Nalbuphine is a synthetic opioid with a unique mechanism of action, acting as an agonist at kappa-opioid receptors and an antagonist at mu-opioid receptors. This dual activity underpins its ability to provide effective pain relief, while reducing the likelihood of side effects typically associated with mu-opioid receptor stimulation. This review outlines the pharmacological properties, therapeutic uses, effectiveness, safety profile and potential benefits of nalbuphine in various clinical scenarios. Compared to morphine, nalbuphine offers similar levels of analgesia, but with a reduced risk of respiratory depression, itching, nausea and vomiting. It has demonstrated utility in managing perioperative pain, preventing and treating opioid-induced pruritus, and serving as an adjunct in both regional and neuraxial anesthesia. Nevertheless, its application in pediatric, and obstetric settings is debated due to a lack of comprehensive safety data. Additionally, in individuals with opioid dependence, nalbuphine should be used with care, as it may trigger withdrawal symptoms.

Keywords: kappa-opioid agonist; mu-opioid antagonist; nalbuphine; opioids; pain management

บทนำ

นาลบูฟิน (nalbuphine) เป็นยาซึ่งออกฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและต้านที่ตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptor) โดยกระตุ้นที่ kappa opioid receptor และต้านที่ mu opioid receptor และได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 สำหรับการรักษาอาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง¹ โครงสร้างโมเลกุลของนาลบูฟินใกล้เคียงกับ oxymorphone และ naloxone การออกฤทธิ์กระตุ้น (agonist) ของนาลบูฟินต่อ kappa opioid receptor ทำให้เกิดฤทธิ์ระงับปวด โดยมีเพดานการออกฤทธิ์ (ceiling effect) ที่จำกัดทั้งในด้านผลการรักษาและการเกิดผลข้างเคียง เช่น อาการง่วง คื่น และกดการหายใจ นอกจากนี้นาลบูฟินยังออกฤทธิ์ต้าน (antagonist) ที่ mu opioid receptor^{2,3} ทำให้ลดหรือแก้ฤทธิ์การกดการหายใจที่เกิดจากโอปิออยด์ อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์ต้านที่ mu opioid receptor อาจทำให้เกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) ในผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพาโอปิออยด์อยู่ก่อนแล้ว⁴

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

นาลบูฟินออกฤทธิ์ระงับปวดได้อย่างรวดเร็ว โดยปกติความปวดจะเริ่มลดลงภายใน 2-3 นาทีหลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ และภายในเวลาประมาณ 15 นาทีหลังการฉีด

เข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง ฤทธิ์ระงับปวดอยู่ได้นาน 3-6 ชั่วโมง¹ จากการวิเคราะห์ทางเภสัชวิทยาพบว่าความเข้มข้นเฉลี่ยของนาลบูฟินในพลาสมาอยู่ที่ 39 มก./มล. และ 73 มก./มล. ที่เวลา 5 นาทีหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 10 มก. และ 20 มก. ตามลำดับ ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาหลังฉีดเข้ากล้ามเนื้อและใต้ผิวหนังมีความใกล้เคียงกัน โดยความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาหลังจากให้ยาขนาด 10 มก. ทางกล้ามเนื้อและใต้ผิวหนัง มีค่าอยู่ที่ 29 มก./มล. และ 31 มก./มล. ตามลำดับ โดยใช้เวลาประมาณ 30-40 นาทีจึงจะถึงระดับสูงสุด (Tmax) นาลบูฟินมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัด (elimination half-life) อยู่ในช่วง 2.2-2.6 ชั่วโมง และมี systemic bioavailability ในระดับสูง โดยมีค่าประมาณร้อยละ 81 เมื่อให้ยาทางกล้ามเนื้อ และร้อยละ 79 เมื่อให้ยาทางใต้ผิวหนัง⁵

พบว่านาลบูฟินมี bioavailability ต่ำ (ร้อยละ 20) เมื่อบริหารโดยการรับประทาน^{2,6} และนาลบูฟินสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้⁷

การกระจายตัวของยา (distribution)

นาลบูฟินร้อยละ 50 จับกับโปรตีนในพลาสมา^{1,2} ละลายในไขมันได้ดี จึงมีปริมาตรการกระจายตัวของยาสูง

เมตาบอลิซึมและการขจัดยาออกจากร่างกาย (metabolism and elimination)

นาลบูฟินมีเมตาบอลิซึมที่ตับ โดยเปลี่ยนรูปเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive conjugates) และถูกขับออกทางน้ำดี ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระ ขณะที่ประมาณร้อยละ 7 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง^{2,8} เมื่อเปรียบเทียบกับนาลบูฟินกับ methadone และ fentanyl พบว่านาลบูฟินมีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) น้อยกว่า เนื่องจากมีเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 (CYP450) ในระดับที่ต่ำกว่า⁷

การศึกษาของ Wang และคณะ พบว่านาลบูฟินมีเมตาบอลิซึมหลัก 4 ชนิด ซึ่งเกิดจากขบวนการเมตาบอลิซึม 2 แบบ โดยเมตาบอลิซึมหลัก 2 ชนิดแรกเป็นผลจากขบวนการ glucuronidation ระยะที่ II (phase II) ซึ่งถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) ได้เป็น nalbuphine-3-β-D-glucuronide (N3G) ซึ่งพบในปริมาณที่สูงกว่า nalbuphine-6-β-D-glucuronide (N6G) ถึง 10 เท่า ส่วนเมตาบอลิซึมอีก 2 ชนิดเกิดจากขบวนการ hydroxylation ระยะที่ I (phase I) ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ CYP450 ได้เป็น 3'-hydroxynalbuphine (3'-OH NAL) และ 4'-hydroxynalbuphine (4'-OH NAL)⁹

Liang และคณะ ได้ทำการศึกษาในหนูทดลองและพบว่า การให้ N6G ทาง cisterna magna ให้ฤทธิ์ระงับปวดสูงกว่านาลบูฟินประมาณ 2.8-3.5 เท่า ในขณะที่ N3G ไม่มีฤทธิ์ระงับปวดใดๆ¹⁰

นาลบูฟินสามารถผ่านรกได้ ทำให้มี fetomaternal ratio สูงถึง 0.74 นอกจากนี้ ค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 4 ชั่วโมงในทารกแรกเกิดเนื่องจากเอนไซม์ UGT ยังทำงานไม่เต็มที่ และมี shunt ของการไหลของเลือด ทำให้ร้อยละ 60 ของเลือดไหลผ่าน ductus venosus ซึ่งเลือดส่วนนี้จะไม่ไหลผ่านตับ^{2,11}

ในเด็กมีการไหลเวียนของเลือดผ่านตับเพิ่มขึ้น ทำให้การขจัดยาสูงขึ้นและค่าครึ่งชีวิตของยาล้นลง ในเด็กอายุระหว่าง 1.5-8 ปี ค่าครึ่งชีวิตของนาลบูฟินอยู่ที่ประมาณ 1 ชั่วโมง ส่วนเด็กที่มีอายุมากกว่า 8 ปี ค่าครึ่งชีวิตจะอยู่ในช่วง 2-3 ชั่วโมง^{2,12,13}

ในผู้สูงอายุมีการกำจัดยาลดลงเนื่องจากเลือดไหลผ่านตับลดลง โดยผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปีจะมีการไหลเวียนเลือด

ผ่านตับลดลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 40-45 ดังนั้นจึงควรพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ¹³

การทำงานของตับที่ผิดปกติระดับปานกลางถึงรุนแรง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น และเพิ่มปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) ดังนั้นควรพิจารณาการใช้ยาอย่างรอบคอบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ¹⁴

ความเข้มข้นของนาลบูฟินในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 65 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย ทำให้ต้องปรับขนาดยานอกจากนี้ เพียงร้อยละ 1 ของยาถูกกำจัดโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมไม่น่าจะมีการปวดเพิ่มขึ้นหลังการฟอกเลือด¹⁵

เภสัชพลศาสตร์

นาลบูฟินออกฤทธิ์ทั้งกระตุ้นที่ kappa opioid receptor และด้านที่ mu opioid receptor^{2,3} การจับที่ kappa opioid receptor ทำให้เกิดเพดานการออกฤทธิ์ (ceiling effect) ของทั้งผลการระงับปวดและการเกิดผลข้างเคียง เช่น กดการหายใจ ง่วง และคัน¹⁶

เมื่อนาลบูฟินจับกับตัวรับโอปิออยด์ ซึ่งเป็น G protein-coupled receptor จะทำให้ excitation ของเส้นประสาทลดลงเนื่องจากเส้นประสาทเกิด hyperpolarization ซึ่งกลไกที่ทำให้เกิด hyperpolarization มี 3 วิธี ได้แก่ 1) การยับยั้ง adenylyl cyclase ทำให้ความเข้มข้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ลดลง 2) การยับยั้ง voltage-gated calcium channel และ 3) การกระตุ้น inwardly rectifying potassium channel^{3,17}

การจับกับตัวรับโอปิออยด์

นาลบูฟินจับกับ mu opioid receptor ได้ไม่ดีเท่ามอร์ฟิน โดย naloxone สามารถแก้ฤทธิ์ของนาลบูฟินได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{8,19,20}

ในขนาดต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในการระงับปวดนาลบูฟินมีฤทธิ์ต้านฤทธิ์ที่ mu opioid receptor แรงกว่าทั้ง pentazocine และ cyclazocine งานวิจัยในปี ค.ศ. 1982 แสดงหลักฐานว่า การให้นาลบูฟินในขนาด 0.1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำสามารถแก้ฤทธิ์การกดการหายใจที่เกิดจาก oxymorphone หรือ hydromorphone ได้ โดยอาจเสริมฤทธิ์ระงับปวดได้ด้วย^{4,8}

ตารางที่ 1 ชนิดและหน้าที่ของตัวรับโอปิออยด์^{2,3,17,18}

ชนิด	ตำแหน่ง	หน้าที่
Mu receptor (μ , MOR หรือ OP3) Mu1 receptor ($\mu 1$) Mu2 receptor ($\mu 2$)	ก้านสมอง thalamus และ medial thalamus	ระงับปวดผ่าน supraspinal และ spinal pathway euphoria และ serenity effects กดการหายใจ คั่น ง่วง เบื่ออาหาร prolactinemia และเกิดภาวะพึงพา
Kappa receptor (K, KOR หรือ OP2)	limbic, thalamus, hypothalamus ก้านสมอง และไขสันหลัง	ระงับปวดผ่าน spinal pathway กดการหายใจ ง่วง dysphoria และเกิดภาวะพึงพา
Delta receptor (δ , DOR หรือ OP1)	ส่วนใหญ่อยู่ในสมอง	dysphoria และ psychomimetic effect
Sigma (σ)	midbrain และ hypothalamus	dysphoria, psychomimetic effect และ stress-induced depression
Nociceptin (N, OFQ หรือ OP4)	สมอง	ระงับปวด ลดกังวล เพิ่มความอยากอาหาร และ memory dysfunction

DOR=delta opioid receptor; KOR=kappa opioid receptor; MOR=mu opioid receptor; N=nociception; OP=orphanin receptor

ผลต่อระบบการหายใจ

นาลูเฟนมีเพดาน (ceiling effect) ต่อการกดการหายใจ จากการศึกษาเมื่อปี ค.ศ. 1986 ซึ่งเปรียบเทียบผลของมอร์ฟีนและนาลูเฟนในขนาดยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการระดับความรู้สึกแบบทั้งตัว พบว่า การเพิ่มขนาดของมอร์ฟีนทำให้เกิดการกดการหายใจมากขึ้น ผู้ป่วยมีค่าคาร์บอนไดออกไซด์ตอนหายใจออกสุด (end-tidal carbon dioxide, EtCO₂) เพิ่มขึ้น ปริมาตรลมหายใจ (tidal volume) ลดลง และผู้ป่วยบางรายหยุดหายใจ ในทางตรงกันข้าม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับนาลูเฟนมีขีดจำกัดต่อการกดการหายใจโดยคงที่ที่ขนาดยา 25 มก.²¹ Gal และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1982 เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ระงับปวดและระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออกสุด (end-tidal CO₂) ในผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนหรือนาลูเฟนเพื่อลดอาการปวดจาก tourniquet การศึกษานี้แสดงว่านาลูเฟนมีฤทธิ์ระงับปวดและฤทธิ์กดการหายใจที่จำกัดเมื่อใช้ในขนาดที่มากกว่า 0.15 มก./กก. ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนได้ฤทธิ์ระงับปวดและฤทธิ์กดการหายใจที่ขึ้นกับขนาดยา (dose dependence)²²

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาในปี ค.ศ. 1980 ได้เปรียบเทียบผลต่อพลศาสตร์ ของระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamic effects) ระหว่างผู้ป่วยกล่อมเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับนาลูเฟน

หรือมอร์ฟีน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนมีอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดเฉลี่ยลดลงเล็กน้อย ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับนาลูเฟนมีอัตราการเต้นของหัวใจและ cardiac index ลดลง แต่ไม่มีผลต่อความดันเลือดเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้ชี้ว่านาลูเฟนอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยกล่อมเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน โดยลดความต้องการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ อย่างไรก็ตาม ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากมีความเสี่ยงทำให้หัวใจเต้นช้า^{4,8,23}

ผลต่อทางเดินอาหาร

นาลูเฟนลดการทำงานของทางเดินอาหารและยับยั้งการเคลื่อนไหวของลำไส้ผ่านกลไกที่ออกฤทธิ์ต่อ kappa opioid receptor²⁴

ภาวะทนต่อยาและพึ่งพา

ความทนต่อยา (tolerance) และการพึ่งพา (dependence) จากการใช้นาลูเฟนอยู่ในระดับต่ำแม้จะใช้อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน การศึกษาการใช้นาลูเฟนในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากมะเร็งหรือออร์โธปีดิคส์เป็นเวลา 6 เดือน พบว่า มีเพียง 4 รายจากทั้งหมด 186 รายที่เกิดภาวะทนต่อยา อย่างไรก็ตาม การประเมินภาวะทนต่อยาอาจซับซ้อนในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากมะเร็งที่ลุกลาม นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วย 4 รายเกิดอาการขาดยา หลังจากหยุดยา⁴

การใช้ยานาลูฟินในผู้ป่วยที่มีการพึ่งพายากลุ่มโอปิออยด์หรือมีประวัติการใช้โอปิออยด์มาก่อน อาจกระตุ้นให้เกิดอาการขาดโอปิออยด์ (opioid withdrawal symptoms)

ข้อบ่งชี้

ข้อบ่งชี้ของการใช้นาลูฟิน ได้แก่ (1) เพื่อบรรเทาอาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง (2) เพื่อเสริมฤทธิ์ของยาอื่นในการให้ระดับความรู้สึกแบบทั้งตัว (balanced general anesthesia) (3) เพื่อควบคุมอาการปวดก่อนและหลังการผ่าตัด และ (4) เพื่อบรรเทาอาการปวดระหว่างคลอดและหลังคลอด

ขนาดยา

ขนาดของนาลูฟินที่แนะนำสำหรับบรรเทาอาการปวดในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัว 70 กก. คือ 10 มก. โดยสามารถให้ทางหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือได้ผิวหนัง การให้ยาสามารถทำซ้ำได้ทุก 3-6 ชั่วโมง โดยปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามความรุนแรงของอาการปวด โรคร่วม และการใช้ยาระงับปวดตัวอื่นก่อนหน้านี้ ไม่ควรให้ยาเกิน 20 มก. ต่อครั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะพึ่งพายากลุ่มโอปิออยด์ และไม่ควรให้ยาเกิน 160 มก. ต่อวัน มีหลักฐานสนับสนุนว่านาลูฟินมีฤทธิ์ระงับปวดเทียบเท่ากับมอร์ฟีน^{1,2,8,16}

ขนาดของนาลูฟินที่แนะนำสำหรับใช้ในช่วง induction ของการระงับความรู้สึกแบบทั้งตัว คือ ในช่วง 0.3-3 มก./กก. โดยให้ทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลา 10-15 นาที สามารถให้ขนาดเพิ่มเติมอีก 0.25-0.5 มก./กก. ได้ตามความจำเป็น

ในผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพายากลุ่มโอปิออยด์ ควรพิจารณาลดขนาดนาลูฟินที่จะใช้ลงประมาณร้อยละ 25 พร้อมทั้งเฝ้าระวังอาการถอนยาของกลุ่มโอปิออยด์ร่วมด้วย

ควรพิจารณาลดขนาดของนาลูฟินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง เนื่องจากนาลูฟินถูกทำลายโดยตับ และขับออกทางไตและอุจจาระ

การใช้ในเด็ก

ตามเอกสารกำกับยาระบุว่าไม่มีหลักฐานยืนยันถึงความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของการใช้นาลูฟินในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี²⁵ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้นาลูฟินในเด็กหลายการศึกษา การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในปี ค.ศ. 2014 พบว่ามีหลักฐานไม่

เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้นาลูฟินในผู้ป่วยเด็ก²⁶ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในปี ค.ศ. 2020 ซึ่งเปรียบเทียบผลระดับปวดหลังผ่าตัดระหว่างนาลูฟินขนาด 0.1 มก./กก. กับ fentanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กก. ที่ให้ก่อนสิ้นสุดการผ่าตัดต่อมทอนซิลในผู้ป่วยเด็ก พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับนาลูฟินมีความปวดในท้องพักฟื้นน้อยกว่า และควบคุมอาการปวดได้นานกว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ fentanyl²⁷

สำหรับเด็กอายุมากกว่า 1 ปี สามารถให้นาลูฟินในขนาด 0.1-0.2 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือได้ผิวหนัง โดยให้ซ้ำได้ทุก 3-4 ชั่วโมง ขนาดยาที่ให้ต่อครั้งไม่ควรเกิน 20 มก. และขนาดยารวมทั้งหมดใน 1 วันไม่ควรเกิน 160 มก.²

การใช้นาลูฟินในหญิงตั้งครรภ์

นาลูฟินจัดอยู่ในกลุ่มยา pregnancy category B (จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า ยาไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของตัวอ่อนในครรภ์ แต่ไม่มีการศึกษาการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์) นาลูฟินสามารถผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ได้ มีรายงานว่าทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับนาลูฟินระหว่างคลอดอาจมีหัวใจเต้นช้า การหายใจถูกกด หายใจหายใจตัวเขียว และกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งอาจทำให้ระบบประสาทถูกทำลายอย่างถาวรได้ ดังนั้น ทารกกลุ่มนี้ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และให้การรักษาทันท่วงที

นาลูฟินถูกขับออกทางน้ำนมร้อยละ 1 จึงถือว่าปลอดภัยสำหรับการใช้ในหญิงให้นมบุตร แต่อย่างไรก็ตาม ควรใช้นาลูฟินด้วยความระมัดระวังในหญิงให้นมบุตร² โดยเฝ้าระวังทารกแรกคลอดในแง่หลับมากเกินไป รับนมได้น้อย และการกดการหายใจ²⁸

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ง่วง (ร้อยละ 36) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยอื่น ๆ ได้แก่ เหงื่อออก (ร้อยละ 9) คลื่นไส้หรืออาเจียน (ร้อยละ 6) มึนงงหรือเดินเซ (ร้อยละ 5) ปากแห้ง (ร้อยละ 4) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 3)²

ข้อห้ามใช้

ข้อห้ามใช้ของนาลูฟิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ นาลูฟินหรือส่วนประกอบของนาลูฟิน ผู้ป่วยที่มีภาวะกดการ

หายใจ ผู้ป่วยที่กำลังมีอาการหอบหืดหรือเป็นโรคหอบหืดอย่างรุนแรง ผู้ป่วยที่มีหรือสงสัยว่ามีลำไส้อุดตัน²

ข้อควรระวัง

ควรระมัดระวังการใช้ นาลูเฟน ในผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพาโอปิออยด์ (opioid dependence) เนื่องจาก นาลูเฟน ออกฤทธิ์ต้านที่ mu opioid receptor จึงอาจทำให้เกิดอาการถอนยาได้ นอกจากนี้ การหยุดใช้ นาลูเฟน อย่างกะทันหันหลังจากการใช้ อย่างยาวนาน อาจทำให้เกิดอาการถอนยาได้

ควรระมัดระวังการใช้ นาลูเฟน ในผู้ป่วยที่มีอาการระบบประสาทส่วนกลางหรือการหายใจ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง ควรระมัดระวังการใช้ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยเด็ก ตั้งครรภ์ หรือสูงอายุ² เป็นต้น

การใช้ในทางคลินิก

การเปรียบเทียบผลระงับปวดของ นาลูเฟน กับ มอร์ฟีน

จากการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) โดย Zeng และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ นาลูเฟน มีผลการระงับปวดไม่แตกต่างจากมอร์ฟีนอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม นาลูเฟน ทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน คั้น และกดการหายใจ ซึ่งสนับสนุนข้อสรุปที่ว่า นาลูเฟน มีประสิทธิภาพในการระงับปวดใกล้เคียงกับมอร์ฟีน แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า¹⁶

การใช้ นาลูเฟน หลังผ่าตัดในผู้ป่วยนอก

Cao และคณะ ได้ดำเนินการศึกษาในปี ค.ศ. 2022 เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการระงับปวดและความปลอดภัยของ นาลูเฟน ขนาด 0.3 มก./กก. เปรียบเทียบกับ sufentanil ขนาด 0.3 ไมโครกรัม/กก. ภายหลังการผ่าตัดถุงน้ำดีแบบส่องกล้องในผู้ป่วยนอกจำนวน 124 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ นาลูเฟน มีอาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 0.5 และ 2 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด (p-value=0.003 และ 0.001 ตามลำดับ) รวมทั้งมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนน้อยกว่าที่เวลา 0.5, 2 และ 4 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด (p-value=0.015, 0.001 และ 0.032 ตามลำดับ)²⁹ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมโดย Guan และคณะ ในปี ค.ศ. 2020 ซึ่งเปรียบเทียบการให้ นาลูเฟน ขนาด 0.2 มก./กก. กับทรามาดอลขนาด

2 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำสำหรับการระงับปวดหลังผ่าตัดในผู้ป่วยนอก โดยการศึกษา³⁰ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลการระงับปวดและการเกิดผลข้างเคียงที่เวลา 1, 2 และ 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัด³⁰ จะเห็นได้ว่า นาลูเฟน ให้การระงับปวดหลังผ่าตัดที่มีประสิทธิภาพและทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อย

การให้ นาลูเฟน เข้าช่องน้ำไขสันหลัง

การวิเคราะห์ห่อภิณ โดย Yu และคณะ ในปี ค.ศ. 2021 ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 1,633 รายจาก 18 การศึกษาที่ได้รับ นาลูเฟน เข้าช่องน้ำไขสันหลังร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (spinal anesthesia) เปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการวิเคราะห์ห่อภิณ พบว่า นาลูเฟน ให้ระยะเวลาการระงับปวดยาวนานกว่า และมีระยะเวลาในการถดถอยของระดับการชา 2 ระดับ (2-segment regression) ที่นานกว่า ในขณะที่อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากยาหลอก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ ชีพจรช้า คั้น และหนาวสั่น³¹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Ahmed ซึ่งเปรียบเทียบ นาลูเฟน ที่ให้เข้าช่องน้ำไขสันหลังในขนาด 0.8 มก. กับ fentanyl ขนาด 12.5 ไมโครกรัมร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (spinal anesthesia) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ fentanyl ได้ผลการระงับความรู้สึกเร็วกว่า แต่ระยะเวลาของการระงับความรู้สึกสั้นกว่า และมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคันและหนาวสั่นสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ นาลูเฟน³²

มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบขนาดของ นาลูเฟน ที่ให้ทางช่องน้ำไขสันหลังหลายการศึกษา Culebras และคณะ ได้เปรียบเทียบ นาลูเฟน ในขนาด 0.2, 0.8 และ 1.6 มก. กับมอร์ฟีนขนาด 0.2 มก. เมื่อให้ร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (spinal anesthesia) และพบว่า นาลูเฟน ในขนาด 0.8 และ 1.6 มก. มีประสิทธิภาพในการระงับปวดใกล้เคียงกัน แต่การเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นตามขนาดยา ในขณะที่มอร์ฟีนมีการออกฤทธิ์ช้ากว่า ระยะเวลาออกฤทธิ์นานกว่า และเกิดผลข้างเคียงมากกว่า เช่น หนาวสั่นและอาการคัน อย่างไรก็ตาม อุตบัติการณ์ของการเกิดคลื่นไส้ อาเจียน และหัวใจเต้นช้า ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ นาลูเฟน และมอร์ฟีน การศึกษานี้จึงสรุปว่า นาลูเฟน ขนาด 0.8 มก. ที่ให้เข้าช่องน้ำไขสันหลังสามารถระงับปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ามอร์ฟีน³³ Shah และคณะ ได้เปรียบเทียบขนาดของ นาลูเฟน ที่ให้ทางช่องน้ำไขสันหลัง (1.6 และ 2.4 มก.) และพบว่าขนาดที่มากขึ้นไม่ทำให้ผลการระงับปวดดีขึ้น³⁴

การใช้นาลูฟินร่วม (adjunctive) เพื่อการฉีดยา เส้นประสาท (perineural injection)

การวิเคราะห์หัตถิมาโดย Jiang และคณะ ในปี ค.ศ. 2022 ได้ประเมินประสิทธิภาพของการใช้นาลูฟินร่วมกับยาชาในการระงับความรู้สึกแบบ brachial plexus block โดยรวบรวมข้อมูลจาก 19 การศึกษาซึ่งมีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 1,355 ราย ผลการวิเคราะห์พบว่านาลูฟินทำให้ระยะเวลาของการระงับปวดและการสกัดกั้นการส่งสัญญาณในเส้นประสาทรับความรู้สึกยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และทำให้ออกฤทธิ์สกัดกั้นการส่งสัญญาณในเส้นประสาทรับความรู้สึกเร็วขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่ได้รับนาลูฟินมีผลข้างเคียงเกิดขึ้นไม่แตกต่างจากยาหลอก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ ง่วงซึม และคัน อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์หัตถิมานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากมีความแปรปรวนระหว่างการศึกษาในระดับสูง (high heterogeneity)³⁵

การใช้นาลูฟินร่วมกับโอปิออยด์ตัวอื่น

Yeh และคณะ ได้ทำการศึกษาระบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินผลระงับปวดภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทางนรีเวช โดยใช้มอร์ฟินร่วมกับนาลูฟินในอัตราส่วนต่าง ๆ และให้ยาแก่ผู้ป่วยผ่านเครื่องควบคุมการให้ยาด้วยตนเอง (patient-controlled analgesia: PCA) การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ PCA มอร์ฟิน 1 มก./มล. โดยไม่ผสมนาลูฟิน (อัตราส่วนมอร์ฟินต่อนาลูฟินเป็น 1:0) กลุ่มที่ 2 ได้รับ PCA มอร์ฟิน 0.75 มก./มล. ร่วมกับนาลูฟิน 0.25 มก./มล. (อัตราส่วนเป็น 3:1) กลุ่มที่ 3 ได้รับ PCA มอร์ฟิน 0.5 มก./มล. ร่วมกับนาลูฟิน 0.5 มก./มล. (อัตราส่วนเป็น 1:1) กลุ่มที่ 4 ได้รับ PCA มอร์ฟิน 0.25 มก./มล. ร่วมกับนาลูฟิน 0.75 มก./มล. (อัตราส่วนเป็น 1:3) และกลุ่มที่ 5 ได้รับ PCA นาลูฟิน 1 มก./มล. โดยไม่ผสมมอร์ฟิน (อัตราส่วนเป็น 0:1) จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มใช้ PCA ในปริมาณที่ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟินต่อนาลูฟินในอัตราส่วน 3:1 และ 1:3 มีคะแนนความปวดสูงกว่าผู้ที่ได้รับยาทั้งสองในอัตราส่วนเท่ากันหรือได้รับนาลูฟินเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟินเพียงอย่างเดียวมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคันสูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ คณะผู้ทำการศึกษาลงสรุปว่า เมื่อใช้มอร์ฟินร่วมกับนาลูฟินจะได้ผลการระงับปวดแบบ addictive

และลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคัน ซึ่งฤทธิ์ต้านอาการคันนี้เป็นไปตามขนาดของนาลูฟิน (ratio-dependent)³⁶

การรักษาอาการคันที่เกิดจากโอปิออยด์

การทบทวนอย่างเป็นระบบโดย Jannuzzi RG จากการศึกษา 10 ฉบับที่เปรียบเทียบผลของนาลูฟินในการรักษาอาการคันที่เกิดจากโอปิออยด์ พบว่านาลูฟินมีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งสูงกว่ายา diphenhydramine, naloxone และ propofol นอกจากนี้ นาลูฟินยังลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และกดการหายใจ การศึกษานี้แนะนำให้ใช้นาลูฟินทางหลอดเลือดดำในขนาดต่ำ (ประมาณร้อยละ 25-50 ของขนาดที่ใช้ระงับปวด) หรือ 2.5-5 มก. เป็นการรักษาแรก (first-line drug) สำหรับอาการคันที่เกิดจากโอปิออยด์³⁷

การวิเคราะห์หัตถิมาโดย Tubog และคณะ จากการรวบรวมการศึกษาจำนวน 17 การศึกษาในผู้ป่วย 1,052 ราย เกี่ยวกับผลป้องกันการเกิดอาการคันจากการใช้โอปิออยด์เมื่อเปรียบเทียบนาลูฟินกับยาหลอก พบว่านาลูฟินลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคันอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ทำให้การระงับปวดลดลง หรือง่วงมากขึ้น³⁸

นาลูฟินเป็น mixed mu-opioid receptor antagonist และ kappa-opioid receptor agonist ซึ่งการที่นาลูฟินออกฤทธิ์ต้านที่ mu-opioid receptor จึงส่งผลต้านฤทธิ์ของมอร์ฟินที่ทำให้เกิดอาการคันจากการกระตุ้นที่ mu-opioid receptor นอกจากนี้ การกระตุ้นที่ kappa-opioid receptor ยังมีผลต้านอาการคันผ่านทาง spinal modulation³⁹⁻⁴¹

การรักษาอาการหนาวสั่นที่เกิดหลังการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนแบบ spinal anesthesia

Liu และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้นาลูฟิน 0.08 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ กับ ondansetron 8 มก. และยาหลอกในการป้องกันอาการหนาวสั่นหลังการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนแบบ spinal anesthesia ในหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดอย่างเร่งด่วน ผลการศึกษาแสดงว่า นาลูฟินลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ทำให้เกิดอาการวิงเวียนชั่วคราว⁴²

การศึกษาระบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทางเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาอาการหนาวสั่นหลังการระงับความรู้สึกเฉพาะ

ส่วนแบบ spinal anesthesia ระหว่างนาลบูพีน 0.06 มก./กก. และทรามาดอล 1 มก./กก. ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีผลในการรักษาอาการหนาวสั่นได้ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามนาลบูพีนออกฤทธิ์รักษาอาการหนาวสั่นเร็วกว่า และทำให้ช่วงซึมมากกว่า ในขณะที่ทรามาดอลทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนสูงกว่า⁴³

คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของนาลบูพีนแบบกระตุ้นที่ kappa-opioid receptor มีผลต่อการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายผ่านทาง thermoregulatory center ใน hypothalamus โดยนาลบูพีนลด temperature regulation threshold สำหรับการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) และการเกิดอาการหนาวสั่น ทำให้ความรุนแรงของอาการหนาวสั่นลดลง⁴⁴

ผลของนาลบูพีนต่อความดันในทางเดินน้ำดี (biliary tract pressure)

McCammon และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างนาลบูพีน fentanyl และ butorphanol ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี และพบว่า นาลบูพีนลดการไหลของน้ำดีน้อยที่สุด (ร้อยละ 13) ตามมาด้วย butorphanol (ร้อยละ 21) ในขณะที่ fentanyl ลดการไหลของน้ำดีมากที่สุด (ร้อยละ 35) ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการใช้โอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติเป็นทั้ง agonist และ antagonist เช่น นาลบูพีนอาจเป็นข้อได้เปรียบในผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินน้ำดี⁴⁵

สรุป

นาลบูพีนเป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ที่มีประสิทธิภาพและมีอุบัติการณ์ของการกดการหายใจ ช่วงซึมสั้น คลื่นไส้ และอาเจียนต่ำ จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการใช้โอปิออยด์

เอกสารอ้างอิง

- Larsen D, Maani CV. Nalbuphine [homepage on the Internet]. Florida: StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534283/>
- Copenhaver D, Moore PG. Nalbuphine. In: Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM, editors. The essence of analgesia and analgesics. Cambridge: Cambridge University Press; 2010;p.150-3.
- Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Cohen NH, Leslie K, Johnson-Akeju S, editors. Opioids. In: Miller's anesthesia. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2023;p.555-622.
- Schmidt WK, Tam SW, Shatzberger GS, Smith DH Jr, Clark R, Vernier VG. Nalbuphine. Drug Alcohol Depend 1985;14:339-62. doi: 10.1016/0376-8716(85)90066-3.
- Lo MW, Lee FH, Schary WL, Whitney CC Jr. The pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and subcutaneous nalbuphine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:297-301. doi: 10.1007/BF00637566.
- Lo MW, Schary WL, Whitney CC Jr. The disposition and bioavailability of intravenous and oral nalbuphine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1987;27:866-73. doi: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb05581.x.
- Mathai F, Portugal F, Mehta Z, Davis M. Nalbuphine #381. J Palliat Med 2019;22:1471-2. doi: 10.1089/jpm.2019.0482.
- Errick JK, Heel RC. Nalbuphine : a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1983;26:191-211. doi: 10.2165/00003495-198326030-00002.
- Wang HJ, Hsiong CH, Pao LH, Chang WL, Zhang LJ, Lin MJ, et al. New finding of nalbuphine metabolites in men: NMR spectroscopy and UPLC-MS/MS spectrometry assays in a pilot human study. Metabolomics 2014;10:709-18. doi: 10.1007/s11306-013-0605-y
- Liang RJ, Lai YH, Kao YT, Yang TH, Chen YL, Wang HJ. A novel finding of nalbuphine-6-glucuronide, an active opiate metabolite, possessing potent antinociceptive effects: synthesis and biological evaluation. Eur J Med Chem 2019;178:544-51. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.028.
- Nicoll E, Devillier P, Delanoy B, Durand C, Bessard G. Therapeutic monitoring of nalbuphine: transplacental transfer and estimated pharmacokinetics in the neonate. Eur J Clin Pharmacol 1996;49:485-9. doi: 10.1007/BF00195935.
- Bressolle F, Khier S, Rochette A, Kinowski JM, Dadure C, Capdevila X. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children. Br J Anaesth 2011;106:558-65. doi: 10.1093/bja/aer001.
- Jaillon P, Gardin ME, Lecocq B, Richard MO, Meignan S, Blondel Y, et al. Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. Clin Pharmacol Ther 1989;46:226-33. doi: 10.1038/clpt.1989.130.
- Gao XN, Nie XY, Gao JL, Heng TF, Zhang YQ, Hua L, et al. Pharmacokinetic study of nalbuphine in surgical patients undergoing general anesthesia with varying degrees of liver dysfunction. Drug Des Devel Ther 2022;16:2383-93. doi: 10.2147/DDDT.S371596.
- Hawi A, Alcorn H Jr, Berg J, Hines C, Hait H, Sciascia T. Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus. BMC Nephrol 2015;16:47. doi: 10.1186/s12882-015-0043-3.
- Zeng Z, Lu J, Shu C, Chen Y, Guo T, Wu QP, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic

- effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2015;5:10927. doi: 10.1038/srep10927.
17. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD, editors. Analgesic agents. In: Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology. 5th ed. Singapore: McGraw-Hill Education; 2013. p.187–95.
 18. Gibula-Tarlowska E, Kotlinska JH. Crosstalk between opioid and anti-opioid systems: an overview and its possible therapeutic significance. *Biomolecules* 2020;10:1376. doi: 10.3390/biom10101376.
 19. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, Katki AG, Parker RJ, Colatsky T, et al. Uniform assessment and ranking of opioid mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59:385–90. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.12.007.
 20. Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci* 1993;52:389–96. doi: 10.1016/0024-3205(93)90152-s.
 21. Klepper ID, Rosen M, Vickers MD, Mapleson WW. Respiratory function following nalbuphine and morphine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1986;58:625–9. doi: 10.1093/bja/58.6.625.
 22. Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology* 1982;57:367–74. doi: 10.1097/0000542-198211000-00004.
 23. Lee G, Low RI, Amsterdam EA, DeMaria AN, Huber PW, Mason DT. Hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:576–81. doi: 10.1038/clpt.1981.80.
 24. Yan Y, Chen Y, Zhang X. The effect of opioids on gastrointestinal function in the ICU. *Crit Care* 2021;25:370. doi: 10.1186/s13054-021-03793-1.
 25. U.S. Food and Drug Administration. Nubain (nalbuphine hydrochloride) injection, for intramuscular, subcutaneous, or intravenous use: prescribing information [monograph on the Internet]. Silver Spring: FDA; 2019 [cited 2025 May 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/018024s042lbl.pdf
 26. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD009583. doi: 10.1002/14651858.CD009583.pub2.
 27. Chen F, Wang CY, Zhang J, Wang F, Zhang M, Gu H, et al. Comparison of postoperative analgesic effects between nalbuphine and fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Front Pharmacol* 2020;11:597550. doi: 10.3389/fphar.2020.597550.
 28. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, Popon M, Sobel A, Michel J, et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit* 2007;29:815–8. doi: 10.1097/FTD.0b013e31815d0f01.
 29. Cao SJ, Wu WW, Zhang WY, Zhu T. The safety and efficacy of nalbuphine in laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized controlled trial. *Asian J Surg* 2022;45:1561–4. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.03.051.
 30. Guan YJ, Wei L, Liao Q, Fang QW, He N, Han CF, et al. Pain management after ambulatory surgery: a prospective, multicenter, randomized, double-blinded parallel controlled trial comparing nalbuphine and tramadol. *BMC Anesthesiol* 2020;20:204. doi: 10.1186/s12871-020-01125-4.
 31. Yu P, Zhang J, Wang J. Nalbuphine for spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Pain Pract* 2022;22:91–106. doi: 10.1111/papr.13021.
 32. Ahmed FI. Intrathecal nalbuphine versus fentanyl as an adjuvant to bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section: a randomized double-blind study. *Res Opin Anesth Intensive Care* 2019;6:112–8. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6531>.
 33. Culebras X, Gaggero G, Zatloukal J, Kern C, Marti RA. Advantages of intrathecal nalbuphine, compared with intrathecal morphine, after cesarean delivery: an evaluation of postoperative analgesia and adverse effects. *Anesth Analg* 2000;91:601–5. doi: 10.1097/0000539-200009000-00019.
 34. Shah MS, Masoodi T, Hussain SY, Jain D. Nalbuphine as an intrathecal adjuvant to 0.5% hyperbaric bupivacaine in 2 different doses for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blind control study. *Cureus* 2022;14:e25044. doi: 10.7759/cureus.25044.
 35. Jiang J, Cheng X, Zhang D, Zhou C. Efficacy of nalbuphine as a local anesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2022;25:E1339–E1349. PMID: 36608006.
 36. Yeh YC, Lin TF, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *Br J Anaesth* 2008;101:542–8. doi: 10.1093/bja/aen213.
 37. Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clin J Pain* 2016;32:87–93. doi: 10.1097/AJP.0000000000000211.
 38. Tubog TD, Harenberg JL, Buszta K, Hestand JD. Prophylactic nalbuphine to prevent neuraxial opioid-induced pruritus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perianesth Nurs* 2019;34:491–501.e8. doi: 10.1016/j.jopan.2018.06.098.
 39. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003;96:1789–

93. doi: 10.1213/01.ANE.0000066015.21364.7D.
40. Pongraweevan O, Santawata U, Weerasarn L, Manuwong S, Swasti-xuto O. Epidural nalbuphine for post cesarean epidural morphine induced pruritus. J Med Assoc Thai 2009;92:782-6.
41. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K. Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Anesth Analg 2001;93:162-5. doi: 10.1097/00000539-200107000-00032.
42. Liu J, Huang S, Sun S, Sun X, Wang T. Comparison of nalbuphine, ondansetron and placebo for the prevention of shivering after spinal anaesthesia for urgent caesarean delivery: a randomised double-blind controlled clinical trial. Int J Obstet Anesth 2020;42:39-46. doi: 10.1016/j.ijoa.2019.10.002.
43. Nirala D, Prakash J, Ram B, Kumar V, Bhattacharya P, Priye S. Randomized double-blinded comparative study of intravenous nalbuphine and tramadol for the treatment of postspinal anesthesia shivering. Anesth Essays Res 2020;14:510-4. doi: 10.4103/aer.AER_95_20.
44. Sun J, Zheng Z, Li YL, Zou LW, Li GH, Wang XG, et al. Nalbuphine versus dexmedetomidine for treatment of combined spinal-epidural post-anesthetic shivering in pregnant women undergoing cesarean section. J Int Med Res 2019;47:4442-53. doi: 10.1177/0300060519865063.
45. McCammon RL, Stoelting RK, Madura JA. Effects of butorphanol, nalbuphine, and fentanyl on intrabiliary tract dynamics. Anesth Analg 1984;63:139-42.