

ประสิทธิภาพของยาคาบาเพนตินในการป้องกันอาการคันจากยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม

เอกราช บุญเชื้อ พ.บ.*, อรุณีย์ ไชยชมภู พย.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : การระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังร่วมกับการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ช่วยระงับปวดหลังจากการได้รับการผ่าตัดมดลูกแบบผ่านหน้าท้องได้ดีกว่าระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย อาการคันตามร่างกายเป็นผลข้างเคียงที่พบได้มากที่สุด ยาคาบาเพนตินเป็นยารักษาโรคลมชักที่พบว่าสามารถระงับอาการคันจากบางสาเหตุได้ แต่การศึกษาประสิทธิภาพของยาคาบาเพนติน ขนาด 600 และ 1,200 มิลลิกรัม กับการระงับอาการคันในผู้ป่วยที่ได้รับการดมยาสลบร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังได้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน

วัตถุประสงค์ : ศึกษาประสิทธิผลของยาคาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม ในการป้องกันอาการคันจากยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมกับยาชาในการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาคาบาเพนติน ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ 110 ราย, ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม แบบสุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยาคาบาเพนติน (กลุ่มที่ 0) และกลุ่มที่ได้รับยาคาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม ก่อนผ่าตัด 2 ชั่วโมง (กลุ่มที่ 1) โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับยา 0.5 % hyperbaric bupivacaine 3.0-3.8 มิลลิลิตร ร่วมกับยามอร์ฟิน 0.15 มิลลิกรัมทางน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยได้รับประเมินอาการคันที่ 1,2,3,4,6,8,12 และ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยามอร์ฟินทางน้ำไขสันหลัง

ผลการศึกษา : ผู้ป่วย 110 คน ที่ได้รับการวิเคราะห์ข้อมูล กลุ่มละ 55 คน พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาคาบาเพนติน มีอุบัติการณ์คัน 45 คน กลุ่มที่ได้รับยาคาบาเพนตินมีอุบัติการณ์คัน 34 คน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (81.8% vs 61.8%; $p=0.033$) กลุ่มที่ได้รับยาคาบาเพนตินลดคะแนนเฉลี่ยอาการคัน 0.32 คะแนน (95% CI -0.53, -0.12; $p=0.002$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาคาบาเพนติน

สรุปและข้อเสนอแนะ : การได้รับยาคาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคันจากยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ยาคาบาเพนตินเพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม

คำสำคัญ : อาการคัน ยาคาบาเพนติน มอร์ฟินในน้ำไขสันหลัง ระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ผ่าตัดทางนรีเวชกรรม

*กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ : เอกราช บุญเชื้อ E-mail : k.kumoda@gmail.com

วันที่รับเรื่อง : 4 สิงหาคม 2564 วันที่ส่งแก้ไข : 13 ธันวาคม 2564 วันที่ตีพิมพ์ : 31 ธันวาคม 2564

PREOPERATIVE GABAPENTIN PREVENTS INTRATHECAL MORPHINE-INDUCED PRURITUS AFTER GYNECOLOGICAL SURGERY

Aekkarat boonshua M.D.*, Arunee Chaichomphu M.N.S.*

ABSTRACT

BACKGROUND : Spinal anesthesia with intrathecal morphine has a lower postoperative pain score than general anesthesia, in total abdominal hysterectomy. Pruritus is the most common side effect of intrathecal morphine. Gabapentin is an anticonvulsant that has been reported to relieve in some pruritus conditions. Nevertheless, the dose of gabapentin 600 and 1,200 milligrams for relieving pruritus from intrathecal morphine has been irreconcilable.

OBJECTIVE : To evaluate the efficacy of preoperative gabapentin 900 milligrams, compared with control group, to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after gynecological surgery.

METHODS : Prospective randomized control study, 110 patients from gynecology department, Chiangrai Prachanukroh hospital were randomized into 2 groups (Group 0 = control group, Group 1 = gabapentin group). Patients in group1 received 900 milligrams of gabapentin 2 hours before surgery. All patients underwent spinal anesthesia using 3.0-3.8 milliliters of 0.5% hyperbaric bupivacaine, 0.15 mg intrathecal morphine, and evaluated pruritus score at 1,2,3,4,6,8,12,24 hours after administration of intrathecal morphine.

RESULTS : 110 patients completed the trial, 55 in each group. The incidence of pruritus was significantly more frequent in the control group (45 patients) compared with the gabapentin group (34 patient) (81.8% vs 61.8%; $p=0.033$). In the gabapentin group, the average pruritus score was decreased by 0.32 score, compared with the placebo group (95% CI -0.53, -0.12; $p=0.002$).

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS : 900 milligrams of gabapentin, 2 hours before the operation, prevents intrathecal morphine-induced pruritus. In conclusion, we recommend 900 milligrams for preventing the side effects of spinal anesthesia with intrathecal morphine, in patients undergoing gynecological surgery.

KEYWORDS : pruritus, gabapentin, intrathecal morphine, spinal anesthesia, subarachnoid anesthesia, gynecological surgery

*Anesthesiology department, Chiangrai Prachanukroh Hospital

Corresponding Author : Aekkarat boonshua E-mail : k.kumoda@gmail.com

Accepted date : 4 August 2021 Revise date : 13 December 2021 Publish date : 31 December 2021

ความเป็นมา

การผ่าตัดทางนรีเวชกรรมเป็นการผ่าตัดบริเวณเชิงกรานและช่องคลอด เทคนิคที่วิสัญญีแพทย์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยเพื่อระงับความรู้สึกสามารถใช้วิธีการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย (general anesthesia) และการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia) เช่น การระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง (subarachnoid/ spinal anesthesia) เป็นต้น ปี พ.ศ.2562-2564 การผ่าตัดทางนรีเวชกรรมโดยเฉพาะการผ่าตัดมดลูกผ่านหน้าท้องในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ มีจำนวนการผ่าตัด 350 รายต่อปี 230 รายต่อปี และ 215 รายต่อปี ตามลำดับ ซึ่งในอดีตใช้วิธีการระงับความรู้สึกทั่วร่างกายเป็นหลัก ในปัจจุบันด้วยอัตราากำลังผู้ปฏิบัติงานทางวิสัญญีที่เพิ่มมากขึ้น และความรู้ด้านการช่วยสนับสนุนส่งเสริมการฟื้นตัวหลังผ่าตัด (enhanced recovery after surgery; ERAS) เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมีประสิทธิภาพสูงสุด การระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังร่วมกับการใช้ยาในกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) จึงได้ถูกนำมาปรับใช้เป็นวิธีหลักทดแทน เนื่องจากช่วยระงับความปวดหลังจากรับการผ่าตัดมดลูกแบบผ่านหน้าท้องได้ดีกว่าระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย ระยะฟื้นตัวและระยะเวลานอนโรงพยาบาลสั้นลง ยังช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ของโรงพยาบาลด้วย¹ ทั้งนี้ การใช้ยามีอร์ฟินร่วมกับการระงับความรู้สึกผสมทางน้ำไขสันหลังช่วยบรรเทาอาการปวดได้ถึง 18-24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด² ซึ่งอาการคันตามร่างกายเป็นผลข้างเคียงที่พบได้มากที่สุด งานวิจัยในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การคันประมาณร้อยละ 62-94 สำหรับประเทศไทยจากรายงานการเก็บข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราชระหว่างตุลาคม 2553 ถึง เมษายน 2554 พบอุบัติการณ์อาการคัน ร้อยละ 59.4³

โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ได้ทำการศึกษาสำรวจ เพื่อรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์อาการคันในผู้ป่วยที่ได้รับยามีอร์ฟินร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังพบ ร้อยละ 70 (ข้อมูลไม่ได้เผยแพร่) ปัจจุบันมีการศึกษาต่าง ๆ ที่พยายามใช้กลไกทางยาเพื่อระงับอาการคันที่เกิดขึ้น เช่น ยายับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทซีโรโทนิน (serotonin receptor antagonist) เช่น ยาอนดาเซตรอน (ondansetron) ยาระงับความปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) เป็นต้น⁴⁻⁵ ยาgabapentin (gabapentin) มีโครงสร้างเป็น แกมมา-กรดอะมิโนบิวไทริก (γ -aminobutyric acid) ใช้ในรักษาโรคลมชัก (anticonvulsant) และอาการปวดทางระบบประสาท (neuropathic pain) เป็นยาต้านอาการคัน อาศัยการดัดซึมทางลำไส้เล็กซึ่งระยะเวลาในการเกิดความเข้มข้นสูงสุดในเลือดใช้เวลาประมาณ 3-3.2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาขนาด 300 มิลลิกรัม⁶ ประสิทธิภาพในการระงับความปวดทางระบบประสาทยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน ข้อมูลการศึกษาเชื่อว่า ยาgabapentinระงับอาการปวดได้โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาททั้งที่ระดับไขสันหลังและสมอง ยับยั้งกระบวนการของ NMDA receptor ซึ่งเป็นสิ่งที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ hyperalgesia⁷ และออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการของแคลเซียมในระบบประสาท โดยจับกับ $\alpha 2\delta$ subunit of the voltage-dependent calcium ส่งผลให้ลดการทำงานของสารสื่อประสาทที่กระตุ้นอาการปวด เช่น กลูตาเมต (excitatory amino acid; e.g. glutamate) เป็นต้น⁸ การให้ยาgabapentinก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมง สามารถช่วยลดการใช้ยาในกลุ่มโอปิออยด์หลังผ่าตัดได้⁹ การศึกษาประสิทธิภาพในการระงับอาการคันพบว่ายาgabapentinสามารถระงับอาการคันได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก

ภาวะยูเรียคั่งในร่างกาย (uremic pruritus)¹⁰⁻¹¹ อาการคันจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis-induced pruritus)¹² เป็นต้น ประสิทธิภาพของยาgabapentinขนาด 1,200 มิลลิกรัม ชนิดรับประทานในการระงับอาการคันในผู้ป่วยที่ได้รับ ยามอร์ฟินในการระงับปวดทางน้ำไขสันหลังของการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ พบว่า มียาgabapentin สามารถลดอุบัติการณ์ของอาการคันได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹³ ในประเทศไทยทำการศึกษา ประสิทธิภาพของยาgabapentin ขนาด 600 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ พบว่ายาgabapentin 600 มิลลิกรัมไม่มีประสิทธิภาพในการระงับอาการคัน¹⁴ โดยกลไกการระงับอาการคันของgabapentin ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ายาgabapentinระงับการส่ง กระแสประสาทของระบบประสาทส่วนกลางไปที่ศูนย์ ความคุมอาการคันในสมองส่วนทาลามัส (thalamus) และสมองส่วนโซมาโทเซนซอรี (somatosensory cortex)¹⁵ เนื่องจากผลสรุปจากงานวิจัยในอดีต การศึกษาขนาดยาgabapentinและประสิทธิภาพในการ ป้องกันอาการคันในคนไทยไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของ ยาgabapentin 900 มิลลิกรัม รับประทานก่อน การผ่าตัด 2 ชั่วโมง กับการป้องกันอุบัติการณ์ การคันในผู้ป่วยที่ได้รับยามอร์ฟินร่วมกับการระงับ ความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ซึ่งหากยาgabapentin 900 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพน่าจะทำให้ผู้ป่วยได้รับ ผลข้างเคียงจากยามอร์ฟินลดน้อยลง และทำให้การ ดูแลผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักเพื่อต้องการศึกษา ประสิทธิภาพของยาgabapentin 900 มิลลิกรัม รับประทานก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมง ในการป้องกัน

อุบัติการณ์การคันในผู้ป่วยที่ได้รับยามอร์ฟินร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง วัตถุประสงค์รอง คือ ศึกษาระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการคัน คะแนน ความรุนแรงความคัน คะแนนความรุนแรงความปวด การได้รับการรักษาอาการคัน การได้รับการรักษา อาการคลื่นไส้อาเจียน การได้รับการรักษาอาการปวด และความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการอาการคัน และการจัดการอาการปวด

วิธีการศึกษา

การศึกษาเป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า (prospective randomized control study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรมใน โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ในช่วงเดือน พฤษภาคม 2563 ถึง เดือนกรกฎาคม 2564

เกณฑ์ในการเลือกเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรมในเวลาราชการ ผู้ป่วยมีสุขภาพแข็งแรงประเมินตาม ASA Class I-II อายุ 18-65 ปี สามารถสื่อสารภาษาไทย ได้เข้าใจ เลือกระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่อง น้ำไขสันหลัง และยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการให้การระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังที่มีอาการ คันผิวหนังอยู่เดิม ผู้ป่วยที่แพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคหลอดเลือด หัวใจตีบ โรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ที่มีความผิดปกติของเส้นประสาท ผู้ป่วยที่มีอาการ ปวดเรื้อรัง ไข้ยาแก้ปวดต่อเนื่อง และผู้ป่วยที่เป็น โรคอ้วนชนิด morbid obesity

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างคำนวณจากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม จำนวน 21 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อนการผ่าตัด 11 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด 10 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอุบัติการณ์อาการคัน 5 ราย คิด (ร้อยละ 45.5) กลุ่มที่ไม่ได้ยา มีอุบัติการณ์อาการคัน 7 ราย (ร้อยละ 70) คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยกำหนดการทดสอบเป็น one sided ด้วยความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง (significance) ที่ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 80 ได้จำนวนผู้ป่วยอย่างน้อยกลุ่มละ 55 ราย

ขั้นตอนการศึกษา

การคัดเลือกผู้ป่วย และการดำเนินการศึกษา (ภาพที่ 1) โดยผู้ป่วยถูกสุ่มแบบเปิดของปิดฉกเพื่อแบ่งกลุ่มในการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (กลุ่มที่ 0) และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด 900 มิลลิกรัมก่อนผ่าตัด 2 ชั่วโมง (กลุ่มที่ 1) โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการอธิบายข้อมูลการศึกษา ในวันผ่าตัดได้รับแนะนำเกี่ยวกับการจัดทำ วิธีการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังอีกครั้ง และทำความเข้าใจกับผู้ป่วยถึงการประเมินคะแนนความคันและคะแนนความปวดด้วย visual analog scale (VAS)¹⁶⁻¹⁷ ในช่วงเวลาต่าง ๆ และแนะนำให้ผู้ป่วยทราบว่า จะได้รับยาแก้ปวดพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม และผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้ยาพาราเซตามอลร่วมกับยาทดลอง (ยาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม) โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะไม่ทราบชนิดยาของตนเองและผู้ป่วยรายอื่นยาจะถูกจัดมาให้โดยพยาบาลที่ห่อผู้ป่วย ใช้วิธีระบุเวลาสำหรับผู้ป่วยรายแรกของห้องผ่าตัดที่ทราบเวลาแน่นอน กรณีผู้ป่วยรายถัดไปจะใช้วิธีการ

โทรศัพท์แจ้งห่อผู้ป่วยโดยระบุเวลาภายหลังอีกครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประทานยาตามที่กำหนดในช่วงเวลา 2 ชั่วโมงก่อนผ่าตัดอย่างเคร่งครัด

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับสารน้ำชนิด Ringer's Acetate solution 5-10 มิลลิลิตร/น้ำหนัก กิโลกรัมก่อนให้ยาระงับความรู้สึก และได้รับการฉีดยาชาทางน้ำไขสันหลังที่ตำแหน่งช่องกระดูกสันหลังส่วนเอวที่ 3/4 หรือ 4/5 ด้วยยาชา 0.5 % hyperbaric bupivacaine 3.0-3.8 มิลลิลิตร ร่วมกับยามอร์ฟีน 0.15 มิลลิกรัม เมื่อพบว่าระดับการระงับความรู้สึกอยู่ในระดับอกที่ 4-6 สามารถทำผ่าตัดได้ ระหว่างผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับยา Midazolam 0.05 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม ร่วมกับยา Propofol 30 มิลลิกรัม เพื่อลดความกังวลของผู้ป่วย ร่วมกับการเฝ้าระวังและติดตามระดับความรู้สึกตัวอย่างต่อเนื่องโดยประเมิน Ramsay sedation scale ได้รับยา Ondansetron 0.1 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัมเพื่อป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียน และได้รับการอบอุ่นร่างกายด้วยเครื่องเป่าลมร้อน (force air warmer) ตลอดการผ่าตัด

หลังผ่าตัดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการติดตามโดยวิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล และพยาบาลประจำห่อผู้ป่วย และบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คะแนนอาการคันหลังผ่าตัด โดยใช้ Visual analog scale (VAS) ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยามอร์ฟีนทางน้ำไขสันหลัง คะแนนความปวดหลังการผ่าตัดโดยใช้ Visual analog scale (VAS) ที่ 0, 2, 4, 6, 12 และ 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยามอร์ฟีนทางน้ำไขสันหลัง เวลาเริ่มต้นของอาการคัน (onset of pruritus) จำนวนการให้ยาระงับอาการคัน การได้รับการรักษาอาการคันได้สำเร็จ การได้รับการรักษาอาการปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการอาการคัน และการจัดการอาการปวด

หมายเหตุ: ผู้ป่วย แพทย์ผู้ผ่าตัด พยาบาลประจำหอผู้ป่วย และวิสัญญีพยาบาล จะไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในการศึกษากลุ่มไหน โดยหากมีระดับความคันมากกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน ผู้ป่วยจะได้รับยา Chlorpheniramine 10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ และหากมีคะแนนความปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน ได้รับยา Ketorolac 30 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาคือจะถูกรวบรวมข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ Body mass index (BMI) ระยะเวลาในการผ่าตัด ปริมาณเลือดที่สูญเสียระหว่างการผ่าตัด การประเมินความเสี่ยงในการผ่าตัด และการให้ยาระงับความรู้สึก โดยพิจารณาตามแนวทางของ American Society of Anesthesiologists (ASA classification) การวินิจฉัยโรคร่วม (comorbidity) ชนิดโรคประจำตัว (underlying disease) การวินิจฉัยทางนรีเวชกรรมที่เป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด (diagnosis) ชนิดการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม (operation) ขนาดยาชาที่ใช้ ระดับการระงับความรู้สึกก่อนทำการผ่าตัด และข้อมูลที่บันทึกหลังการผ่าตัด ได้แก่ คะแนนอาการคัน คะแนนความปวด ระยะเวลาเริ่มเกิดอาการคัน จำนวนการให้ยาระงับอาการคัน การได้รับการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน การได้รับการรักษาอาการปวด และความพึงพอใจของผู้ป่วย

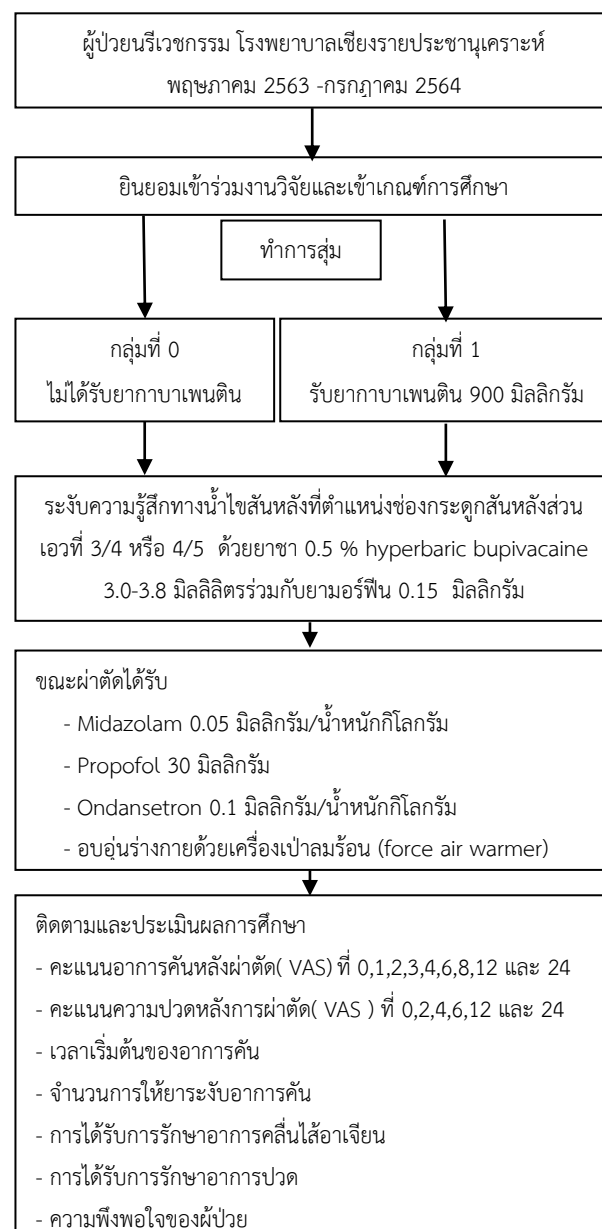
การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยสถิติพรรณนา ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ chi-squares test และ fisher's exact test ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการกระจายตัวแบบปกติวิเคราะห์ด้วย independent t-test ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการกระจาย

ตัวแบบไม่ปกติวิเคราะห์ด้วย rank sum test และวิเคราะห์พหุหลายระดับด้วย multiple regression for repeated measurement และนำเสนอด้วย Kaplan Meier กราฟ

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย ในมนุษย์

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ เลขที่ EC CRH 019/63 In



ภาพที่ 1 การดำเนินการศึกษา

ผลการศึกษา

งานวิจัยเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2563 ถึง เดือนกรกฎาคม 2564 มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด จำนวน 110 ราย เป็นกลุ่มที่ 0 คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยาบาเพนติน จำนวน 55 ราย และกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับยาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม ก่อนผ่าตัด 2 ชั่วโมง จำนวน 55 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่ถูกตัดออกจากกลุ่มการวิจัย พบว่าข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อายุ Body mass index (BMI) ระยะเวลาในการผ่าตัด ปริมาณเลือดที่สูญเสียระหว่างการผ่าตัด การประเมินความเสี่ยงในการผ่าตัด และการให้ยาระงับความรู้สึก โดยพิจารณาตามแนวทางของ American Society of Anesthesiologists (ASA classification) การวินิจฉัยโรคร่วม (comorbidity) ชนิดโรคประจำตัว (underlying disease)

การวินิจฉัยทางนรีเวชกรรม ที่เป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด (diagnosis) ชนิดการผ่าตัดทางนรีเวชกรรม (operation) ขนาดยาที่ใช้ระดับการระงับความรู้สึกก่อนทำการผ่าตัด ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 1) เมื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังผ่าตัดและความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการอาการปวดและการจัดการอาการคลื่นไส้อาเจียน พบว่า กลุ่มที่ 1 (กลุ่มได้รับยาบาเพนติน) เกิดอุบัติการณ์อาการคลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่ากลุ่มที่ 0 (กลุ่มที่ไม่ได้รับยาบาเพนติน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61.8% vs 81.8%; $p=0.033$) ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนไม่ต่างกัน (3.9 ± 2.4 vs 4.1 ± 4.0 ; $p=0.481$) จำนวนการได้รับยารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนกับการได้รับยารักษาอาการปวดไม่ต่างกัน ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจต่อการจัดการอาการปวดและอาการคลื่นไส้อาเจียนไม่ต่างกัน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้รับยาบาเพนติน (กลุ่มที่ 0) และกลุ่มที่ได้รับยาบาเพนติน (กลุ่มที่ 1)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ 1 (n=55)		กลุ่มที่ 0 (n=55)		p-value
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD	44.0	± 7.5	45.5	± 7.4	0.212*
BMI (Kg. /m ²) mean $\pm$ SD	24.5	± 3.3	24.7	± 3.8	0.763
ระยะเวลาในการผ่าตัด (นาที) mean $\pm$ SD	86.1	± 34.7	77.6	± 36.0	0.164*
ปริมาณเลือดที่สูญเสียระหว่างการผ่าตัด (ml) mean $\pm$ SD	173.6	± 132.3	181.5	± 154.4	0.978*
	n	%	n	%	
ASA Class					0.564
1	33	60.0	29	52.7	
2	22	40.0	26	47.3	
Comorbidity					0.564
No	33	60.0	29	52.7	
Yes	22	40.0	26	47.3	

ตารางที่ 1 (ต่อ)

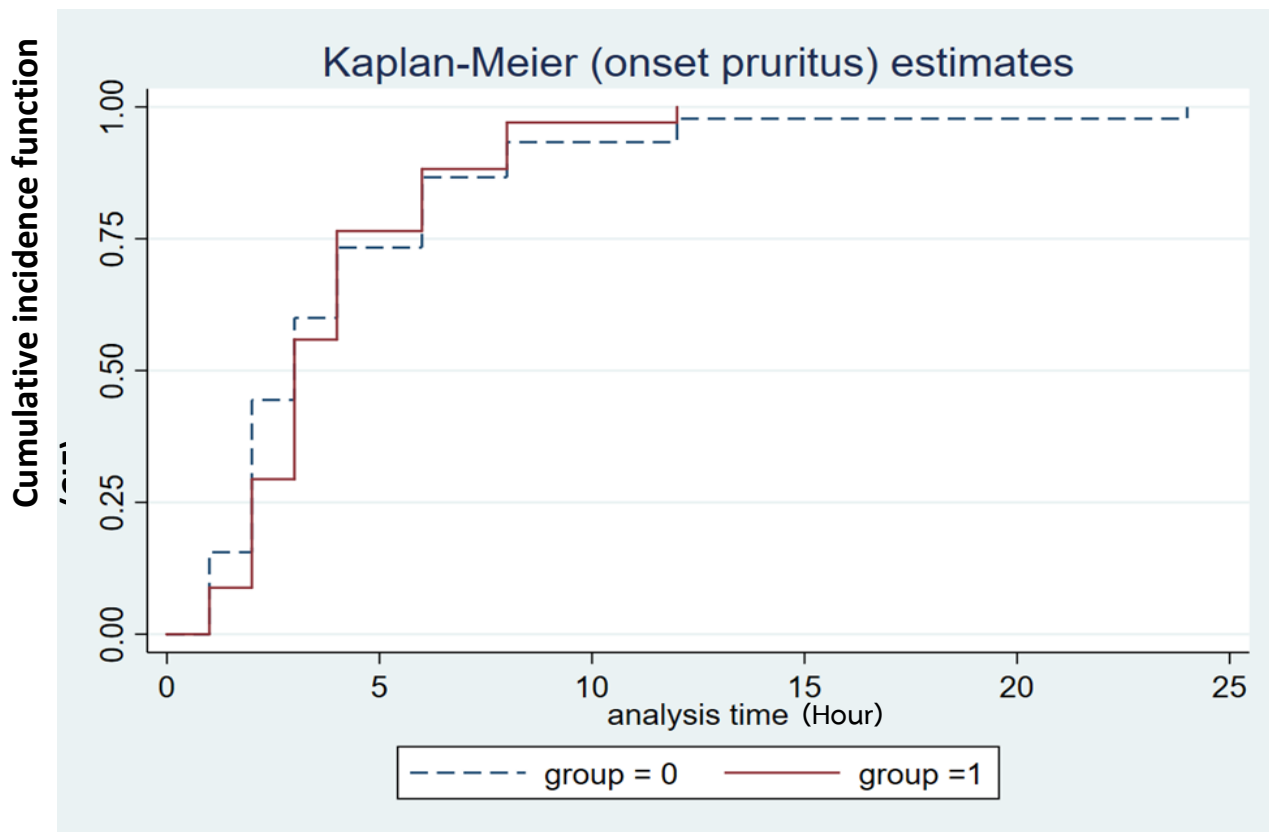
ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ 1 (n=55)		กลุ่มที่ 0 (n=55)		p-value
	n	%	n	%	
Underlying disease					
HT	9	16.4	13	23.6	0.475
DM	1	1.8	5	9.1	0.206
Other	16	29.1	11	20.0	0.376
Diagnosis					0.387
myoma uteri	26	47.3	26	47.3	
adenomyosis	7	12.7	8	14.5	
Ovarian cyst/mass	7	12.7	11	20.0	
CA cervix	13	23.6	6	10.9	
Other	2	3.6	4	7.3	
Operation					0.589
Total abdominal hysterectomy	46	83.6	49	89.1	
Sapling oophorectomy	4	7.3	4	7.3	
others	5	9.1	2	3.6	
ขนาดยาที่ใช้ (mg/เมตร) mean±SD	2.3	±0.1	2.3	±0.1	0.061
ระดับการระงับความรู้สึก					0.133
T 4	44	80.0	36	65.4	
T 6	11	20.0	19	34.6	

*rank sum test

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ และความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการอาการปวดและการจัดการอาการคัน

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่มที่ 1 (n=55)		กลุ่มที่ 0 (n=55)		p-value
	Yes/No		Yes/No		
	n	%	n	%	
Pruritus	34/21	61.8/38.2	45/10	81.8/18.2	0.033
Rescue pruritus	9/46	16.4/83.6	12/43	21.8/78.2	0.628
Rescue N/V	16/39	29.1/70.9	24/31	43.6/56.4	0.165
Rescue pain	23/32	41.8/58.2	20/35	36.4/63.6	0.696
Onset pruritus (hr) (mean±SD)	3.9	±2.4	4.1	±4.0	0.481*
Satisfaction of pain management (mean±SD)	9.1	±1.3	8.8	±1.4	0.321
Satisfaction of pruritus management (mean±SD)	9.0	±1.5	8.5	±1.9	0.116

เมื่อเปรียบเทียบเวลาที่เริ่มเกิดอาการคันหลังผ่าตัดของกลุ่มที่ 1 (กลุ่มได้รับยา gabapentin) และกลุ่มที่ 0 (กลุ่มที่ไม่ได้รับยา gabapentin) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 Kaplan-Meier curve เปรียบเทียบเวลาที่เริ่มเกิดอาการคันหลังผ่าตัดของกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 0

เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความคัน และคะแนนความปวดใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยารักษาทางน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา gabapentin (กลุ่มที่ 1) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา gabapentin (กลุ่มที่ 0) พบว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนนความคัน ณ ชั่วโมงที่ 2 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 น้อยกว่ากลุ่มที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.44 ± 1.10 vs 1.02 ± 1.56 ; $p=0.023$)

ส่วนในชั่วโมงอื่นๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนคะแนนความปวด พบว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนนความปวด ณ ชั่วโมงที่ 4 เท่านั้น ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีคะแนนเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ 0 (1.58 ± 1.52 vs 2.16 ± 1.62 ; $p=0.047$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 คะแนนความคัน และคะแนนความปวด ชั่วโมงที่ 0-24

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่มที่ 1 (n=55)		กลุ่มที่ 0 (n=55)		p-value
	mean	(±SD)	mean	(±SD)	
คะแนนความคัน					
ชั่วโมงที่ 0	0	0	0	0	
ชั่วโมงที่ 1	0.16	±0.76	0.29	±0.94	0.302*
ชั่วโมงที่ 2	0.44	±1.10	1.02	±1.56	0.023*
ชั่วโมงที่ 3	0.78	±1.38	1.31	±1.78	0.081*
ชั่วโมงที่ 4	1.29	±1.86	1.49	±2.12	0.640*
ชั่วโมงที่ 6	1.40	±1.81	1.58	±1.94	0.586*
ชั่วโมงที่ 8	1.29	±1.76	1.44	±1.70	0.501*
ชั่วโมงที่ 12	1.04	±1.60	1.60	±2.00	0.154*
ชั่วโมงที่ 24	1.02	±1.52	1.60	±2.08	0.112*
คะแนนความปวด					
ชั่วโมงที่ 0	0.11	±0.81	0.11	±0.81	1.000*
ชั่วโมงที่ 2	0.36	±1.01	0.65	±1.31	0.154*
ชั่วโมงที่ 4	1.58	±1.52	2.16	±1.62	0.047*
ชั่วโมงที่ 6	2.51	±1.73	2.71	±1.45	0.290*
ชั่วโมงที่ 12	2.80	±1.52	3.11	±1.75	0.430*
ชั่วโมงที่ 24	2.83	±1.57	2.94	±1.51	0.362*

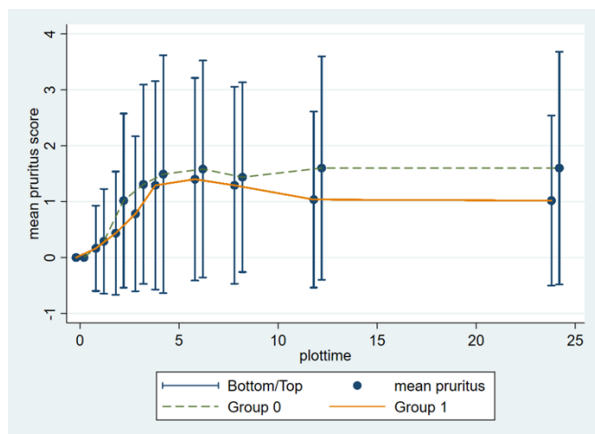
*rank sum test

เมื่อวิเคราะห์พหุหลายระดับด้วย multiple regression for repeated measurement พบว่า การได้รับยาากาบาเพนตินของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ช่วยลดคะแนนความคันเฉลี่ยและคะแนนความปวดเฉลี่ยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ

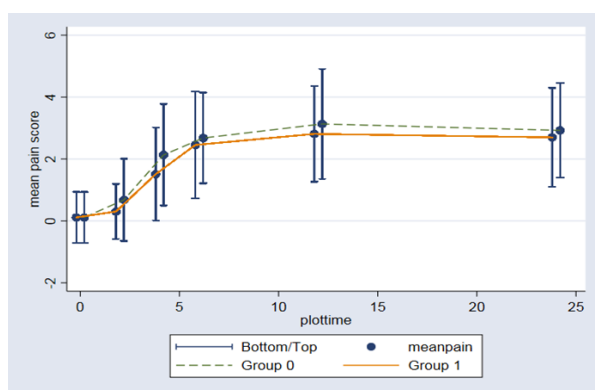
กลุ่มที่ 0 (ตารางที่ 4) จากกราฟ Kaplan Meier ที่วิเคราะห์ได้ พบว่า สามารถช่วยลดคะแนนความคัน 0.32 คะแนน (95% CI -0.53, -0.12; p=0.002) (ภาพที่ 3) และลดคะแนนความปวด 0.27 คะแนน (95% CI -0.51, -0.02; p=0.031) (ภาพที่ 4)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบคะแนนความคันเฉลี่ย และคะแนนความปวดเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 0

สิ่งที่ศึกษา	coefficient	95% Confidence Interval	p-value
คะแนนความคัน	-0.32	-0.53, -0.12	0.002
คะแนนความปวด	-0.27	-0.51, -0.02	0.031



ภาพที่ 3 ค่าเฉลี่ยคะแนนความคันหลังผ่าตัดชั่วโมงที่ 0-24



ภาพที่ 4 ค่าเฉลี่ยคะแนนความปวด ชั่วโมงที่ 0-24 หลังผ่าตัด

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ยาบาเพนติน 900 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการป้องกันอุบัติการณ์การคันที่เกิดจากยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมในการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ลดความรุนแรงของความคัน ณ ชั่วโมงที่ 2 ลดความรุนแรงของคะแนนความปวด ณ ชั่วโมงที่ 4 หลังได้รับยามอร์ฟินทางน้ำไขสันหลัง สามารถลดคะแนนเฉลี่ยความคัน 0.32 คะแนน (95% CI -0.53, -0.12; $p=0.002$) และยังสามารถลดคะแนนเฉลี่ยความปวด 0.27 คะแนน (95% CI -0.51, -0.02; $p=0.031$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาบาเพนติน

ทำนองเดียวกันจากการศึกษายาบาเพนตินขนาด 1,200 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาในการป้องกันอุบัติการณ์การคันของผู้ป่วย

ผ่าตัดกระดูก พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเกิดอุบัติการณ์การคันน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (47.5%, 77.5%; $p=0.01$) และลดความรุนแรงของอาการคันได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาในชั่วโมงที่ 3 และชั่วโมงที่ 6 หลังได้รับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง¹³ ในประชากรไทยมีการศึกษาลดขนาดยาบาเพนตินเท่ากับ 600 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่า อุบัติการณ์การคันของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าความรุนแรงของอาการคันที่ชั่วโมงที่ 4 หลังได้รับการระงับความรู้สึกน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ ดังนั้นจากงานวิจัยทั้ง 3 ฉบับนี้ อาจสรุปได้ว่ายาบาเพนตินขนาด 900 มิลลิกรัม ถึง 1,200 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพป้องกันอุบัติการณ์การคันได้ ประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของความคันจากทั้ง 3 งานวิจัยที่พบ ณ ชั่วโมงที่ 2 ถึง 6 ชั่วโมงหลังระงับความรู้สึก หรือ 4 ถึง 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยาบาเพนติน อาจเกี่ยวข้องกับระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาของร่างกาย ซึ่งจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาบาเพนตินพบว่า ยามีค่า elimination half-life อยู่ที่ 4.8 ถึง 8.7 ชั่วโมง^{6,19} การศึกษานี้พบค่าเฉลี่ยของคะแนนอาการคัน ณ ชั่วโมงที่ 2 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 0 และกลุ่มที่ 1 เป็น 1.02 ± 1.56 และ 0.44 ± 1.10 ตามลำดับ ($p=0.023$) และพบค่าเฉลี่ยคะแนนความปวด ณ ชั่วโมงที่ 4 เป็น 2.16 ± 1.62 และ 1.58 ± 1.52 ตามลำดับ ($p=0.047$) แต่จากการศึกษาค่า minimal clinically important difference (MCID) ของอาการคันที่มีผลทางคลินิกจาก Visual analog scale (VAS) คือ 2.8-3 คะแนน (28-33 มิลลิเมตร)¹⁷ และ MCID ของอาการปวดหลังการผ่าตัดที่มีผลทางคลินิกจาก Visual analog scale (VAS) คือ 1 คะแนน (10 มิลลิเมตร)¹⁸

ดังนั้น ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการคันและความปวดหลังผ่าตัดที่แตกต่างกันทางสถิติ อาจไม่นัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจาก effect size ที่ได้นั้นมีค่าน้อยกว่า MCDI สำหรับกลไกการระงับอาการคันของgabapentinยังไม่ทราบแน่ชัด ยาgabapentinระงับการส่งกระแสประสาทของระบบประสาทส่วนกลางไปที่ศูนย์ความคุมอาการคันในสมองส่วนทาลามัส (thalamus) และสมองส่วนโซมาโทเซนซอรี (somatosensory cortex) กลไกของระบบประสาทรับรู้ความรู้สึกปวดและคันมีความเกี่ยวข้องกัน อาการคันถูกยับยั้งด้วยความเจ็บปวด เช่น การเกาหรืออุบะบริเวณที่คันช่วยบรรเทาอาการคันได้ และความคันถูกกระตุ้นได้ด้วยฤทธิ์การระงับปวดของยาโอปิออยด์ เชื่อว่าหลักการ antagonistic interaction ของระบบประสาทส่วนกลางในการยับยั้ง mu-opioid receptor นั้นจะช่วยระงับอาการคันได้ ซึ่งกระบวนการปวดและคันมีลักษณะเหมือนกันที่เป็น central sensitization ดังนั้น จึงเชื่อว่ายาgabapentinซึ่งออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางจะช่วยลดอาการคันได้¹⁵

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก คือ ในการศึกษาไม่ได้มีการใช้ยาหลอก (placebo) อาจทำให้เกิดอคติต่อผลการศึกษได้ ประการที่สอง คือ การศึกษาเป็นการศึกษาผลข้างเคียงของยามอร์ฟินขนาด 0.15 มิลลิกรัมเท่านั้น ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยามอร์ฟินขนาดต่างๆ เช่น 0.05, 0.1, 0.15, 0.2 มิลลิกรัม อาจใช้เป็นแนวทางการศึกษาในอนาคตเพื่อศึกษาหลากหลายกลุ่มการศึกษามากขึ้น ประการที่สาม คือ เนื่องจากอาการคันเป็นความรู้สึกที่เกิดจากการรับรู้บุคคลแต่ละคนที่ไม่มีความวัดค่าได้แน่ชัด การใช้ระบบคะแนนในงานวิจัยนี้ได้ นำ Visual analog scale (VAS) มาปรับใช้¹⁶⁻¹⁷ ซึ่งอาจจะทำให้ผลการศึกษา

มีความคลาดเคลื่อนได้ อีกทั้งการศึกษานี้ทำการศึกษาในสถาบันเพียงแห่งเดียว หากมีความร่วมมือของหลายสถาบัน (multicenter study) ด้วยจำนวนกลุ่มทดลองที่เพิ่มขึ้นและความอคติที่ลดลงจะทำให้ผลการศึกษางานวิจัยมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ผลข้างเคียงของยาgabapentinที่พบจากการศึกษาในอดีต คือ อาการง่วงนอน (somnolence) ร้อยละ 20 เวียนศีรษะ (dizziness) ร้อยละ 18 เดินเซ (ataxia) ร้อยละ 13 อ่อนเพลีย (fatigue) ร้อยละ 11²⁰ หรือภาวะปัสสาวะไม่ออก (urinary Retention)¹⁴ ไม่สามารถประเมินได้จากการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายได้รับการให้ยาคลายวิตกกังวลในการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง และผู้ป่วยได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะร่วมด้วย อย่างไรก็ตามผลการศึกษางานวิจัยนี้ จะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทางนรีเวชกรรมซึ่งได้รับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลังร่วมกับยามอร์ฟิน เพื่อช่วยให้การดูแลผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและได้รับความพึงพอใจสูงสุด

ข้อเสนอแนะ

การได้รับยาgabapentin 900 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัดมีประสิทธิภาพการป้องกันอุบัติการณ์อาการคันจากยามอร์ฟินที่ใช้ร่วมการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ยาgabapentin 900 มิลลิกรัม เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยามอร์ฟิน ขนาดยา 0.15 มิลลิกรัม ที่ใช้ร่วมกับการระงับความรู้สึกทางน้ำไขสันหลัง ทั้งนี้ อาจทำงานวิจัยในลักษณะหลายสถาบัน (multicenter study) เพิ่มเติม เพื่อยืนยันผลการศึกษาดังข้างต้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมมานนท์
รศ.(พิเศษ) พญ.วิรินารี คำพิทักษ์ ที่ช่วยวิเคราะห์ทาง
สถิติและดำเนินงานวิจัย วิสัญญีพยาบาล พยาบาล
ประจำหอผู้ป่วยตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกระดับชั้น ที่มี
ส่วนช่วยให้การศึกษาสำเร็จลุล่วงด้วยดี

REFERENCES

1. Borendal Wodlin N, Nilsson L, Carlsson P, Kjølhed P. Cost-effectiveness of general anesthesia vs spinal anesthesia in fast-track abdominal benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4): 326.e1-7.
2. Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, Vretzakis GI, Simopoulos CE, Dimitriou VK. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1516-20.
3. Chinachoti T, Nilrat P, Samarnpiboonphol P. Nausea, vomiting and pruritus induced by intrathecal morphine. *J Med Assoc Thailand.* 2013;96(5):589-94.
4. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg.* 2005;101(5 Suppl):S30-43.
5. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus, a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(6):346-57.
6. Vollmer KO, Anhut H, Thomann P, Wagner F, Jahncken D. Pharmacokinetic model and absolute bioavailability of the new anticonvulsant gabapentin. *Advances in Epileptology.* 1989;17:209-11.
7. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, Yaksh TL. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on substance-P induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology.* 1998;88(1):196-205.
8. Fink K, Meder W, Dooley DJ, Göthert M. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br J Pharmacol.* 2000;130(14):900-6.
9. Clarke HA, Katz J, McCartney CJ, Stratford P, Kennedy D, Pagé MG, et al. Perioperative gabapentin reduces 24 h opioid consumption and improves in-hospital rehabilitation but not post-discharge outcomes after total knee arthroplasty with peripheral nerve block. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):855-64.
10. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch, an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol. J Nephrol.* 2005;18(1):86-91.
11. Manenti L, Vaglio A. Gabapentin for uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1278-9.

12. Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1998;9(3):551-9.
13. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, T sung YC, Chang FL. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1868-72.
14. Chiravanich W, Oofuvong M, Kovitwanawong N. Single dose of gabapentin for prophylaxis intrathecal morphine-induced pruritus in orthopedic surgery. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(2):186-90.
15. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):535-47.
16. Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(3): 222-6.
17. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Međrek K, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. Itch assessment with visual analogue scale and numerical rating scale, determination of minimal clinically important difference in chronic itch. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):978-80.
18. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale, the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth.* 2017; 118:424–9.
19. Bartoszyk GD, Meyerson N, Reimann W, Satzinger G, Von Hodenberg G. Gabapentin. In: BS Meldrum, BJ Porter, editors. *New Anticonvulsant Drugs.* London: John Libbey;1986. p.147-63.
20. Ramsay RE. Gabapentin toxicity. In: Levy, RH, Mattson, RH, Meldrum, BS, editors. *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. New York: Raven Press; 1995.p.857-60.