นิพนธ์ต้นฉบับ

อุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยาในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตภายหลังการใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์และยานอนหลับกลุ่มเบนโซไดอะซีปีนของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

กมลวรรณ พ่อค้า ภ.ม., ธัญลัก ศรีสำรวล พย.บ.
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Incidence of Withdrawal Symptoms in Pediatric Intensive Care Units after Using the Guidelines for Prevention and Treatment of Withdrawal from Opioid Analgesics and Benzodiazepine Sedatives of the Queen Sirikit National Institute of Child Health (QSNICH)

Kamolwan Porka, M.Pharm., Tanyaluck Srisumrual, B.N.S.
Queen Sirikit National Institute of Child Health, Ratchawithi Rd., Thung Phaya thai, Ratchathewi, Bangkok, 10400, Thailand
Corresponding Author: Kamolwan Porka (E-mail: etoposide24@hotmail.com)
(Received: 30 July, 2024; Revised: 16 October, 2024; Accepted: 23 January, 2025)

Abstract

Background: Opioid drugs in combination with benzodiazepines are widely used in pediatric intensive care units (PICUs). These medications are prescribed to reduce pain from illness and medical procedures and to assist patients in breathing with a ventilator. Most patients receive these drugs through continuous intravenous infusion for an extended period. Abrupt discontinuation or rapid dose reduction may lead to withdrawal symptoms. Queen Sirikit National Institute of Child Health has developed guidelines for the prevention and treatment of withdrawal from opioid analgesics and benzodiazepine sedatives to be used in the PICU. It also uses the Withdrawal Assessment Tool Version 1 (WAT-1) to assess opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms. **Objectives:** To determine the incidence of opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms, as well as the cumulative dose and average duration of fentanyl or morphine administration in combination with midazolam among patients experiencing drug withdrawal. **Methods:** This descriptive study was conducted by collecting data from pediatric patients in the PICU at Queen Sirikit National Institute of Child Health. From January 1, 2023 to July 10, 2024, 64 patients, aged between 2 months and 18 years, participated in the study. All patients were managed using the withdrawal prevention and treatment guidelines. **Results:** Among 64 participants, aged 2 months to 16 years, 19 patients (29.7%) experienced withdrawal symptoms. Of these, 17 patients (89.5%) received midazolam combined with fentanyl, and 2 patients (10.5%) received midazolam combined with morphine. The average cumulative doses of midazolam, fentanyl, and morphine were 28.99, 0.44, and 5.59 mg/kg, respectively. The average duration from opioid and benzodiazepine administration to the onset of withdrawal symptoms was 7.74 days. **Conclusions:** The incidence of opioid or benzodiazepine withdrawal from continuous intravenous infusion, as assessed by the WAT-1 tool, was 29.7%.

Keywords: Incidence, Opioid withdrawal, Benzodiazepine withdrawal, Pediatric critical care

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ยากลุ่ม opioid ร่วมกับ benzodiazepine ใช้กันอย่างแพร่หลายในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต โดยแพทย์เป็นผู้สั่งใช้ยาเพื่อลดความเจ็บปวดจากตัวโรคและหัตถการและช่วยให้ผู้ป่วยสามารถหายใจเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานาน เมื่อหยุดยาทันทีหรือลดขนาดยาอย่างรวดเร็ว อาจนำไปสู่อาการภาวะถอนยากลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ได้ ทางสถาบันสุขภาพเด็กฯ ได้พัฒนาแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine เพื่อนำมาใช้ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตและใช้เครื่องมือ The Withdrawal Assessment Tool Version 1 (WAT-1) ในการประเมินภาวะถอนยาเพื่อให้ทราบอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยาในผู้ป่วยเด็กจึงเป็นที่มาในการศึกษาครั้งนี้ **วัตถุประสงค์:** เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine และหาขนาดยาสะสมรวมถึงระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา fentanyl หรือ morphine ร่วมกับยา midazolam ในกลุ่มที่เกิดภาวะถอนยา **วิธีการ:** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลณ หอผู้ป่วยเด็กวิกฤต สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2566 ถึง 10 กรกฎาคม 2567 มีผู้ร่วมการวิจัยจำนวน 64 ราย อายุระหว่าง 2 เดือน ถึง 18 ปี และได้ใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine **ผล:** ผู้เข้าร่วมการศึกษา 64 ราย มีอายุระหว่าง 2 เดือน ถึง 16 ปี พบผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยา 19 ราย (ร้อยละ 29.7) เป็นกลุ่มที่ได้รับยา midazolam ร่วมกับ fentanyl 17 ราย (ร้อยละ 89.5) และกลุ่มที่ได้รับยา midazolam ร่วมกับ morphine 2 ราย (ร้อยละ 10.5) โดยมีขนาดยาสะสมเฉลี่ยของ midazolam fentanyl และ morphine เท่ากับ 28.99, 0.44 และ 5.59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตามลำดับ ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา opioid และ benzodiazepine ถึงวันที่ผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยาเท่ากับ 7.74 วัน **สรุป:** อุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ เมื่อประเมินด้วยเครื่องมือ WAT-1 เท่ากับร้อยละ 29.7

คำสำคัญ: อุบัติการณ์, ภาวะถอนยาโอปิออยด์, ภาวะถอนยาเบนโซไดอะซีปีน, ผู้ป่วยเด็กวิกฤต

บทนำ

ยานอนหลับและยาแก้ปวด โดยเฉพาะยากลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ใช้กันอย่างแพร่หลายในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต (PICU) เนื่องจากเด็กส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จึงจำเป็นต้องได้รับยา midazolam ร่วมกับยา fentanyl หรือยา morphine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ เพื่อระงับประสาทในช่วงระยะวิกฤตของการเจ็บป่วย เพื่อลดความเจ็บปวดจากโรคหรือหัตถการและผู้ป่วยร่วมมือในการรักษามากขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถหายใจเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ อย่างไรก็ตามเมื่อเด็กฟื้นตัวจากอาการป่วยหนัก ยานอนหลับและยาแก้ปวดที่เคยใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานจะถูกหยุดใช้ เมื่อหยุดยาทันทีหรือลดขนาดยาอย่างรวดเร็วอาจนำไปสู่อาการภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ได้[1-2] โดยภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine นั้น[3-6] เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ซ้ำ ๆ หรือต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เมื่อหยุดยาทันทีหรือลดขนาดยาอย่างรวดเร็ว ทำให้มีอาการถอนยา (withdrawal symptoms)[7-8] โดยอาการมักจะเกิดภายใน 24–72 ชั่วโมงหลังหยุดยาไป มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องกันตั้งแต่ 5-7 วันขึ้นไป กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด อาการที่พบแบ่งเป็น 1) ระบบประสาท ได้แก่ กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ มือสั่น กระตุก hyperactive ไม่มีสมาธิ ขนลุก หาวบ่อย ๆ หนังตาตก น้ำตาไหล ครั่นเนื้อครั่นตัว จาม เห็นภาพหลอน เกร็ง ชัก ประสาทหลอน 2) ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ รับอาหารหรือนมไม่ได้ หน้าท้องเกร็ง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การดูดและการกลืนไม่สัมพันธ์ 3) ระบบประสาทอัตโนมัติ ได้แก่ คัดจมูก เหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว และมีไข้ อย่างไรก็ตามแม้ภาวะถอนยาไม่ได้มีอันตรายถึงชีวิตแต่ควรให้การรักษาเพื่อลดความทรมานและลดระยะเวลานอนโรงพยาบาลของผู้ป่วย[2]

อุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ในเด็ก PICU มีการรวบรวมในต่างประเทศ โดยในประเทศสเปนพบถึงร้อยละ 50 เมื่อผู้ป่วยใช้ยา opioid และ benzodiazepine ต่อเนื่องเป็นเวลา 48 ชั่วโมงและเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 80 เมื่อให้ยาต่อเนื่องนานกว่า 5 วัน ส่วนอุบัติการณ์ของประเทศอื่น ๆ ใกล้เคียงกันคือสูงถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 24 ชั่วโมงและเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 80 - 100 เมื่อให้ยาต่อเนื่องมากกว่า 5 วัน[9-12] ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal ในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต ได้แก่ระยะเวลาที่ให้ยาและขนาดยาสะสม มีการศึกษาพบว่าเกิดขึ้นได้ ถึงร้อยละ 50 เมื่อให้ fentanyl เป็น

ระยะเวลา 5 วัน หรือขนาดยาสะสม 1.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และเกิดขึ้นได้ร้อยละ 100 เมื่อให้ยามากกว่า 9 วันหรือขนาดยาสะสม 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีการศึกษาว่าขนาดยาสะสม midazolam มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ/หรือ ขนาดยาสะสม fentanyl มากกว่า 0.48 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และระยะเวลาให้ยาเฉลี่ยมากกว่า 5.75 วัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยา[2, 7-9]

โดยทั่วไปหลักการในการป้องกันและรักษาภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal[10-12] คือใช้ยาให้น้อยที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุด ซึ่งจะทำให้สามารถหยุดยาผู้ป่วยได้ง่ายขึ้น แต่หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงและติดต่อกันเป็นเวลานานมากกว่า 5-7 วัน ควรเริ่มการเพื่อป้องกันภาวะถอนยาของผู้ป่วยโดยอาจใช้วิธีลดขนาดยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ที่ให้ทางหลอดเลือดดำครั้งละ 10% หรือใช้กลุ่มยา methadone ร่วมกับยา diazepam ที่ผ่านมาหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีใช้วิธีค่อย ๆ ลดขนาดยา fentanyl และ midazolam ลงครั้งละ 10% จนกว่าจะสามารถหยุดยาได้ หลังใช้วิธีนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะถอนยาเฉลี่ยประมาณ 2-3 รายต่อเดือน ซึ่งภาวะถอนยานั้นเป็นการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้ทำการรักษา ไม่ได้ประเมินโดยเครื่องมือ นอกจากนี้ยังพบว่าการลดขนาดยาด้วยวิธีดังกล่าวใช้ระยะเวลานาน ผู้ป่วยต้องนอนใน PICU นานขึ้น ซึ่งเสี่ยงต่อการติดเชื้อและลดโอกาสการเข้ารักษาตัวของผู้ป่วยที่มีภาวะเร่งด่วนและฉุกเฉินกว่าเนื่องจาก PICU สามารถรับผู้ป่วยได้จำกัด จึงเป็นที่มาของการคิดค้นหาแนวทางอื่นเพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการนำยา methadone และ diazepam มาใช้ในการป้องกันภาวะถอนยา และช่วยให้ลดขนาดยา fentanyl และ midazolam ได้เร็วขึ้น โดยขนาดยา methadone และ diazepam ที่ใช้รวมถึงรูปแบบการลดขนาดยาฉีด fentanyl และ midazolam มีหลายการศึกษาในต่างประเทศรวบรวมไว้[10-13]

ทางหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก (PICU) ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีได้นำหลายแนวทางต่าง ๆ มาประยุกต์เพื่อให้เข้ากับบริบทมากที่สุด และได้พัฒนาแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ขึ้น เรียกว่า “Weaning Sedation and Analgesia management protocol” เพื่อนำมาใช้ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต พบว่าการใช้แนวทางป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ช่วยทำให้แพทย์สามารถลดขนาดยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำได้เร็วขึ้น ลดความทุกข์ทรมานจากการเกิดภาวะถอนยา และลดระยะเวลาการนอน PICU ของผู้ป่วยได้[2] แนวทางพัฒนาอาศัยหลักการคือ ใช้ยาในกลุ่มเดียวกัน แต่เปลี่ยนรูปแบบจากยาฉีดที่มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) สั้น เป็นรูปแบบยากินหรือยาฉีดที่มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่ยาวกว่า โดยในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาฉีด fentanyl หรือ morphine จะเปลี่ยนเป็นยา methadone รูปแบบรับประทาน ซึ่งเป็นยากลุ่ม opioid เหมือนกัน แต่ methadone เป็นรูปแบบรับประทานและมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ายา fentanyl และ morphine และในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาฉีด midazolam จะเปลี่ยนเป็นยา diazepam ในรูปแบบรับประทานหรือยาฉีด ซึ่งเป็นยากลุ่ม benzodiazepine เหมือนกัน แต่ diazepam เป็นรูปแบบรับประทานหรือยาฉีด ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ายา midazolam ได้มีการนำแนวทางนี้มาใช้ในหอผู้ป่วย PICU ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 หลังจากใช้แนวทางมาประมาณ 3 ปี ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะถอนยาได้แก่ มีอาการกระสับกระส่าย นอนไม่หลับ สั่นกระตุก รับอาหารหรือนมไม่ได้ ท้องเสีย เฉลี่ยประมาณ 1-2 รายต่อเดือน โดยเป็นการประเมินภาวะถอนยาจากแพทย์ผู้ทำการรักษา แต่ยังไม่เคยมีการประเมินภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ด้วยเครื่องมือเฉพาะทาง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า “The Withdrawal Assessment Tool Version 1 (WAT-1)”[4] เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพ สามารถนำมาใช้เพื่อประเมินภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ในเด็กได้ ทางหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต PICU จึงนำเครื่องมือนี้มาใช้

การศึกษานี้เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต ด้วยเครื่องมือ WAT-1 ภายหลังการใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี วัตถุประสงค์หลักเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine และวัตถุประสงค์รองเพื่อหาขนาดยาสะสมและหาระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา opioid และ benzodiazepine ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยา

วัตถุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาทำการเก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังและไปข้างหน้า

(retro prospective) ณ หอผู้ป่วยเด็กวิกฤต PICU สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โดยทำการเก็บข้อมูลจากแฟ้มการรักษา เวชระเบียน รวมทั้งฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา โดยผ่านกระบวนการขอความยินยอมให้เข้าร่วมการวิจัย (informed consent process) โดยทีมวิจัยเป็นผู้ให้ข้อมูลรายละเอียดการวิจัย หากยินยอมเข้าร่วมทีมวิจัยจะให้อาสาสมัครลงนามในเอกสารเข้าร่วมการวิจัยตามช่วงอายุ แต่หากอาสาสมัครรายที่ไม่มีนัดหรือไม่สะดวกเข้ามาโรงพยาบาลผู้วิจัยจะส่งจดหมาย เชิญชวนและขอความยินยอมทางไปรษณีย์ กลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยรับการรักษาในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตพีไอซียู สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และได้ใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ และได้รับการประเมินภาวะถอนยาด้วยเครื่องมือ WAT-1 จำนวน 64 ราย

Weaning Sedation and Analgesia management protocol & Withdrawal Assessment Tool -1

คำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation) จากสูตร

$$\frac{Np(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{d^2(N-1)+p(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}$$

อ้างอิงจากข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาที่ PICU ในปี 2565 ทั้งหมด 270 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับยา fentanyl morphine และ midazolam ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ คิดเป็นร้อยละ 95 คำนวณโดยใช้ error (d) = 0.05 และค่า alpha (α) = 0.05 คำนวณได้กลุ่มตัวอย่างจำนวน 58 ราย เมื่อคิด 10% drop out คิดเป็นกลุ่มตัวอย่าง 64 ราย โดยการศึกษานี้เก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2566 ถึง 10 กรกฎาคม 2567 เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย 1) อายุ 2 เดือน-18 ปี 2) ได้ยา fentanyl morphine หรือ midazolam รูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 48 ชั่วโมง 3) ใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ 4) ได้รับการประเมินภาวะถอนยาด้วยเครื่องมือ WAT-1 เกณฑ์การคัดออก 1) ข้อมูลในแฟ้มการรักษาไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ 2) ส่งต่อการรักษาไปโรงพยาบาลอื่น 3) หยุด protocol ระหว่าง weaning เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ WAT-1 ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal ในเด็กที่มีความไวและแม่นยำมากที่สุดในปัจจุบัน โดยมีค่า sensitivity เท่ากับ 87% และ specificity เท่ากับ 88%[14, 15] มีค่าความน่าเชื่อถือ (reliability) ที่ดี (Cronbach's Alpha = .80; ICC = .98)[14-16] และมีการประเมินความถูกต้องเชิงโครงสร้าง (construct validity) พบค่าความถูกต้อง (validity) สูง (content validity index = .80) 14 WAT-1 ประเมินอาการระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทอัตโนมัติ และระบบประสาทส่วนกลาง การให้คะแนน 0 ถึง 1 หรือ 2 ขึ้นอยู่กับอาการและความรุนแรง WAT-1 มีคะแนนสูงสุด เท่ากับ 12 เกณฑ์ให้คะแนนมีดังนี้

หัวข้อการประเมิน	เกณฑ์การให้คะแนน
อาการผู้ป่วยเมื่อ 12 ชั่วโมง ที่ผ่านมา	
มีประวัติถ่ายเหลว/ ถ่ายเป็นน้ำ	ไม่ใช่ = 0 , ใช่ = 1
มีประวัติคลื่นไส้/ อาเจียน/ ขย้อน	ไม่ใช่ = 0 , ใช่ = 1
มีอุณหภูมิ > 37.8 °C	ไม่ใช่ = 0 , ใช่ = 1
อาการผู้ป่วย 2 นาทีก่อนการกระตุ้น	
ความรู้สึกตัว	หลับ/ตื่นแต่สงบ/ให้ความร่วมมือ = 0 ตื่น/ ไม่สบายตัว = 1
อาการสั่น	ไม่มี/เล็กน้อย = 0 ปานกลาง/รุนแรง = 1
เหงื่อออก	ไม่ใช่ = 0 ใช่ = 1
การเคลื่อนไหวไม่สัมพันธ์กัน/ เคลื่อนไหวซ้ำ ๆ	ไม่มี/เล็กน้อย = 0 ปานกลาง/รุนแรง = 1
การหาวหรือจาม	ไม่มี หรือ 1 ครั้ง = 0 ≥2 ครั้ง = 1
อาการผู้ป่วย 1 นาทีหลังการกระตุ้น	
การสะดุ้งเมื่อถูกสัมผัส	ไม่มี/เล็กน้อย = 0 ปานกลาง/รุนแรง = 1
ความตึงของกล้ามเนื้อ	ปกติ = 0 เพิ่มมากขึ้น = 1

หัวข้อการประเมิน	เกณฑ์การให้คะแนน
การกลับสู่ภาวะปกติหลังการกระตุ้น	
ระยะเวลาที่เข้าสู่สภาวะสงบ	< 2 นาที = 0
	2 – 5 นาที = 1
	> 5 นาที = 2

เริ่มประเมินเมื่อแพทย์ลดขนาดยา midazolam และ fentanyl/morphine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำตามแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ โดยประเมิน WAT-1 วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) และหลังจากหยุดยาแล้วให้ประเมินต่อไปอีกจนครบ 3 วัน ให้รวมคะแนนในแต่ละวัน หากคะแนน WAT-1 มากกว่าหรือเท่ากับ 3 แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะถอนยา ผู้ประเมินภาวะถอนยา ได้แก่ พยาบาลประจำหอผู้ป่วยวิกฤต PICU ที่ผ่านการอบรมเกี่ยวกับวิธีการให้คะแนนในแต่ละหัวข้อการประเมิน เพื่อให้การประเมินเป็นมาตราฐานเดียวกัน

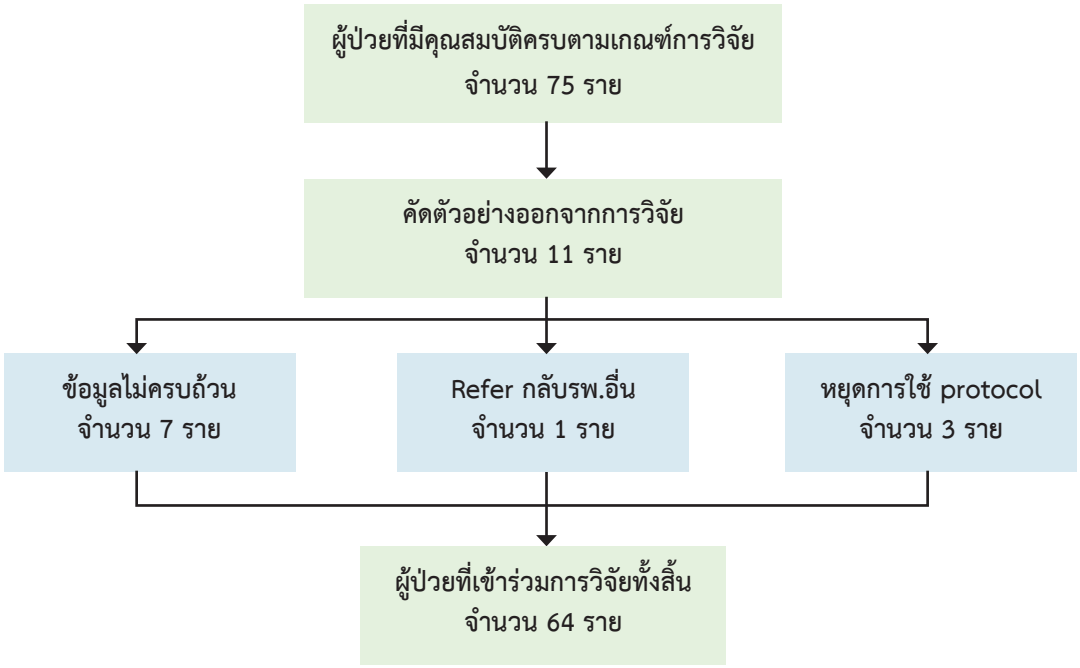
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปที่เป็น categorical data รายงานด้วยจำนวน ร้อยละ ข้อมูลที่เป็น continuous data กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ รายงานด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ รายงานด้วยค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยควอร์ไทล์ ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลขที่: REC.092/2566 วันที่อนุมัติ 10 พฤศจิกายน 2566

ผล

1. จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัย

มีผู้ป่วยจำนวน 75 รายที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การวิจัย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 11 รายถูกคัดออกจากการวิจัย เนื่องจากผู้ป่วย 7 รายมีข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย หยุดการใช้ protocol ไประหว่างการรักษา และผู้ป่วย 1 ราย refer กลับโรงพยาบาลต่างจังหวัด ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยรวม 64 ราย ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 64 ราย เป็นเพศชาย 41 ราย (ร้อยละ 64) มีอายุระหว่าง 2 เดือน ถึง 16 ปี 1 เดือน อายุเฉลี่ย 1 ปี 1 เดือน ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็น pneumonia respiratory failure ร้อยละ 64.1 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยา sedative/analgesic จนถึงวันที่เริ่มลดขนาดยาตาม protocol เฉลี่ย 6 วัน ส่วนใหญ่ได้รับยา midazolam ร่วมกับยา fentanyl

จำนวน 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.5 และพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine (ประเมินคะแนน WAT-1 ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน) จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.7 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 64 ราย

ตัวแปร	ผลลัพธ์
เพศ n (%)	
ชาย	41 (64 %)
หญิง	23 (36 %)
อายุ (month)	
Median (IQR)	13.5 (27)
	Min = 2
	Max = 193
น้ำหนัก (kg)	
Median (IQR)	8 (8.55)
	Min = 2.5
	Max = 150
ภาวะ / โรคที่เข้ารับการรักษาใน PICU; n (%)	
Pneumonia respiratory failure	41 (64.1%)
Septic shock	4 (6.3 %)
Croup	2 (3.1 %)
Severe laryngomalacia	2 (3.1 %)
Others	15 (23.4%)
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยา sedative/analgesic จนถึงที่เริ่มลดขนาดยาตาม protocol (day)	
Median (IQR)	6 (3)
	Min = 3
	Max = 30
Sedative/analgesic ที่ได้รับ; n (%)	
Midazolam + fentanyl	56 (87.5 %)
Midazolam + morphine	8 (12.5 %)
คะแนนการประเมิน WAT-1; n(%)	
WAT – 1 < 3	45 (70.3 %)
WAT – 1 ≥ 3	19 (29.7 %)

3. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine จำนวน 19 ราย ส่วนใหญ่ได้รับยา midazolam ร่วมกับ fentanyl จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 89.5) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา midazolam ร่วมกับ morphine จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 10.5) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ Benzodiazepine (คะแนน WAT – 1 ≥ 3) จำนวน 19 ราย

ตัวแปร	ผลลัพธ์
เพศ n (%)	
ชาย	10 (52.6 %)
หญิง	9 (47.4 %)
อายุ (month)	
Median (IQR)	16 (24)
	Min = 2
	Max = 137
น้ำหนัก (kg)	
Mean ± S.D	11.05 ± 6.8
ภาวะ / โรคที่เข้ารับการรักษาใน PICU ; n (%)	
Pneumonia respiratory failure	11 (57.6 %)
Septic shock	1 (5.3 %)
Croup	1 (5.3 %)
Severe laryngomalacia	1 (5.3 %)
Subglottic stenosis space	1 (5.3 %)
abcess	1 (5.3 %)
SVC obstruction	1 (5.3 %)
Status epilepticus	1 (5.3 %)
Lung abscess	1 (5.3 %)
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยา sedative/analgesic จนถึงที่เริ่มลดขนาดยาตาม protocol ; n (%)	
น้อยกว่า 5 วัน	3 (15.8 %)
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน	16 (84.2 %)
Sedative/analgesic ที่ได้รับ; n (%)	
Midazolam + fentanyl	17 (89.5 %)
Midazolam + morphine	2 (10.5 %)

4. ลักษณะอาการถอนยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

อาการถอนยาที่พบบ่อย ได้แก่ กระสับกระส่าย ถ่ายเหลวและพบมีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (เคลื่อนไหวไม่สัมพันธ์กัน/ซ้ำ ๆ) คิดเป็นร้อยละ 73.7, 57.9 และ 47.4 ตามลำดับ ได้แสดงรายละเอียดอาการถอนยาที่เกิดขึ้นไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการถอนยาที่แสดงในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก

อาการ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
กระสับกระส่าย	14	73.7
ถ่ายเหลว/ถ่ายเป็นน้ำ	11	57.9
เคลื่อนไหวไม่สัมพันธ์กัน/เคลื่อนไหวซ้ำ ๆ	9	47.4
คลื่นไส้/อาเจียน/ขย้อน	5	26.3
อุณหภูมิร่างกาย > 37.8 ℃	4	21.1
อาการสั่น	5	26.3
เหงื่อออก	2	10.5
การหาว หรือจาม	4	21.1

5. ขนาดสะสมเฉลี่ยของยา opioid และ benzodiazepine ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยา

เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วย 19 รายที่เกิดภาวะถอนยามาวิเคราะห์ เพื่อหาขนาดยาสะสมของยา opioid และ benzodiazepine พบว่ามีขนาดยา midazolam สะสมเฉลี่ยเท่ากับ 28.99 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ขนาดยา fentanyl สะสมเฉลี่ยเท่ากับ 0.44 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และขนาดยา morphine สะสมเฉลี่ยเท่ากับ 5.59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ขนาดสะสมเฉลี่ยของยา midazolam, fentanyl และ morphine ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยา

ขนาดยา	เฉลี่ย (mg/kg)	S.D.	ช่วงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (mg/kg)
Midazolam	28.99	11.68	(11.67-50)
Fentanyl	0.44	0.2	(0.18-0.95)
Morphine	5.59	4.34	(2.52-5.59)

6. ระยะเวลาเฉลี่ยการได้รับยา opioid และ benzodiazepine ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยา

ผู้ป่วย 19 รายที่เกิดภาวะถอนยา เมื่อนำมาวิเคราะห์หาระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา opioid และ benzodiazepine ตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนถึงวันที่ผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยา มีค่าเท่ากับ 7.74 วัน หรือประมาณ 8 วัน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยา opioid และ benzodiazepine จนเกิดอาการถอนยา

ระยะเวลาเฉลี่ย	เฉลี่ย (day)	S.D.	ช่วงระยะเวลา (day)
ตั้งแต่ได้รับ opioid /benzodiazepine จนเกิด withdrawal symptom	7.74	2.38	(4-12)

วิจารณ์

ผลการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยาของผู้ป่วยเด็กวิกฤต PICU ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยา ร้อยละ 29.7 แม้จะเป็นอุบัติการณ์ที่น้อยกว่าที่มีรายงานในต่างประเทศประมาณร้อยละ 30 แต่ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ เนื่องจากการศึกษาของต่างประเทศนั้นเป็นการประเมินจากอุบัติการณ์ทั่วไป ไม่ได้มีการใช้แนวทางป้องกันและรักษาภาวะถอนยากลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine

ในส่วนของขนาดยา fentanyl สะสมเฉลี่ยในการศึกษานี้เท่ากับ 0.44 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่มีรายงานว่าพบอาการถอนยาเมื่อขนาดยา fentanyl สะสมมากกว่า 0.48 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม[2, 7-9] แต่สำหรับขนาดยา midazolam สะสมเฉลี่ยในการศึกษานี้เท่ากับ 28.99 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าขนาดยาสะสม midazolam มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม[2, 7-9] ที่จะเพิ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยา นอกจากนี้ในการศึกษายังพบว่าขนาดยา morphine สะสมเฉลี่ยเท่ากับ 5.59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบภาวะถอนยา และพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา opioid และ benzodiazepine จนถึงวันที่ผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยาเท่ากับ 7.74 วันหรือเฉลี่ย 8 วัน ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของต่างประเทศ[2, 7-9]

จากผลการศึกษานี้อาจไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้แนวทางป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ นั้น สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยาได้มากกว่าเดิมหรือไม่ เนื่องจากไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยาก่อนหน้าการใช้แนวทางนี้ อย่างไรก็ตามผลการวิจัยนี้สามารถช่วยทีมแพทย์ เภสัชกรและพยาบาลในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตในการเฝ้าระวังและติดตามภาวะถอนยาที่อาจเกิดขึ้น โดยกลุ่มผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยา เมื่อใช้แนวทางป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ ได้แก่ 1) ได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับ 8 วัน 2) ขนาดยา midazolam สะสมเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 28.99 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม 3) ขนาดยา fentanyl สะสมเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 0.44 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม 4) ขนาดยา morphine สะสมเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 5.59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดังนั้นหากสามารถลดระยะเวลาที่ได้รับยาและรวมถึงขนาดยาสะสมของยา midazolam fentanyl และ morphine โดยใช้ยาให้น้อยที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุด จะสามารถช่วยลดการเกิดภาวะถอนยาได้หรือหากผู้ป่วยที่แพทย์ประเมินแล้วว่า มีความจำเป็นต้องใช้ยา midazolam fentanyl และ morphine เป็นระยะเวลานานและขนาดยาค่อนข้างสูง อาจต้องพิจารณาหายาทางเลือกกลุ่มอื่นเพื่อนำมาใช้ร่วมหรือทดแทนกัน เช่น ยากลุ่มที่กลไกการออกฤทธิ์บริเวณตัวรับ (receptor) ที่แตกต่างกัน แต่ให้ผลลัพธ์เหมือนกัน ได้แก่ ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับอัลฟาทู (alpha-2 agonist) เช่น dexmedetomidine และ clonidine เป็นต้น เพื่อให้สามารถลดขนาดยาและระยะเวลาการในการให้ยา midazolam fentanyl และ morphine ลงได้ ทั้งนี้เพื่อป้องกันและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid และ benzodiazepine ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต

สรุป

อุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต เมื่อประเมินด้วยเครื่องมือ WAT-1 ภายหลังการใช้แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กฯ คิดเป็นร้อยละ 29.7 โดยในกลุ่มที่พบภาวะถอนยามีขนาดยาสะสมเฉลี่ยของยา midazolam, fentanyl และ morphine เท่ากับ 28.99, 0.44 และ 5.59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตามลำดับ ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยา opioid และ benzodiazepine ถึงวันที่ผู้ป่วยเกิดภาวะถอนยาเท่ากับ 7.74 วัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์เฉลิมไทย เอกศิลป์ กุมารแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤตที่ให้คำปรึกษาในการทำวิจัยเพื่อเก็บอุบัติการณ์การเกิดภาวะถอนยากลุ่มโอปิออยด์และกลุ่มเบนโซไดอะซีปีนในผู้ป่วยเด็กวิกฤต และขอขอบคุณ พว.ศิริพร สังขมาลย์ หัวหน้าหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต PICU ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และที่สำคัญขอขอบคุณเภสัชกรหญิงนวภรณ์ วิมลสาระวงค์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ให้โอกาสและสนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Siriwansan B. Respiratory care. In: Prakarnrat A, Sanunsilp W, Suksompong S, Toomthong P. Anesthesiology Textbook. 4th edition. Bangkok: A-Plus Print 2013; p. 215-32.
2. Chantra M, Lertboonlian R, Yam A. Analgesic, sedation and neuromuscular blockade in: Anan KositSethi A, Phutthiphan A, Limrangsikul A, Kongkatitham C, Pandi U, Lertboonleng R. Pediatric Critical Care Medicine 4th edition, 1st edition. Bangkok: D-One Book Publishing Company Limited 2013; p. 229-54.
3. Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the pediatric intensive care unit: a review of recent literature. Nurse Crit Care 2009;14(1):26-37.
4. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics 2010;125(5): e1208-25.
5. DE Redmond Jr, Krystal JH. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. Annu Rev Neuroscience 1984;7:443-78.
6. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. Crit Care Med. 2008;36(8):2427-32.
7. Dokken M, Rustøen T, Diep LM, Fagermoen FE, Huse RI, Rosland GA, et al. Iatrogenic withdrawal syndrome frequently occurs in paediatric intensive care without algorithm for tapering of analgosedation. Acta Anaesthesiol Scand. 2021;65(7):928–35.
8. Whelan KT, Heckmann MK, Lincoln PA, Hamilton SM. Pediatric withdrawal identification and manage ment. J Pediatr Intensive Care 2015;4(2):73–8.
9. Giby K, Vaillancourt R, Varughese N, Vadeboncoeur C, Pouliot A. Use of methadone for opioid weaning in children: prescribing practices and trends. Can J Hosp Pharm 2014;67(2):149–56.
10. Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. Can J Hosp Pharm 2012;65(1):12–8.
11. Wong E, Walker KA. A review of common methods to convert morphine to methadone. J Community Hosp Intern Med Perspect 2013;7:2(4).
12. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. Pharmacotherapy 2001;21(12):1566-73.
13. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics 2010;125(5): e1208-25.
14. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The withdrawal assessment tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. Pediatr Crit Care Med 2008;9(6):573–80.
15. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, Korman J, Perreault MM, Williamson DR, et al. Iatrogenic opioid withdrawal in critically ill patients: a review of assessment toolsand management. Ann Pharmacother 2017;51(12):1099–111.
16. Tiacharoen D, Lertbunrian R, Veawpanich J, Suppalarkbunlue N, Anantasit N. Protocolized sedative weaning vs usual care in pediatric critically ill patients: A pilot randomized controlled trial. Indian J Crit Care Med 2002;24(6):451-8.