Effectiveness of Single Dose Tramadol/Paracetamol (ULTRACET™) in Acute Postoperative Pain After Breast Mass Excision

Siripim Kuntaraksa, M.D.*

ABSTRACT

Background : Multimodal pain management,combining analgesics of different mode of action aims to minimize occurrence of side effects still providing safe and efficacious pain management.

Objective : To evaluate the efficacy of a single dose ULTRACET™ (tramadol/ paracetamol),analgesic combination of tramadol/paracetamol for postoperative pain after breast mass excision , compare with placebo,one tablet(tramadol/ paracetamol 37.5/325 mg),two tablet(tramadol/ paracetamol 75/650 mg).

Material and methods : Prospective cohort study was conducted in ninety patients who undergoing breast mass excision under general anesthesia. After surgery the patients were randomized to three groups of 30 patients each, placebo ,one tablet and two tablets of tramadol/ paracetamol. numerical rating scale (NRS), morphine consumption and side effects were recorded at 1,4,8 hr after surgery.

Results : NRS and morphine consumption were significantly lower in 1,4 hr. in TP1 group whereas TP2 group significantly lower in 1,4,8 hr. compare with placebo (p value < 0.05).Adverse effects were similar in all groups.

Conclusion : A single postoperative two tablets ULTRACET™ has more efficacy to control pain after breast mass excision and occurrence of side effects were similar ,compare with one tablet and placebo .

Keywords : post operative pain, multimodal analgesia, ULTRACET™, tramadol, paracetamol, breast mass excision.

*Medical Physician, Professional Level, Department of Anesthesiology, Surin Hospital, Thailand

ประสิทธิภาพในการระงับปวดของยา tramadol/paracetamol (ULTRACET™) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดก้อนที่เต้านม

สิริพิมพ์ ขันธรักษา, พ.บ.*

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : การระงับปวดแบบผสมผสานเป็นรูปแบบการใช้หลายวิธีการ หรือยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อลดผลข้างเคียงของยาโดยที่ยังคงประสิทธิภาพการระงับปวดอยู่

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการระงับปวดและภาวะไม่พึงประสงค์ของยา Ultracet™ (tramadol37.5 mg/paracetamol 325 mg) โดยการบริหารยาแบบครั้งเดียวหลังผ่าตัดก้อนที่เต้านม เปรียบเทียบระหว่าง ยาหลอก, ultracet 1 เม็ด (tramadol 37.5 mg/paracetamol 325 mg) และ ultracet 2 เม็ด (tramadol 75 mg/ paracetamol 650 mg)

วิธีการศึกษา : ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วย 90 คนที่เข้ารับการผ่าตัดก้อนที่เต้านม ด้วยการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว หลังผ่าตัดผู้ป่วยจะรับยาแก้ปวดโดยวิธีสุ่มแบ่งกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 30 คน คือ กลุ่มยาหลอก, กลุ่ม ultracet 1 เม็ด (TP1), กลุ่ม ultracet 2 เม็ด (TP2) บันทึกคะแนนปวด, ปริมาณยามอร์ฟีนที่ได้รับและภาวะไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ง่วงซึมที่ 1, 4, 8 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

ผลการศึกษา : คะแนนปวดและปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1, 4 ชั่วโมงในกลุ่ม TP1 ในขณะที่กลุ่ม TP2 ลดลงที่ 1, 4, 8 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับยาหลอกและอุบัติการณ์เกิดภาวะไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม

สรุป : การบริหารยา Ultracet™ 2 เม็ดแบบครั้งเดียว มีประสิทธิภาพในการระงับปวดหลังผ่าตัดก้อนที่เต้านมโดยที่ภาวะไม่พึงประสงค์เท่ากับ Ultracet™ 1เม็ด และยาหลอก

คำสำคัญ : ระงับปวดหลังผ่าตัด ระงับปวดแบบผสมผสาน ยาอุลตรเซท ผ่าตัดก้อนที่เต้านม

* นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

หลักการและเหตุผล

ปัญหาความปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัด นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยไม่สุขสบายแล้ว ยังพบว่าการใช้ยารักษาอาการปวดยังมีผลข้างเคียงที่ต้องทำให้เฝ้าระวัง โดยเฉพาะยาในกลุ่ม opioid เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อาการคัน และกดการหายใจ[1] ปัจจุบันได้มีแนวคิด การระงับปวดแบบผสมผสาน (multimodal analgesia) มาใช้ในการระงับปวดหลังผ่าตัด โดยการใช้ยาแก้ปวดหลายชนิดเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการระงับปวดและลดผลข้างเคียงของยาชนิดใดชนิดหนึ่งที่จะเกิดขึ้น[2]

Ultracet™ (tramadol hydrochloride/paracetamol) เป็นยาที่มีสูตรผสมรวมกันของยา 2 ชนิด คือ tramadol 37.5 มก. และ paracetamol 325 มก. โดยสัดส่วนของยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีข้อมูลว่าเพิ่มประสิทธิภาพการระงับปวด (efficacy) และออกฤทธิ์ลดปวดได้เร็ว (onset of action) และมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยทนต่อยาได้มากขึ้น (tolerability)[3,4,5] และมีความปลอดภัยมากขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งยาเดียว[6]

Ultracet™ มีสัดส่วนของยา tramadol : paracetamol ประมาณ 1 : 8 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่เหมาะสมที่ได้มาจากการศึกษาในสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่า เป็นสัดส่วนที่มี additive effect ส่วนการใช้ tramadol 50 mg. ร่วมกับ paracetamol 500 mg. จะมีสัดส่วนตัวยาที่ 1 : 10 ซึ่งเกิด additive effect เช่นกัน แต่ผู้ป่วยบางส่วนจะไม่สามารถทนผลข้างเคียงจาก tramadol 50 mg. ได้ ซึ่งคุณลักษณะของยาชนิดนี้สอดคล้องกับหลักการระงับปวดแบบผสมผสาน ซึ่งปัจจุบัน ยา Ultracet™ สามารถใช้ระงับปวดได้ทั้งความปวดแบบเฉียบพลันหลังผ่าตัด[2,3,4,5,7,8] และความปวดแบบเรื้อรัง[8,9] โดยยา tramadol เป็นยาในกลุ่ม weak opioid agonist, ออกฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของ nor-adrenaline และ serotonin ซึ่งช่วยในการระงับปวดในระบบประสาทส่วนกลาง และในทางปฏิบัติใช้ระงับปวดในระดับ moderate – severe pain ในขณะที่ paracetamol เป็นยาแก้ปวดชนิด non opioid มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ที่ระบบประสาทส่วนกลางซึ่งมีผลต่อการเกิดอาการปวดและลดไข้ นิยมใช้ในการระงับปวดระดับ weak – moderate pain

จากผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าประสิทธิภาพการระงับปวดของ Tramadol/paracetamol หลังผ่าตัด orthopedic, abdominal surgery[2], oral surgery,[4] hand surgery[5,7] เป็นที่น่าพอใจเมื่อเทียบกับยาแก้ปวดแบบผสมในสูตรอื่น และยาหลอก ในแง่ของผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม ปวดศีรษะ เช่นเดียวกับ tramadol แต่ด้วยปริมาณยา tramadol ที่ลดลง 25% ทำให้ผลข้างเคียงเหล่านี้น้อยกว่า tramadol ในรูปแบบเม็ดปกติ และการผสม paracetamol ทำให้การออกฤทธิ์ระงับปวดเร็วขึ้น จากการวิจัยที่ผ่านมามีรายงานการใช้ ขนาดยา tramadol/paracetamol 75/650 มก. ระงับปวดหลังการผ่าตัดรยางค์ส่วนบน[5] พบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน อยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง และในการศึกษาการระงับปวดหลังการผ่าตัดช่องปาก[4] โดยใช้ขนาดยาเดียวกัน พบอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้ 18% และอาการอาเจียน 12%

ผู้วิจัยจึงได้ศึกษายา tramadol/paracetamol (Ultracet™) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดก้อนที่เต้านมซึ่งเป็นการผ่าตัดที่มีระดับความปวดอยู่ในระดับ mild – moderate pain โดยมีวัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา tramadol/paracetamol ในแง่การลดปวด และภาวะไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

2. เพื่อศึกษาขนาดยา tramadol/paracetamol ที่เหมาะสมในการระงับปวดหลังผ่าตัดก้อนที่เต้านมได้ดี และเกิดภาวะไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วยทั้งหมด 90 คน ที่เข้ารับการผ่าตัดก้อนที่เต้านมด้วยวิธีระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) ในโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ พฤศจิกายน พ.ศ. 2556 – พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา คือ ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่เต้านมอายุระหว่าง 18-65 ปี และยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา, ASA physical status I – II, สำหรับเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์, มีประวัติแพ้ยา tramadol หรือ paracetamol, มีประวัติติดยาเสพติด, เป็นโรคตับ, มีประวัติเมารถหรือเคยคลื่นไส้รุนแรงหลังได้รับการระงับความรู้สึก

ในห้องผ่าตัดก่อนการให้การระงับความรู้สึกติดเครื่องวัดความดันโลหิต ตั้งระยะเวลาวัดทุก 5 นาที ติดเครื่องวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจและเครื่องวัดระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดบริเวณปลายนิ้วมือ (Pulse oximeter) ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปด้วยอุปกรณ์ laryngeal mass airway เริ่มนำสลบด้วย propofol 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, succinylcholine 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม คงระดับการสลบด้วย sevoflurane 1-1.5%, ไนตรัสออกไซด์ต่อออกซิเจน 50:50, fentanyl 1-2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม เมื่อเสร็จการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลต่อในห้องพักฟื้น โดยจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ด้วยวิธีจับสลาก ซึ่งแต่ละกลุ่มจะได้รับประทานยาแก้ปวดทันทีหากประเมินคะแนนความปวด numerical rating scale (NRS) ≥ 4 และไม่มีอาการ คลื่นไส้อาเจียน โดย

กลุ่มที่ 1 จะได้รับยาหลอก (placebo)

กลุ่มที่ 2 จะได้รับยา tramadol/paracetamol 37.5/325 มิลลิกรัม (TP1)

กลุ่มที่ 3 จะได้รับยา tramadol / paracetamol 75/650 มิลลิกรัม (TP2)

และจะได้รับ morphine ในขนาด 2 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัว 30 -50 กิโลกรัม) หรือ 3 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม) ทันที และประเมินซ้ำทุก 5 นาที หากระหว่างพักในโรงพยาบาลมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่า 2 ครั้งจะได้รับการรักษาโดยให้ metoclopramide 10 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ

การบันทึกข้อมูลประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก, ส่วนสูง, ระยะเวลาในการผ่าตัด, ปริมาณสารน้ำที่ให้ระหว่างผ่าตัด, คะแนนความปวด (NRS) และปริมาณยา morphine ที่ได้รับโดยบันทึกหลังผ่าตัดที่ 1 ชั่วโมง, 4 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมง และผลข้างเคียงที่พบ เช่น คลื่นไส้อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม ข้อมูลทั้งหมดถูกเก็บรวมรวมโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 แสดงผลในรูป mean±SD และ median (min, max) สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิตินำมาวิเคราะห์โดยใช้ One-Way ANOVA , Pearson's chisquared test และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้ Tamhane's สำหรับข้อมูลที่ความแปรปรวนของคะแนนเฉลี่ยระหว่างกลุ่มไม่เท่ากัน กำหนดให้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 90 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 30 ราย, กลุ่มได้รับยา tramadol / paracetamol 37.5/325 มิลลิกรัม (TP1) 30 ราย, กลุ่มได้รับยา tramadol / paracetamol 75/650 มิลลิกรัม (TP2) 30 ราย ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาในการผ่าตัด ปริมาณสารน้ำที่ให้ระหว่างผ่าตัด (Table 1)

Table 1 Baseline characteristic and perioperative data of the patients.

	Placebo(n=30)	TP1(n=30)	TP2(n=30)	p-value
Age(yr.)	39.6±11.4	43.3±14.7	39.4±14.3	0.21
Body weight(kg.)	56.5±7.6	53.7±6.5	54.5±8.1	0.66
Height(cm.)	156.6±4.6	156.3±3.8	157.8±3.9	0.48
Operation time(min.)	41.1±9.8	42.3±11.2	50.1±12.1	0.81
Total intraoperative intravenous fluid (ml.)	303.3±103.3	285.0±128.7	351.6±161.6	0.07

Value are mean± SD

ประเมินความปวดพบว่า คะแนนความปวดที่ 1 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่ม TP1 และ TP2 น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ แต่ระหว่างกลุ่ม TP1 และ TP2 ไม่มีความแตกต่างกัน คะแนนความปวดที่ 4 ชั่วโมง พบว่าคะแนนปวดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยเรียงลำดับ ในกลุ่ม TP2 < TP1 < placebo คะแนนปวดที่ 8 ชั่วโมงพบว่า กลุ่ม TP2 มีคะแนนปวดลดลงกว่ากลุ่ม placebo และ TP1 อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม placebo และ TP1 (Table 2)

Table 2 Post operative pain score

Pain score Median,(min-max)				Mean difference	Std. Error	Sig.
NRS at 1 Hr.		Placebo	TP1	1.53*	0.604	0.04*
			TP2	2.43*	0.454	0.00*
Placebo	3 (0-6)	TP1	placebo	-1.53*	0.604	0.04*
TP1	0 (0-8)		TP2	0.90	0.462	0.16
TP2	0 (0-5)	TP2	Placebo	-2.43*	0.454	0.00*
			TP1	-0.90	0.462	0.16
NRS at 4 Hr.		Placebo	TP1	1.50*	0.526	0.01*
			TP2	3.63*	0.367	0.00*
Placebo	4.5(0-7)	TP1	placebo	-1.50*	0.526	0.01*
TP1	3 (0-7)		TP2	2.13*	0.377	0.00*
TP2	0 (0-0)	TP2	Placebo	-3.63*	0.367	0.00*
			TP1	-2.13*	0.377	0.00*

Table 2 Post operative pain score (ต่อ)

Pain score Median,(min-max)				Mean difference	Std. Error	Sig.
NRS at 8 at		Placebo	TP1	0.43	0.482	0.75
			TP2	3.37*	0.498	0.00
Placebo	5 (0-7)	TP1	placebo	-0.43	0.482	0.75
TP1	4 (0-6)		TP2	2.93*	0.429	0.00*
TP2	0 (0-8)	TP2	placebo	-3.37*	0.498	0.00*
			TP1	-2.93*	0.429	0.00*

The mean difference is significant at the 0.05 level

ปริมาณ morphine ทั้งหมดที่ใช้พบว่า ที่ 1 ชั่วโมงและ 4 ชั่วโมง พบว่ากลุ่ม TP1 และ TP2 ใช้ปริมาณ morphine น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ ที่ 8 ชั่วโมง พบว่า เฉพาะกลุ่ม TP2 ที่ใช้ปริมาณ morphine น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ (Table 3)

Table 3 Postoperative morphine consumption

Morphine consumption (mg.) Mean±SD				Mean difference	Std. Error	Sig.
MO at 1 Hr.		Placebo	TP1	1.53*	0.326	0.00*
			TP2	1.60*	0.320	0.00
Placebo	1.7±1.60	TP1	Placebo	-1.53*	0.326	0.00*
TP1	0.17±0.64		TP2	0.70	0.155	0.96
TP2	0.10±0.54	TP2	Placebo	-1.6*	0.320	0.00*
			TP1	-0.70	0.155	0.96
MO at 4 Hr.		Placebo	TP1	1.70*	0.366	0.00*
			TP2	2.13*	0.295	0.00*
Placebo	2.13±1.60	TP1	Placebo	-1.70*	0.366	0.00*
TP1	0.43±1.19		TP2	0.43	0.218	0.16
TP2	0.00±0.00	TP2	placebo	-2.13*	0.295	0.00*
			TP1	-0.43	0.218	0.16
MO at 8 Hr.		Placebo	TP1	0.83	0.472	0.22
			TP2	1.77*	0.412	0.00*
Placebo	2.33±1.82	TP1	placebo	-0.83	0.472	0.22
TP1	1.50±1.83		TP2	0.93	0.414	0.08
TP	0.57±1.33	TP2	Placebo	-1.77*	0.412	0.00*
			TP1	-0.93	0.414	0.08

The mean difference is significant at the 0.05 level

ในด้านภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม พบว่าทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และระหว่างเก็บข้อมูลไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่ต้องให้การรักษา

Table 4 Postoperative adverse effect

	Adverse effect		X^2	P
	None	Present		
	Number (%)	Number (%)		
Nausea				
Placebo	14 (46.7)	16 (53.3)		
TP1	20 (66.7)	10 (33.3)	3.83	0.14
TP2	13 (43.3)	17 (56.7)		
Vomiting				
Placebo	14 (46.7)	16 (53.3)		
TP1	21 (70.0)	9 (30.0)	4.39	0.11
TP2	14 (46.7)	16 (53.3)		
Dizziness				
Placebo	23 (76.7)	7 (23.3)		
TP1	25 (83.3)	5 (16.7)	0.53	0.76
TP2	23 (76.7)	7 (23.3)		
Headache				
Placebo	27 (90.0)	3 (10.0)		
TP1	30 (100)	0 (0.0)	3.66	0.16
TP2	29 (96.7)	1 (3.3)		
Somnolence				
Placebo	30 (100.0)	0 (0.0)		
TP1	30 (100.0)	0 (0.0)	2.02	0.36
TP2	29 (96.7)	1 (3.3)		

The mean difference is significant at the 0.05 level

วิจารณ์

ในการศึกษาครั้งนี้ประสิทธิภาพของยาในสูตรผสม tramadol/paracetamol ในการระงับปวดหลังการผ่าตัดก้อนที่เต้านม พบว่า สามารถลดคะแนนปวดและปริมาณ morphine ที่ใช้หลังผ่าตัดได้ดีใน 8 ชั่วโมงแรก โดยขนาด 1 เม็ด (tramadol/paracetamol 37.5/325 มิลลิกรัม) ลดคะแนนปวดและปริมาณ morphine ได้ดี ใน 4 ชั่วโมงแรก แต่ที่

8 ชั่วโมงพบว่า คะแนนปวดและปริมาณ morphine ไม่แตกต่างกับกลุ่ม placebo และหากเพิ่มปริมาณยาเป็น 2 เม็ด (ยา tramadol/ paracetamol 75/650 มิลลิกรัม) พบว่าลดคะแนนปวดและปริมาณ morphine ได้ดีใน 8 ชั่วโมง เมื่อพิจารณาภาวะไม่พึงประสงค์หลังผ่าตัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม พบว่า ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม โดยพบอุบัติการณ์ของคลื่นไส้ และอาเจียน บ่อยที่สุด และภาวะไม่พึงประสงค์จะพบบ่อยมากขึ้นหากเพิ่มปริมาณยา tramadol/ paracetamol (dose dependent)

ในด้านประสิทธิภาพของการระงับปวดจากรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยหลังทำฟันของ Medve RA. และคณะพบว่า ค่าเฉลี่ยของการเริ่มออกฤทธิ์ในขนาดยา tramadol/paracetamol 75/650 mg. อยู่ที่ 17 นาที (paracetamol 18 นาที , tramadol 51 นาที) และระยะเวลาของการออกฤทธิ์ระงับปวดอยู่ที่ 302 นาที (paracetamol 183 นาที , tramadol 122 นาที) [10] สำหรับขนาดยา tramadol/paracetamol 37.5/325 mg. เริ่มออกฤทธิ์ที่ 34 นาที และระยะการออกฤทธิ์ 169 นาที[4] สอดคล้องการการศึกษาครั้งนี้ซึ่งพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับยา tramadol/paracetamol มีคะแนนปวดและปริมาณ morphine ที่ใช้เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo จนถึงในเวลาที่ 4 ชั่วโมงและ 8 ชั่วโมง ในขนาดยา tramadol/ paracetamol 37.5/325 mg. และขนาดยา tramadol/paracetamol 75/650 mg. ตามลำดับ

ในด้านอุบัติการณ์ของภาวะไม่พึงประสงค์ในหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีความแตกต่างกัน โดยในขนาดยา 1 เม็ด Lin FS.และคณะ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดโดยใช้การระงับความรู้สึกแบบ total intravenous anesthesia รายงานอุบัติการณ์ง่วงซึมและเวียนศีรษะ บ่อยที่สุด 13.79%[3] ในขณะที่ Rawal N. และคณะ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด ambulatory hand surgery โดยใช้วิธีการระงับความรู้สึกแบบ intravenous regional anesthesia รายงานอุบัติการณ์ คลื่นไส้มากที่สุด 25.8% รองลงมาคือ เวียนศีรษะ15.9% [7] และการศึกษาของ Worp F. และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดแบบ ambulatory surgery ในหลายแผนก ส่วนใหญ่ใช้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไปพบอุบัติการณ์ง่วงซึมได้มากกว่า 70% รองลงมาคือ คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งมากกว่า 50 % [11] โดยทั้งสามการศึกษาใช้วิธีบริหารยาแบบต่อเนื่อง ขณะที่ขนาดยา 2 เม็ด Edwards JE และคณะ ทำการศึกษา meta analysis โดยบริหารยาแบบครั้งเดียว ในกลุ่มผู้ป่วย dental surgery, gynecology , orthopedic พบอุบัติการณ์คลื่นไส้ อาเจียนมากที่สุดโดยรายงานเป็น number-needed-to-harm (NNH) และ relative risk ได้แก่ 7.3 (5.1 – 13) และ 5.7 (4.3 – 8.5) ตามลำดับ [6] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งพบอุบัติการณ์คลื่นไส้ และอาเจียนมากที่สุด โดยพบว่ากลุ่ม placebo และกลุ่ม tramadol/ paracetamol 75/650 mg. (TP2) มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ใกล้เคียงกันมาก และลดลงในกลุ่ม tramadol/paracetamol 37.5/ 325 mg. (TP1) อาการเวียนศีรษะที่ใกล้เคียงกันทั้งสามกลุ่ม แต่อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม จะไม่แตกต่างกันในทางสถิติทั้งสามกลุ่มดังนั้น ขนาดยา tramadol/paracetamol 75/650 mg. จึงเหมาะสมกับการระงับปวดหลังผ่าตัดเต้านม เนื่องจากมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ระงับปวดที่นานกว่า คือ 8 ชั่วโมง

ข้อสังเกตในการวิจัยครั้งนี้ เนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาครั้งนี้มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้แก่ เพศหญิง เข้ารับการผ่าตัดเต้านม ใช้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไปโดยใช้

ยาดมสลบ, nitrous oxide , opioid ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์คลื่นไส้อาเจียน ในกลุ่ม placebo สูงมากกว่าประชากรในกลุ่มอื่นทำให้การแปรผลคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากร , ชนิดการผ่าตัด , และการใช้เทคนิคการระงับความรู้สึกที่หลากหลาย จะการวิเคราะห์ข้อมูลแม่นยำมากขึ้น และเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยต่อไป

สรุป

ยา tramadol/paracetamol (ultracet™) แบบรับประทานครั้งเดียวสามารถระงับปวดหลังการผ่าตัดก้อนที่เต้านมได้รวดเร็ว โดยขนาด 2 เม็ด (tramadol/paracetamol 75/650 mg.) จะระงับปวดได้ดีกว่า นาน 8 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับขนาด 1 เม็ด (tramadol/paracetamol 37.5/325 mg.) ที่ 4 ชั่วโมง โดยอุบัติการณ์การเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม

เอกสารอ้างอิง

1. Schug SA. Combination analgesia in 2005-a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. Clin Rheumatol 2006; 25:suppl 1:s16-s21
2. Adam BS, Thanjavus SR, Marc K, Donna J, Jim X, Rosenthal N. Combination tramadol plus paracetamol for postsurgical pain. the American Journal of Surgery 2004;187:521-527
3. Feng SL, Wen YL, Chia HL, Chien YC, Chih PL, Lin TF, et al. Analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and propoxyphene/acetaminophen for relief of postoperative wound pain. Acta Anaesthesiologica Taiwanica 2012;50:49-53
4. Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. Clin Ther. 2002; 24:6:953-68.
5. Sawaddiruk P, Paiboonworachart S, Janthawichai K. Comparison of Efficacy and Effectiveness between UltracetTM and tramadol/acetaminophen in Acute Postoperative Pain after Upper Extremity Surgery. J Med Assoc Thai 2010;93:7:812-7
6. Edwards JE, Phil D, McQuay HJ, Moore RA. Combination Analgesic Efficacy : Individual Patient Data Meta -Analysis of Single-Dose Oral Tramadol Plus acetaminophen in Acute Postoperative Pain. J Pain Symptom Manage 2002;23:121-130
7. Rawal N, Macquaire V, Catala E, Berti M, Costa R, Wietlisbach M. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel -group trial. Journal of Pain Research 2011;4:103-110
8. Dhillon S. Tramadol/Paracetamol Fixed-dose combination : a review of its use in the management of moderate to severe pain. Clin Drug Investig 2010;30:10:711-38

9. Thomas JS. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol 2006;25: supl 1:s22-s29
10. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog 2001;48:79-81
11. Worp F,Stapel JT,Lako S,Hendriks J,Vissers KCP,Steegers MAH. The Comparison of Two Analgesic Regimes after Ambulatory Surgery:An Observational Study.Pain Practice 2014;14(3):260-270