การศึกษาเปรียบเทียบขนาดของมอร์ฟีนที่บริหารทางช่องไขสันหลังเพื่อลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดคลอด

Comparison of 3 doses intrathecal morphine for post Caesarean section analgesia

Wipawee Siridech M.D.* **วิภาวี ศิริเดช พ.บ.***

ABSTRACT

Objective : To evaluate and compare post operative analgesia and side effect of 3 doses intrathecal morphine

Research design : Randomize-controlled trial (RCT)

Setting : Operation room and obstetric ward in Surin Hospital

Subjects : One hundred and two term pregnancies with age 16-45 years, ASA physical status I-II under went caesarean section at operative room, Surin Hospital.

Method : 102 term pregnancies, scheduled for Caesarean section, were randomly allocated into 3 double blinded groups. Group 1, group 2, group 3, received intrathecal morphine 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg respectively. Pain score, analgesia duration, Intravenous tramal injection and morphine-related side effect (respiratory depression, post operative nausea, vomiting, pruritus and sedation) were recorded for 24 hours postoperation.

Statistical analysis : One-way anova, Chi-square test

Result : The study review, Pain free duration of group 2, group 3 were significantly longer than group 1. Postoperative analgesia duration of group 3 was significantly longer than group 1. Total tramal requirements of group 3 was significantly lower than group 1. VNS at 4, 8, 12 hours postoperative of group 2, group 3 were significantly lower than group 1.There is no significant difference in incidence of pruritus, nausea, vomiting of three groups. None of the patient in all groups developed respiratory depression.

Conclusion : The result indicates that 0.3 mg of intrathecal morphine is the optimal dose for post operative pain relief in caesarean section. However, the side effects were more frequent in the higher morphine group but not serious and symptomatically treatable.

Key words : Intrathecal morphine, Postcaesarean section analgesia, VNS (Verbal numerical pain score)

*นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญทางวิสัญญี กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลสุรินทร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดและอาการไม่พึงประสงค์ของ morphine 3 ขนาดที่บริหารทางช่องไขสันหลัง

รูปแบบการวิจัย : Randomized controlled trial (RCT)

สถานที่ศึกษา : ห้องผ่าตัด, หอผู้ป่วยสูติกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์

กลุ่มเป้าหมาย : ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ครบกำหนด อายุระหว่าง 15-45 ปี ASA physical status I-II ที่มารับการผ่าตัดคลอดที่ห้องผ่าตัด โรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 102 ราย

วิธีการศึกษา : การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 34 คน โดยวิธีสุ่มตัวอย่าง
กลุ่มที่ 1 ได้ morphine 0.1 mg บริหารทางช่องไขสันหลัง
กลุ่มที่ 2 ได้ morphine 0.2 mg บริหารทางช่องไขสันหลัง
กลุ่มที่ 3 ได้ morphine 0.3 mg บริหารทางช่องไขสันหลัง
ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน VNS, ระยะเวลาที่เริ่มปวด, จำนวน tramal ฉีดทางหลอดเลือดดำ และผลข้างเคียงจากยา morphine (การกดการหายใจ อาการคลื่นไส้, อาเจียน อาการคัน และอาการง่วงซึม) หลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง

สถิติ : Oneway anova และ chi-square test

ผลการศึกษา : ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน pain free duration ของกลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 นานกว่ากลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, post operative analgesia duration ของกลุ่ม 3 นานกว่ากลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, จำนวน tramal ที่ผู้ป่วยได้รับในกลุ่ม 1 จะมากกว่ากลุ่ม 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, VNS ที่ 4, 8, 12 ชั่วโมงหลังผ่าตัดในกลุ่ม 2 และ 3 จะต่ำกว่า กลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, อัตราการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน, อาการคันในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ไม่พบอุบัติการณ์ของการกดการหายใจในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

สรุป : การให้ morphine ทางช่องไขสันหลัง ในขนาด 0.3 mg เพื่อลดความเจ็บปวดหลังผ่าตัดคลอด เป็นขนาดที่เหมาะสมที่ให้ผลระงับปวดได้ดี แม้ว่าผลข้างเคียงของยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของ morphine แต่เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและสามารถรักษาให้หายได้

Key words : การให้ morphine ทางช่องไขสันหลัง การระงับปวดหลังผ่าตัด การผ่าตัดคลอด

บทนำ

การผ่าตัดคลอด (Cesarean section) เป็นการผ่าตัดใหญ่ ซึ่งหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะเจ็บแผลผ่าตัดรุนแรงมาก ทำให้ต้องการยาระงับปวดชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 4-6 ชั่วโมง ผลเสียจากการปวดแผลผ่าตัดและจากการฉีดยาแก้ปวด ทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัว หลังผ่าตัดช้าและให้นมบุตรได้ช้า

การผ่าตัดคลอดในโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ ตุลาคม 2550-กันยายน 2551 (ปีงบประมาณ 2551) มีจำนวนถึง 2,676 ราย ซึ่งผู้ป่วยได้รับการให้ยาสลบจำนวน 1,226 ราย และได้รับการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลัง spinal anesthesia เป็นจำนวน 1,450 ราย ซึ่งการให้ morphine ทางช่องไขสันหลัง (spinal หรือ intrahecal) เพื่อระงับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดคลอด พบว่าได้ผลดีมาก มีฤทธิ์นานและใช้ยาน้อย[1] ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังแต่ไม่ได้ intrathecal morphine จะเริ่มปวดแผลผ่าตัดจนต้องการยาระงับปวดเฉลี่ยที่ 6.06 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ intrathecal morphineสามารถระงับปวดได้ดีและนานถึง 18-24 ชม. ขนาดของ spinal morphine ที่ใช้ระงับปวดหลังผ่าตัดคลอด มีรายงานตั้งแต่ 0.1-0.5 mg[2,3,4] แต่อย่างไรก็ตาม การให้ Intrathecal morphine ก็มีผลข้างเคียงที่พบร่วมด้วยบ่อยๆ คือ คลื่นไส้อาเจียน คัน ส่วนผลข้างเคียงที่พบไม่บ่อยแต่มีความสำคัญและต้องค่อยระวัง คือ respiratory depression

ผู้ศึกษาได้ให้การดูแลผู้ป่วยผ่าตัดคลอดโดยให้ Intrathecal morphine 0.3 mg. สำหรับระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดในผู้ป่วย รพ.สุรินทร์ พบว่าผลการระงับปวดดีมาก ผู้ป่วยปวดแผลหลังผ่าตัดลดลงชัดเจน สามารถลุกนั่ง ยืน เดิน และให้นมบุตร ได้รวดเร็วขึ้น แต่พบข้อเสียคือ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก จนต้องได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาแก้อาเจียนเข้าหลอดเลือดดำ ผู้ศึกษาจึงได้ทำการศึกษาโดยลดขนาดของ morphine ลง เป็น 0.1 mg., 0.2 mg. เปรียบเทียบกับขนาดเดิมคือ 0.3 mg. โดยศึกษาถึงระยะเวลาการระงับปวด VNS หลังการผ่าตัด ปริมาณยาระงับปวดที่ผู้ป่วยต้องการ และผลข้างเคียง (nausea vomiting, pruritus, respiratory depression, somnolence, urinary retention) ในแต่ละกลุ่ม เพื่อศึกษาเปรียบเทียบขนาดของ Intrathecal morphine ที่เหมาะสม ที่ให้ฤทธิ์ระงับปวดได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อยลง ในผู้ป่วยผ่าตัดคลอด โรงพยาบาลสุรินทร์

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดคลอด และยินยอมให้ฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง จำนวน 102 คน ASA class I-II อายุระหว่าง 15-45 ปี ไม่มีข้อห้ามสำหรับ spinal anesthesia ในช่วงเดือนมกราคม-ธันวาคม 2551 แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 34 คน โดยวิธีจับฉลากหมายเลข 1-3

กลุ่ม 1 (n=34) ได้รับ 0.5% heavy marcaine 2.1 cc + morphine 0.1 cc (0.1mg)*

กลุ่ม 2 (n=34) ได้รับ 0.5% heavy marcaine 2.1 cc+morphine 0.1 cc (0.2mg)*

กลุ่ม 3 (n=34) ได้รับ 0.5% heavy marcaine 2.1 cc+morphine 0.1 cc (0.3mg)*

*โดยการผสม morphine ในกลุ่ม 1, กลุ่ม 2, กลุ่ม 3 จะใช้ Syring insulin ดูดยา morphine 0.1 cc (10 mg/cc) 0.2cc, 0.3 cc ตามลำดับ ผสมกับ NSS จนได้ 1 cc จะได้ยา morphine ในกลุ่ม 1 0.1cc = 0.1mg กลุ่ม 2 0.1 cc=0.2 mg กลุ่ม 3 0.1

cc = 0.3 mg ตามลำดับ

ทั้ง 3 กลุ่มจึงมีปริมาณยาชาใน Syring เท่ากันเป็น 2.2 cc โดยพยาบาลผู้ดูแลและติดตามผู้ป่วยจะไม่ทราบปริมาณของ morphineที่ให้ในผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจเยี่ยม ขอคำยินยอมก่อนการศึกษา อธิบายขั้นตอนการให้ยาระงับความรู้สึก และสอนวิธีประเมินความปวดแผลหลังผ่าตัดด้วย VNS 0-10 (verbal numerical pain score) ผู้ป่วยจะได้สารน้ำ preloading fluid ด้วย Lactated Ringer solution 10 cc/kg ในเวลา 15-20 นาที ก่อนทำ spinal anesthesia วิสัญญีแพทย์ ทำ spinal anesthesia ที่ระดับ L2-3 หรือ L3-4 intervertebral space ในท่านอนตะแคง โดยใช้เข็ม spinal ขนาด 27 G ชนิดปลายตัด หลังการทำ spinal anesthesia ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวังตลอดการผ่าตัด โดยการบันทึกความอิ่มตัวของออกซิเจน, ความดันโลหิต และชีพจร ทุก 2 นาที ใน 15 นาทีแรก และวัดทุก 5 นาทีจนครบชั่วโมง ทดสอบการชาโดย pinprick sensation ทุก 5 นาทีใน 20 นาทีแรก

บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อายุ, น้ำหนัก

บันทึกผลข้างเคียงระหว่างการผ่าตัด

- ภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ถ้ามีอาการอาเจียนรุนแรง (อาเจียน > 2 ครั้ง) จะได้รับการรักษาด้วย Metocloplamide 10 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

- ความดันเลือดต่ำ (ความดันเลือด Systolic ลดลง > 20% ของ base line) จะได้รับการรักษาด้วย ephedrine 6 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

- อาการหนาวสั่น ให้การรักษาด้วย pethidine 10-20 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

บันทึกข้อมูลหลังการผ่าตัด

- ประเมินผลการระงับปวดด้วย VNS ที่เวลา 4, 8, 12 และ 24 ชม. หลังผ่าตัด โดยให้ Tramal 50 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เมื่อ VNS $\geq$ 7 และฉีดซ้ำได้ทุก 4 ชั่วโมง

- บันทึกจำนวนครั้งและขนาดของTramal ที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง

- บันทึก pain free duration (ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ intrathecal morphine จนกระทั่ง VNS $\geq$ 4 ครั้งแรก)

- บันทึก post operative analgesia duration (ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ intrathecal morphine จนกระทั่ง VNS $\geq$ 7)

- บันทึกระดับอาการคลื่นไส้ อาเจียน จำนวนและขนาดของ metocloplamide ที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

- บันทึกระดับอาการคัน, จำนวนและขนาด Chlorpheniramine ที่ฉีดทางหลอดเลือดดำ

- บันทึกอัตราการหายใจ ถ้าหายใจ < 8 ครั้ง/นาที แสดงว่ามีการกดการหายใจ (Respiratory depresstion)

- บันทึกอาการปัสสาวะไม่ออก

- บันทึก sedation scores

การประเมิน VNS (Verbal numerical pain score) โดยให้คะแนน 0-10

0 = ไม่มีความเจ็บปวดเลย

10 = มีความเจ็บปวดมากที่สุด

ระดับอาการคัน แบ่งเป็น

0 = ไม่คัน

1 = คันเล็กน้อย

2 = คันปานกลาง

3 = คันรุนแรง ให้การรักษาด้วย Chlorpheniramine 10 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดซ้ำได้ทุก 4 ชั่วโมง

ระดับอาการคลื่นไส้อาเจียน แบ่งเป็น

0 = ไม่คลื่นไส้

1 = คลื่นไส้

2 = อาเจียน 1- 2 ครั้ง

3 = อาเจียน > 2 ครั้ง ให้การรักษาด้วย Metoclopramide 10 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดซ้ำได้ทุก 4 ชั่วโมง

Sedation scores แบ่งเป็น

0 = ตื่นดี ไม่ง่วงซึม

1 = ง่วงเล็กน้อย ปลุกตื่นง่าย

2 = หลับบ่อย ง่วงปานกลาง แต่ปลุกตื่นง่าย

3 = ง่วงมาก ปลุกตื่นยาก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่เป็น continuous variable (mean±SD) จะเปรียบเทียบทางสถิติ โดยใช้ ANOVA test (F-test) ข้อมูลที่มี normal distribution จะอ่านผล Post Hoc multiple comparisons ด้วย LSD ข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติ (non parametric data) อ่านผลด้วย Tamhane's T2 สำหรับข้อมูลที่เป็น discrete variable (number, %) จะวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของทั้ง 3 กลุ่ม โดยใช้ Chi-square test ค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป ค่าเฉลี่ยอายุ น้ำหนัก ระดับการชา การเกิดความดันเลือดต่ำ จำนวน ephedrine (mg) ที่ให้ระหว่างการผ่าตัดในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

Table 1 Demographic data and intraoperative data (mean + SD) (number,%)

	Group 1 MO=0.1 mg (n=34)	Group 2 MO=0.2 mg (n=34)	Group 3 MO=0.3mg (n=34)	P=value
Age (year)	29.1±4.9	28.1+7.2	31.0±6.0	0.134[a]
Weight (kg)	64.8±8.1	64.9±7.8	68.2±8.4	0.157[a]
Anesthesia level (Thoracic level range)	4.5(T_4-T_6)	4.7 (T_2-T_6)	4.5(T_4-T_6)	0.747[a]
Ephedrine dose (mg)	7.9±8.1	9.9±8.0	12.0±13.3	0.072[a]
Hypotension (n,%)	21 (61.8%)	24 (70.6%)	24 (70.6%)	0.668[b]

[a]One way anova

[b]Chi-square test

ประเมินความปวดแผลผ่าตัดหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มปวดแผลหลังผ่าตัด (เมื่อ pain score ≥ 4 ครั้งแรก) เรียกว่า pain free duration ในกลุ่ม 2, 3 เท่ากับ 14.9±8.3 ชั่วโมง และ 14.8±8.5 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งนานกว่ากลุ่ม 1 (8.4±6.4 ชั่วโมง) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตารางที่ 2

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มปวดแผลมาก และได้รับยาฉีดแก้ปวด (เมื่อ pain score ≥ 7) เรียกว่า postoperative analgesia duration ในกลุ่ม 3 (21.6±5.3 ชั่วโมง) จะนานกว่ากลุ่ม 1 (17.8±6.7

ชั่วโมง) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่ม 2 (20.6±5.7 ชั่วโมง) ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 1, 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยที่ปวดแผลมากจนต้องการยาฉีดแก้ปวดในกลุ่ม 1,2,3 เท่ากับ 17 คน (ร้อยละ 50), 10 คน (ร้อยละ 29.4), 6 คน (ร้อยละ 17.6) ตามลำดับ ซึ่งต่างก็แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการยาฉีดแก้ปวด 2 ครั้งในกลุ่ม 1, 2, 3 เท่ากับ 7 คน (ร้อยละ 20.6), 3 คน (ร้อยละ 8.8), 2 คน (ร้อยละ 5.9) ตามลำดับ (รูปที่ 1)

จำนวน tramal ที่ผู้ป่วยได้รับในกลุ่ม 1 (35.3 mg) จะมากกว่า กลุ่ม 3 (11.7 mg) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่ม 2 (19.1 mg) ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 1, 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

Table 2 Post operation analgesic characteristics (mean±SD) (number, %)

	Group 1	Group 2	Group 3	P-value
Pain free duration (hr.)#	8.4±6.4	14.9±8.3	14.8±8.5	0.001*
Post op analgesic duration (hr.)&	17.8±6.7	20.6±5.7	21.6±5.7	0.027*
Patients required tramal (n,%)	17 (50%)	10 (29.4%)	6 (17.6%)	0.016*
Total tramal requirements (mg, range)&	35.3 (0-100)	19.11 (0-100)	11.7 (0-100)	0.016*

Group 1 was significantly different from Groups 2 and 3

& Group 1 was significantly different from groups 3

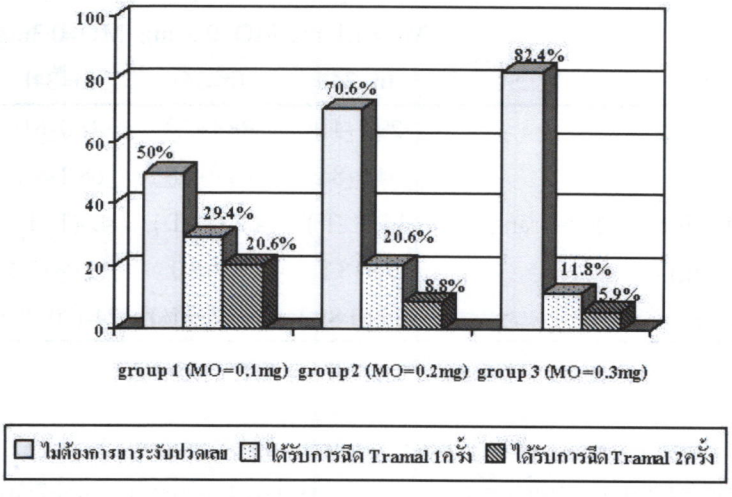


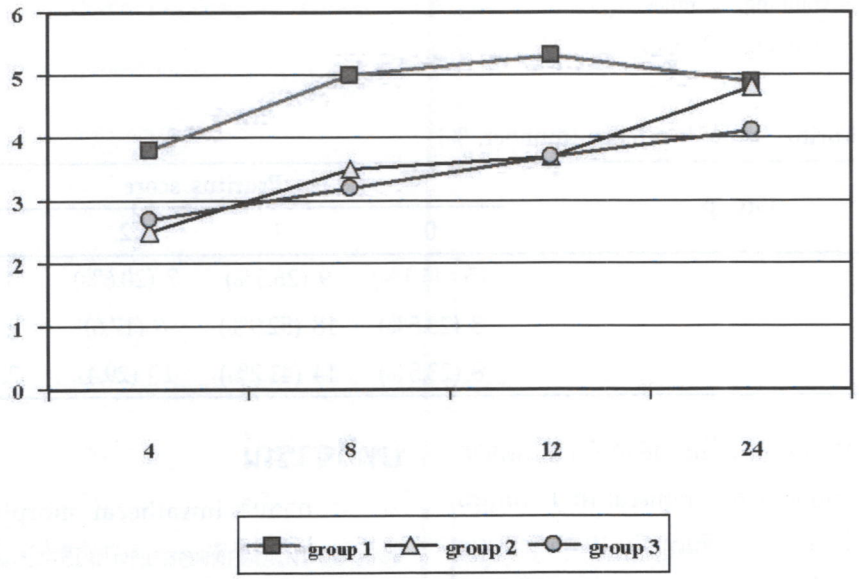
Figure 1 Number of Tramal injections within 24 postoperative hours

เปรียบเทียบระดับความเจ็บปวดด้วย VNS ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (ตารางที่ 3) พบว่าที่เวลา 4, 8, 12 ชั่วโมง หลังผ่าตัด กลุ่ม 2 กลุ่ม 3 มี VNS ต่ำกว่า กลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3, รูปที่ 2) แต่ที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด VNS ของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Table 3 VNS (Mean ± SD) at 4, 8, 12, 24 postoperative hours

VAS (postoperative hours)	Group 1	Group 2	Group 3	P-value
4	3.8±1.6	2.5±1.8	2.7±1.4	0.001*
8	5.0±1.9	3.5±2.1	3.2±2.1	0.001*
12	5.3±2.0	3.7±2.0	3.7±2.2	0.001*
24	4.9±1.9	4.8±2.1	4.1±2.0	0.230

Figure 2 VNS at 4, 8, 12, 24 postoperative hours



ผลข้างเคียงหลังผ่าตัดของ spinal morphine

อาการคลื่นไส้อาเจียน พบอัตราการเกิดในกลุ่ม 1 กลุ่ม 2 กลุ่ม 3 เท่ากับ 13 คน (ร้อยละ 38.2) 20 คน (ร้อยละ 58.8) 18 คน (ร้อยละ 52.9) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง (อาเจียนมากกว่า 2 ครั้ง และต้องให้การรักษาโดยการฉีด Metoclopramide 10 mg ทางหลอดเลือดดำ) ในกลุ่ม 1 กลุ่ม 2 กลุ่ม 3 เท่ากับ 5 คน (ร้อยละ 14.7) 7 คน (ร้อยละ 20.6) 9 คน (ร้อยละ 26.5) ตามลำดับ ซึ่งมีจำนวนมากขึ้น ตามขนาดของ morphine ที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 5)

Table 4 Postoperative side effects Incidence (number,%)

	Group 1	Group 2	Group 3	P-value
nausea, vomiting	13 (38.2%)	20 (58.8%)	18 (52.9%)	0.217
pruritus	19 (55.9%)	26 (76.5%)	26 (76.5%)	0.103

Table 5 nausea and vomiting score. Incidence (number, %)

Group	N/V score			
	0	1	2	3
group 1	21 (61.8%)	3 (8.8%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)
group 2	14 (41.2%)	5 (14.7%)	8 (23.5%)	7 (20.6%)
group 3	16 (47.1%)	0 (0%)	9 (26.5%)	9 (26.5%)

0 = no

1 = nausea

2 = vomiting 1-2 times

3 = vomiting > 2 times

Table 6 Pruritus score. Incidence (number, %)

Group	Pruritus score			
	0	1	2	3
group 1	15 (44.1%)	9 (26.5%)	7 (20.6%)	3 (8.8%)
group 2	8 (23.5%)	18 (52.9%)	6 (17.6)	2 (5.9%)
group 3	8 (23.5%)	14 (41.2%)	10 (29.4)	2 (5.9%)

อาการคัน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการให้ morphine ทาง intrathecal พบว่า ในกลุ่ม 1 กลุ่ม 2 กลุ่ม 3 มีอาการคันเท่ากับ 19 คน (ร้อยละ 55.9) 26 คน (ร้อยละ 76.5) และ 26 คน (ร้อยละ 76.5) ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) กลุ่ม 2 กลุ่ม 3 มีอัตราการเกิดอาการคัน มากกว่า กลุ่ม 1 อย่างชัดเจน แต่ผู้ป่วยส่วนมากมีอาการคันเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง มีเพียงส่วนน้อย กลุ่ม 1 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 8.8) กลุ่ม 2 จำนวน 2 คน (ร้อยละ 5.9) กลุ่ม 3 จำนวน 2 คน (ร้อยละ 5.9) มีอาการคันรุนแรง และได้รับการรักษาด้วย chlorpheniramine 4 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 6)

ผู้ป่วยทุกราย มี sedation score ระดับ 0-1 และไม่พบอุบัติการณ์ของการกดการหายใจในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

บทวิจารณ์

การให้ intrathecal morphine เพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดเป็นวิธีที่นิยมใช้กันมาก เพราะใช้ยาขนาดน้อย มีรายงานการใช้ยาในขนาด 0.1-0.5 mg[2,3,5,6,7,8,9] ระงับปวดได้ดีและนานถึง 18-24 ชั่วโมง

Intrathecal morphine เป็นการให้ยาโดยตรง เข้าสู่ CSF และจะออกฤทธิ์โดยตรงโดยไปกด nociceptive cells in rexed laminae I, II และ I ของ dosal horn ของ spinal cord ทำให้สามารถระงับปวด ได้แรงมากกว่าmorphine ขนาดเดียวกันที่ให้ทางเส้นเลือดดำ แต่จะไม่กด Laninae IV, VI neurons ซึ่งตอบสนองต่อ nonnoxious cutaneous และ proprioceptive stimuli ไม่มี moter และ sympathetic blockade ทำให้ผู้ป่วยลุกยืนเดินได้เร็วและมีฤทธิ์ของ Hypotension น้อยมาก[10]

การออกฤทธิ์ของ opiod ใน CSF ขึ้นกับ lipid solubility Fentanyl, Sufentanyl ซึ่งเป็น lipid-soluble opiods จะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า และหมดฤทธิ์เร็วกว่า (rapid onset,short duration) ส่วน morphine ซึ่งเป็น water-soluble agents จะออกฤทธิ์ช้า (onset 45-60 นาที) แต่มีฤทธิ์อยู่นาน (long duration) 18-24 ชั่วโมง[11]

ภาวะแทรกซ้อนของ intrathecal morphine ที่พบบ่อยคือ pruritus, nausea, vomiting, urinary retension ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่พบไม่บ่อยแต่มีความสำคัญ คือ การกดการหายใจ (Respiratory depression)

ผู้ศึกษาได้ทำการศึกษาเพื่อหาขนาดของ intrathecal morphine ที่เหมาะสมที่ให้ผลในการระงับปวดสูงสุด และมีผลข้างเคียงน้อย จากการศึกษานี้พบว่า การระงับปวดหลังผ่าตัดคลอด 24 ชั่วโมง

กลุ่ม 1 (MO 0.1 mg) มี pain free duration 8.4 ชั่วโมง และมี post operative analgesia duration 17.8 ชั่วโมง มีผู้ป่วย 50% ที่ไม่ต้องการยาฉีดแก้ปวด และจำนวน Tramal ที่ต้องการเฉลี่ย 35.3 mg ผู้ป่วยที่ต้องการยาฉีดแก้ปวด 2 ครั้ง มีจำนวน 7 คน (20.6%)

กลุ่ม 2 (MO 0.2 mg) มี pain free duration 14.9 ชั่วโมง และ มี postoperative analgesia duration 20.6 ชั่วโมง มีผู้ป่วย 70.6% ที่ไม่ต้องการยาฉีดระงับปวดเลย จำนวน tramal ที่ต้องการ เฉลี่ย 19.1 mg และมีผู้ป่วยที่ต้องการยาฉีดแก้ปวด 2 ครั้ง จำนวน 3 คน (8.8%)

กลุ่ม 3 (MO 0.3 mg) มี pain free duration 14.8 ชั่วโมง และ มี postoperative analgesia duration 21.6 ชั่วโมง มีผู้ป่วย 82.4% ที่ไม่ต้องการยาฉีดระงับปวดเลย จำนวน tramal ที่ต้องการ เฉลี่ย 11.7 mg. และผู้ป่วยที่ต้องการฉีดแก้ปวด 2 ครั้ง จำนวน 2 คน (5.9%)

จากการศึกษานี้จะเห็นว่า เมื่อเราให้ intrathecal morphine เพิ่มขึ้นจะทำให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มปวดแผล (pain free duration) และระยะเวลาที่ต้องการยาแก้ปวดครั้งแรกนานขึ้น จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ต้องการยาระงับปวดเลย หลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง เพิ่มขึ้น มีความต้องการ tramal ฉีดเฉลี่ยน้อยลง และผู้ป่วยที่ต้องการยาฉีดแก้ปวด 2 ครั้ง ก็ลดลงด้วย ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันจะพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ เมื่อดู VNS ที่ 4, 8, 12 ชั่วโมง หลังผ่าตัดพบว่า กลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 มีค่า VNS ต่ำกว่า กลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้ MO 0.2, 0.3 mg มีVNSเฉลี่ยหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง ต่ำกว่า กลุ่ม 1 อย่างต่อเนื่อง แสดงว่ากลุ่ม 2, กลุ่ม 3 นอกจากจะมี duration ที่นานกว่าแล้ว ยังให้ intensity ของ analgesia มากกว่าด้วย

ผลการศึกษาของ Abouleish et al.[5] ที่ให้ Intrathecal MO 0.2 mg เปรียบเทียบกับการให้ NSS สำหรับ post C/S analgesia พบว่า mean duration ของ analgesia ในกลุ่ม MO 0.2 mg เท่ากับ 27 ชั่วโมง ส่วนในกลุ่มที่ได้ NSS จะมีค่าประมาณ 2 ชั่วโมง และไม่พบ การเกิด Hypoxemia หรือ respiratory depression

การศึกษาของ Abboud et al[2] ได้ศึกษาถึง post C/S analgesia โดยให้ Intrathecal morphine 0.1 และ 0.25 mg พบว่า mean duration ของ analgesia เท่ากับ 18.6 และ 27.7 ชั่วโมง ตามลำดับ

การศึกษาของ Charuluxananan S.et al[6] ได้ทำการศึกษาหาขนาดที่เหมาะสมของ Intrathecal morphine ขนาด 0.1, 0.15, 0.2 mg สำหรับ post C/S analgesia พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Morphine 0.15 และ 0.2 mg ให้การระงับปวด

ได้นานถึง 46.27 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่ากลุ่ม 0.1 mg (29.07 hr.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาทั้ง 3 ข้างต้นจะเห็นว่าระยะเวลาการระงับปวดของ Intrathecal morphine ยาวกว่า 24 ชั่วโมง (ซึ่งนานกว่าการศึกษาครั้งนี้) เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ เก็บข้อมูลหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมง และผู้ป่วยที่ไม่ปวดแผลและไม่ต้องการยาระงับปวดชนิดฉีดเลยใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด จะเก็บข้อมูลว่า post operative analgesia duration เท่ากับ 24 ชั่วโมง จึงทำให้ได้ post operative analgesia duration ไม่เกิน 24 ชั่วโมง

แต่การศึกษาครั้งนี้ ได้ค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ratanachai P, MD et al[7] ซึ่งศึกษาการให้ spinal morphine 0.2 และ 0.4 mg พบว่า total postoperative analgesia duration เท่ากับ 16.88 และ 20.36 ชั่วโมง ตามลำดับหรือการศึกษาของ K.C. Lan[8] ซึ่งให้ Intrathecal morphine ขนาด 0.1, 0.2, 0.3 มก. ตามลำดับ มี time to first analgesia เท่ากับ 9, 23, 21.5 ชม. ตามลำดับ ซึ่งสองการศึกษาข้างต้นนี้เก็บระยะเวลาการระงับปวดที่ 24 ชั่วโมง เหมือนกับการศึกษานี้ จึงได้ข้อมูลที่ใกล้เคียงกัน (ไม่เกิน 24 ชั่วโมง)

จากผลการศึกษาของ K.C. Lan[8] กลุ่ม 0.1 mg ผู้ป่วยไม่ต้องการยาระงับปวดเลย เท่ากับ 70.8% กลุ่ม 0.2 mg เท่ากับ 88% และกลุ่ม 0.3 mg. เท่ากับ 88% ส่วนการศึกษาของ Ratanachai P.[7] พบว่า กลุ่ม 0.2 mg และ 0.4 mg. ไม่ต้องการยาระงับปวดเลยเท่ากับ 53.06% และ 88% ตามลำดับ

ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาและการศึกษาครั้งนี้ จะพบความสัมพันธ์ว่าเมื่อให้ Intrathecal morphine ขนาด 0.1-0.4 mg. ระยะเวลาการระงับปวดจะนานขึ้น ตามขนาดของ morphine ที่เพิ่มขึ้น จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการยาระงับปวดเพิ่มจะน้อยลง และขนาดของยาระงับปวดที่ต้องการก็ลดลงด้วย ถึงแม้ว่าระยะเวลาอาจจะแตกต่างกันบ้าง ก็อาจเป็นกับการตอบสนองต่อ pain ที่ต่างกัน ระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บข้อมูลหรือระดับของ VNS เมื่อผู้ป่วยต้องการยาระงับปวดในแต่ละการศึกษาอาจจะแตกต่างกัน

จากการศึกษาครั้งนี้ intrathecal morphine 0.2, 0.3 mg น่าจะเป็นขนาดที่เหมาะสม เพราะว่า สามารถระงับปวดได้นานกว่า ผู้ป่วยต้องการยาระงับปวดเพิ่มน้อยกว่า และมี VNS ที่ 4, 8, 12 ชั่วโมง ต่ำกว่า กลุ่ม 0.1 mg อย่างต่อเนื่อง

ผลข้างเคียงของIntrathecalmorphine อาการคลื่นไส้อาเจียนเกิดจาก rostral flow ของ opiod ใน CSF หรือ Systemic transport ของ significant opiod level ไปที่ vomiting center และ Chemoreception trigger zone ใน medulla[10] มีรายงานการเกิดคลื่นไส้ อาเจียนประมาณ 30-50% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Intrathecal morphine จากการศึกษานี้ พบอัตราการเกิดคลื่นไส้อาเจียนในกลุ่ม 2, 3 จะมากกว่ากลุ่ม 1 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้นคือเมื่อเราให้ Intrathecal morphine ในขนาดเพิ่มขึ้น มีโอกาสเกิดคลื่นไส้ อาเจียนเพิ่มขึ้น แต่จะไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของ morphine (dose-related response) แต่เมื่อแบ่งระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้, อาเจียน จะพบว่าในกลุ่มที่อาเจียน > 2 ครั้ง (และต้องการ การรักษาด้วยยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) ในกลุ่ม 3 (26.5%) มากกว่า กลุ่ม 2 (20.6%) และมากกว่า กลุ่ม 1 (14.7%) ซึ่งบอกได้ว่าความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียน จะเพิ่มขึ้น ตามขนาดของ morphine ที่เพิ่มขึ้น

อาการคันเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการคันเพียงเล็กน้อย และมีจำนวนน้อยที่คันรุนแรงจนต้องให้การรักษา พบอัตราการเกิดประมาณ 50-80%[3,7,9] จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม 1, กลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 มีอาการคัน เท่ากับ 55.9%, 76.5%, 76.5% ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการคันในกลุ่ม 2, 3 มีจำนวนเท่ากัน และมากกว่ากลุ่ม 1 ชัดเจน แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้นคือ เมื่อเราให้ Intrathecal morphine ขนาดมากขึ้นก็มีโอกาสเกิดอาการคันมากขึ้น แต่ไม่เป็น dose related response (ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของ opiod ที่ใช้) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Milner[9] หรือ K.C. Lam[8] นอกจากนี้ ระดับความรุนแรงของอาการคัน ก็ไม่สัมพันธ์กับขนาดของ Intramorphine ที่ให้ด้วย อาการคันและอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การกดการหายใจ (respiratory depression) เป็นผลข้างเคียงที่พบน้อยแต่สำคัญและรุนแรงของ intrathecal morphine การเกิดearly respiratory depression เป็นผลจาก vascular uptake และ CNS deliver จึงไม่พบเมื่อเราให้ Intrathecal morphineเพราะเราใช้ยาขนาดน้อย แต่ delay respiratory depression (6-10 ชม.) หลังให้ยา อาจเกิดขึ้นได้เป็นผลจาก rostral spread ของยาใน CSF ไปที่ respiratory centre ใน brain stem การศึกษาครั้งนี้ ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่มีอัตราการหายใจ น้อยกว่า 8 ครั้ง/นาที ผลการศึกษา ของ Abboud TK[2] ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับ ventilatory response ต่อ CO_2 ในผู้ป่วย ที่ได้รับ Intrathecal morphine ไม่พบ อุบัติการณ์การเกิด respiratory depression ในขนาดยาถึง 0.25 mg. การศึกษาของ Ratanachai P.[7] ซึ่งให้Intrathecal morphine 0.2 และ 0.4 mg. ก็ไม่พบผลข้างเคียงนี้ ดังนั้น ขนาดที่ใช้ในการทดลองนี้ จึงเป็นขนาดที่ปลอดภัยและมีโอกาสเกิด respiration depression น้อยมาก แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติก็จำเป็นต้อง monitor อัตราการหายใจของผู้ป่วย หรือ monitor SPO_2 ตลอด 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

สรุป

การให้ intrathecal morphine ขนาด 0.2 และ 0.3 mg จะมีระยะเวลาการระงับปวดหลังผ่าตัด และ VNS ที่ 4, 8, 12, 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดใกล้เคียงกัน แต่เมื่อดูจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ต้องการยาฉีดระงับปวด และขนาดของ tramal เฉลี่ยจะพบว่าในกลุ่ม 3 น้อยกว่า กลุ่ม 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผลข้างเคียงเรื่อง คลื่นไส้อาเจียน และอาการคัน ที่พบในกลุ่ม 2 และ กลุ่ม 3 ก็มีค่าใกล้เคียงกัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น Intrathecal morphine 0.3 mg จึงเป็นขนาดที่เหมาะสมสำหรับใช้ในการระงับปวดหลังการผ่าตัดคลอด ถึงแม้จะมีผลข้างเคียงเรื่อง คลื่นไส้ อาเจียน หรือคัน แต่ก็สามารถรักษาให้หายได้ง่าย โดยให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญเรื่องการกดการหายใจ

บรรณานุกรม

1. Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for post caesarean analgesia- A clinical comparison. Anesthesiology 1988 ; 68: 925-29.
2. Abboud TK, Dror A, Mosaad P. et al. Minidose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain : Safety, efficacy and ventilatory responses to carbon dioxide. Anesthe Analg 1988 ; 67:137-43.
3. Gerancher JC, Floyd H, Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after caesarean delivery. Anesthe Analg 1999 ; 88 : 346-51.
4. Swart M, Sewell J, Thomas D. Intrathecal morphine for caesarean section : an assessment of pain relief, satisfaction and side effects. Anesthesia 1997 ; 52 : 373-7.
5. Abouleish E, Rawal N, Salior K, et al. Combind intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. Anesthe Analg 1998 ; 67 : 370-4.
6. Charuluxananan S, Kyokong O, Pongpakdee K. Optimal dose of intrathecal morphine for postoperative pain relif in cesarean section. Thai Journal of Anesthesiology 1996 ; 22 : 82-7.
7. Ratanachai P, Ungkasuwan W. et al. The comparison of intrathecal morphine dosage for post-operative analgesia in cesarean section patients. Thai Journal of Anesthesiology 1996 ; 22 : 4 : 247-52.
8. K.C. Lam, S.N.R. Chan, et al. Inrathecal morphine for post-caesarean section analgesia : a comparison of 3 doses. ASEAN Journal of anesthesiology 2004 ; 5: 1 : 10-17.
9. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective caesarean section. A comparison between 0.1 mg และ 0.2 mg. Anesthesia 1996 ; 51 : 871-3.
10. Timothy R. Epidural and subarachnoid opiods. In : Michael Ferrante, Timothy R. Vade Boncouer, eds. postoperative pain management. Churchill Livingston : London, 1993 ; 279-303.
11. Raymond S. Sinatra. Postoperative analgesia : Epidural and Spinal Techniques. In : David H. Chestnut, eds. Obstetric anesthesia : Principles and practice. Mosby-YearBook, Inc. : St. Louis, 1994 ; 513-547.