

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การรับประทานยา Norgesic® ก่อนดมยาสลบช่วยป้องกันอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ จากยา succinylcholine หลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมง : การศึกษาแบบทดลองโดยการสุ่ม Preoperative Norgesic® prevent succinylcholine-induced myalgia in postoperative pain: The double-blind randomized, placebo-controlled trial

ภูมิวิทย์ วงษา, พ.บ.*

Poomwit Wongs, M.D.*

*กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 32000

*Department of anesthesiology, Buriram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 32000

Corresponding author. E-mail address: wongsa1704@gmail.com

Received: 30 Jun 2021 Revised: 05 Jul 2021 Accepted: 4 Aug 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ succinylcholine คาดว่าเป็นผลจาก fasciculation ทำให้เกิดบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อ Norgesic® มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ และลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ จึงน่าจะลดการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อได้
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Norgesic® เปรียบเทียบกับยา placebo ต่ออุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการดมยาสลบใส่ท่อช่วยหายใจด้วยยา succinylcholine ผลการศึกษาหลักคืออุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงแรก ผลการศึกษารองคือ ความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดที่เวลา 1, 6 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาสุ่มตัวอย่างมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบไปข้างหน้าปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง ในผู้ป่วยได้รับการดมยาสลบโดยใส่ท่อช่วยหายใจด้วยยา succinylcholine ทั้งหมด 60 คนโดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองได้ยา Norgesic®[NOR] 30 คน และกลุ่มควบคุมได้ยาหลอก [PLA] 30 คน ทานก่อนดมยาสลบ 2 ชั่วโมง บันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย อุบัติการณ์ และความรุนแรงของการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดที่เวลา 1,6 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ความต้องการยาแก้ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัด (paracetamol) และยาแก้ปวดแผลผ่าตัด (morphine) ผลข้างเคียงจากยา Norgesic® สถิติที่ใช้ student's t-test และ chi-squared test
- ผลการศึกษา** : อุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงกลุ่มทดลอง [NOR] ร้อยละ 26.7 เทียบกับกลุ่มควบคุม [PLA] ร้อยละ 73.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) ผลต่อความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดพบว่า ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มทดลอง [NOR] ที่ชั่วโมงที่ 1 และ 6 ($P=0.000$ และ 0.006) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องการรบกวนชีวิตประจำวัน ผลข้างเคียงจากยา และปริมาณยาแก้ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อที่ได้รับในทั้งสองกลุ่ม
- สรุป** : รับประทานยา Norgesic® ก่อนดมยาสลบ 2 ชั่วโมงช่วยลดอุบัติการณ์การปวดเมื่อยกล้ามเนื้อจากยา succinylcholine ใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด
- คำสำคัญ** : Succinylcholine อาการปวดเมื่อยหลังผ่าตัด Norgesic การป้องกัน

ABSTRACT

- Background** : Postoperative myalgia is one of the common side effects from fasciculation when patients received succinylcholine. Norgesic® has muscle relaxant effect from Orphenadrine therefore we assume that pretreatment with Norgesic® can reduce injuries from muscle spasm and painful muscular symptom.
- Objective** : To compare incidence of postoperative myalgia in 24 hours between patients received preoperative Norgesic® and placebo. The primary outcome was the incidence of postoperative myalgia in 24 hours. The secondary outcome was severity of myalgia at 1,6, 24 hours postoperative.
- Methods** : This is a prospective randomized double blinded controlled study. 60 patients undergoing general anesthesia using succinylcholine for intubation were randomized into two groups (n=30 each). Group[NOR] received Norgesic® 2 hours before operation, and Group[PLA] received placebo. Data on baseline characteristics, incidence of myalgia and postoperative pain scores on numeric rating scale at 1,6 and 24 hours after operation, the need to analgesic for myalgia(paracetamol) and surgical pain(morphine), and adverse effect of Norgesic® were collected. Student's t-test, chi-squared test were used.
- Results** : A total 60 patients were included in the analysis. The Norgesic® group had a significant lower postoperative myalgia (26.7% vs 73.3%; p=0.001) at 24 hours post-operative. There was no statistically significant difference in the activity of daily living (ADL) disturbance, drug's side effect and total rescue pain medication consumption.
- Conclusion** : Preoperative with Norgesic® 2 hour prior to operation decrease the incidence of postoperative succinylcholine related myalgia.
- Keywords** : succinylcholine, postoperative myalgia, Norgesic, prevention

หลักการและเหตุผล

Succinylcholine เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่มีคุณสมบัติออกฤทธิ์เร็ว หมดฤทธิ์เร็วจึงนิยมใช้สำหรับการใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อดมยาสลบ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยาชนิดนี้มีรายงานอุบัติการณ์ใน 24 ชั่วโมง ถึงร้อยละ 50⁽¹⁾ อาการมักไม่รุนแรง แม้ส่วนใหญ่หายได้เอง แต่พบว่าบางรายมีอาการรุนแรงส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น สาเหตุสำคัญของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดจากยา succinylcholine เชื่อว่าเป็นผลจากการเกิด fasciculation ในช่วงเริ่มต้น phase 1 block⁽²⁾ การ fasciculation เป็นการหดตัวของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรงและไม่เป็นระเบียบสัมพันธ์กันของกล้ามเนื้อก่อให้เกิดการบาดเจ็บ ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด fasciculation กับอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดยังไม่สรุปแน่ชัด⁽³⁾ ในระดับโมเลกุลอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดพบร่วมกับ

การเพิ่มขึ้นของแคลเซียมใน myoplasm เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลายมีการหลั่ง free fatty acid และ free radical ออกมาทำลายกล้ามเนื้อ⁽⁴⁾ จากการทบทวน meta-analysis ของ Schreiber และคณะ⁽¹⁾ ยาที่ใช้ในการป้องกันอาการปวดเมื่อยที่ 24 หลังผ่าตัด พบว่ายาในกลุ่ม benzodiazepine ช่วยลดอุบัติการณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด non-depolarizing ช่วยลดอุบัติการณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีการรายงานผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการตามัว เห็นภาพซ้อน หนังตาตก กลืนลำบาก เสี่ยงแพ้ยากลุ่ม NSAIDs มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดอุบัติการณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังไม่มีการวิจัยที่ศึกษาผลของยา Norgesic® ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษา Norgesic® เพื่อลดข้อจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs เช่น โรคกระเพาะอาหาร โรคไต⁽⁵⁾ Norgesic® มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ และลดอาการปวดจากกล้ามเนื้อเกร็งตัว (muscle spasm)

แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ยังไม่แน่ชัด แต่พบว่า orphenadrine citrate ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของยา Norgestic® ออกฤทธิ์ยับยั้ง muscarinic acetylcholine receptors และ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors⁽⁶⁾ แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยา orphenadrine citrate ยังไม่เป็นที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าการออกฤทธิ์ป้องกันการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเป็นผลโดยอ้อมจากการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ไม่ใช้การออกฤทธิ์โดยตรงที่กล้ามเนื้อจึงไม่มีผลทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติแต่อย่างใด⁽⁷⁾ คาดว่าผลการลดกล้ามเนื้อเกร็งตัวของยานี้ จะช่วยการลดการบาดเจ็บจากการเกิด fasciculation ได้นำมาสู่การศึกษาประสิทธิภาพของยา Norgestic® เปรียบเทียบกับยา placebo ต่ออุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยที่ได้รับการดมยาสลบใส่ท่อช่วยหายใจด้วยยา succinylcholine โดยตั้งสมมติฐานว่าผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา Norgestic® 2 ชั่วโมง ก่อนดมยาสลบ สามารถลดอุบัติการณ์ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Norgestic® เปรียบเทียบกับยา placebo ต่ออุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการดมยาสลบใส่ท่อช่วยหายใจด้วยยา succinylcholine ผลการศึกษาหลักคืออุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงแรก ผลการศึกษารองคือ ความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดที่เวลา 1, 6 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized double blinded controlled trial ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ สถานที่ทำการวิจัยคือ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยอายุ 18-70 ปี ASA classification I-II ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ที่เข้ารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วน และดมยาสลบแบบใส่ท่อช่วยหายใจด้วยยา succinylcholine คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา โดยการทำการ pilot study ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 10 คน

พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Norgestic® มีอุบัติการณ์ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังดมยาสลบที่ 24 ชั่วโมง ร้อยละ 30 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบอุบัติการณ์นี้ร้อยละ 70 กำหนด alpha 0.05 one-side, power 80%, two-sample comparison of proportion จากการคำนวณทางสถิติต้องใช้ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มละ 24 คน และคำนวณเผื่อการสูญเสียของกลุ่มตัวอย่าง ร้อยละ 20% ดังนั้นจะต้องทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 30 คน กลุ่มทดลอง 30 คน รวมทั้งหมด 60 คนหลักเกณฑ์การคัดประชากรออก คือ ประวัติแพ้ยา Norgestic® paracetamol มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อก่อนผ่าตัด ได้รับยาแก้ปวด เช่น Norgestic® NSAIDs ก่อนการดมยาสลบภายใน 12 ชั่วโมง ได้รับยาในกลุ่ม benzodiazepine, non-depolarizing muscle relaxants ก่อนการนำสลบหญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วย BMI>35 ผู้ป่วยที่วางแผนคาท่อช่วยหายใจหลังผ่าตัด ผู้ทำวิจัยคัดเลือกประชากรที่เข้าศึกษา อธิบายขั้นตอน และประโยชน์ของการวิจัยอย่างละเอียด อธิบายคำนิยามของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดว่าไม่ใช่การปวดบริเวณแผลผ่าตัด สอนวิธีการประเมินความปวดแบบ numeric rating scale (NRS) คะแนน 0 (ไม่ปวด) ถึง 10 (ปวดมากที่สุด) แก่ผู้ป่วยและถ้าผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมในการศึกษานี้ ผู้ป่วยลงชื่อในแบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่มเลือกทางคอมพิวเตอร์โดยผู้ร่วมวิจัย

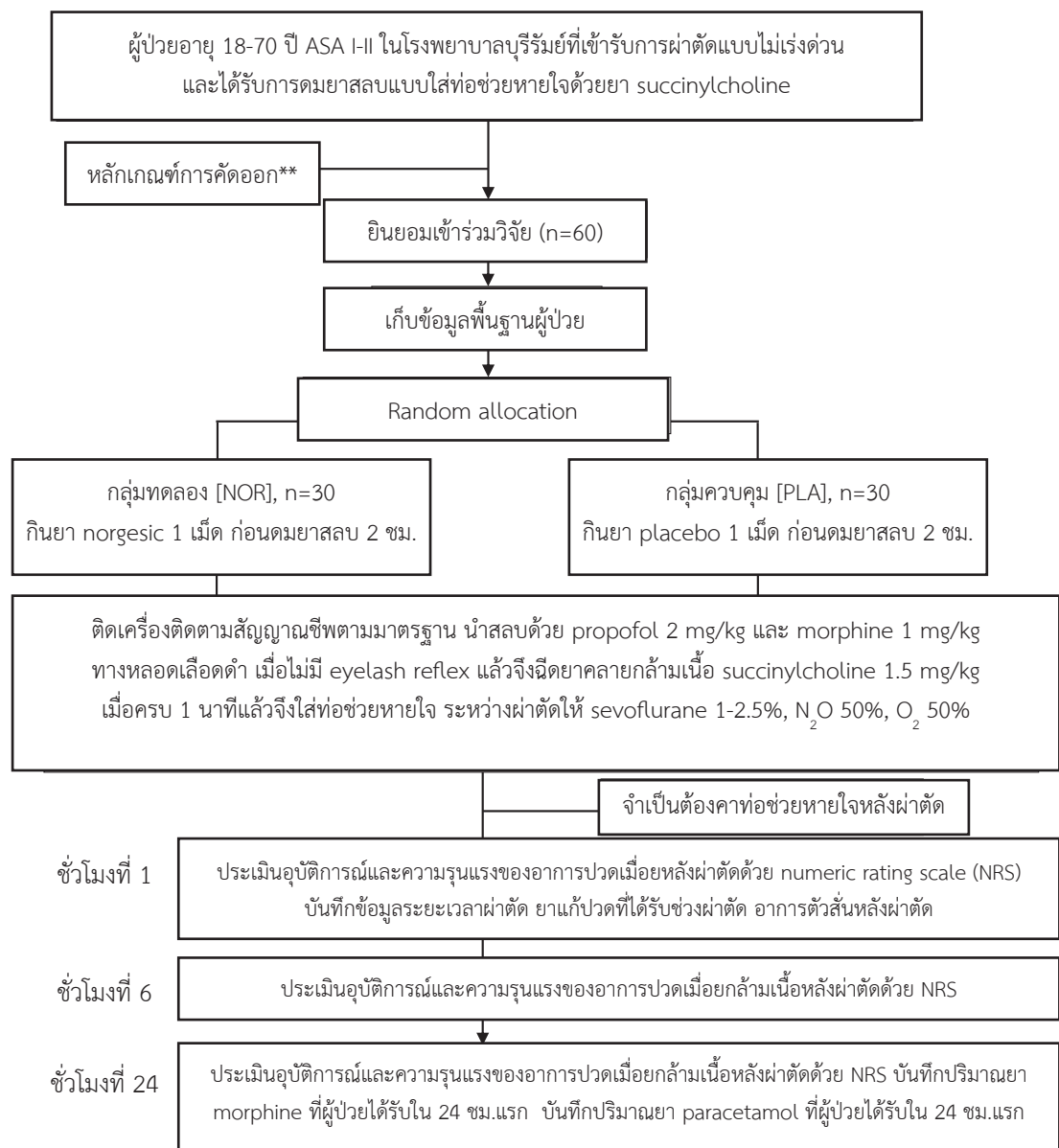
ก่อนวันผ่าตัด 1 วันผู้ป่วยจะได้รับของยาทึบปิดผนึกที่เตรียมไว้โดยผู้ร่วมวิจัยเรียงตามหมายเลข โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุม [PLA] จะได้รับของบรรจุยาหลอก กลุ่มทดลอง [NOR] จะได้รับของบรรจุยา Norgestic® บันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ชนิดของการผ่าตัด ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัดทุกรายจะได้รับการเตรียมตัวก่อนการผ่าตัดงดน้ำงดอาหาร 8 ชั่วโมง แต่ให้รับประทานยาในช่องก่อนเริ่มดมยาสลบ 2 ชั่วโมงได้โดยให้ดื่มน้ำตามไม่เกิน 30 มิลลิลิตร

ในห้องผ่าตัดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการยืนยันการรับประทานยาในช่องตามเวลาที่แจ้งไว้ติดเครื่องติดตามสัญญาณชีพตามมาตรฐาน นำสลบด้วย propofol 2 mg/kg และ morphine 1 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ เมื่อไม่มี eyelash reflex แล้วจึงฉีดยากล้ามเนื้อ succinylcholine 1.5 mg/kg เมื่อครบ 1 นาทีแล้วจึงใส่ท่อช่วยหายใจ ระหว่างผ่าตัดให้ sevoflurane 1-2.5%, N₂O 50%, O₂ 50%

หลังการผ่าตัดผู้ป่วยจะสังเกตอาการในห้องพัก
 พื้นเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับการดูแลประเมิน
 อุบัติการณ์และความรุนแรง ของอาการปวดเมื่อยหลัง
 ผ่าตัดด้วย numeric rating scale(NRS) ที่เวลา 1 ชั่วโมง
 โดยผู้ทำวิจัยซึ่งไม่ทราบกลุ่มการศึกษา บันทึกข้อมูลระยะ
 เวลาผ่าตัด ยาแก้ปวดที่ได้รับช่วงผ่าตัด อาการตัวสั่นหลัง
 ผ่าตัด หลังจากนั้นถูกส่งตัวกลับหอผู้ป่วยผู้ป่วยจะได้รับ
 ยาแก้ปวดแผลผ่าตัด morphine 3-4 mg ทางหลอดเลือด
 ดำเมื่อผู้ป่วยร้องขอทุก 4 ชั่วโมง และยาแก้ปวดเมื่อย

กล้ามเนื้อหลังผ่าตัด paracetamol 500 mg ทางปาก
 เมื่อผู้ป่วยร้องขอทุก 4 ชั่วโมงผู้วิจัยจะประเมินอุบัติการณ์
 และความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลัง
 ผ่าตัดที่เวลา 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง บันทึกข้อมูลอาการ
 ปวดเมื่อยรบกวนชีวิตประจำวัน (ADL) หรือไม่ ผลข้างเคียง
 จากยา Norgesic® เช่น ปากแห้งยาแก้ปวดแผลผ่าตัด
 ที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงและยาแก้ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ
 หลังผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงแรก

แผนผังวิธีการศึกษา



** ประวัติแพ้ยา Norgesic® paracetamol มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อก่อนผ่าตัด ได้รับยาแก้ปวด เช่น Norgesic® NSAIDs ก่อนการดมยาสลบภายใน 12 ชั่วโมง ได้รับยากลุ่ม benzodiazepine, non-depolarizing muscle relaxant ก่อนการนำสลบ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วย BMI >35 ผู้ป่วยที่วางแผนคาทอช่วยหายใจหลังผ่าตัด

ข้อมูลทั้งหมดถูกเก็บรวบรวมโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16 นำเสนอข้อมูลเชิงพรรณนาโดยใช้ mean±SD ร้อยละวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาผ่าตัด ยาแก้ปวดที่ได้รับระหว่างผ่าตัด ความรุนแรงของอาการปวดเมื่อย (NRS) ด้วย Student's t-test สำหรับข้อมูลเพศ ชนิดการผ่าตัด

อาการตัวสั่น อุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ การรบกวนชีวิตประจำวัน อาการปากแห้ง วิเคราะห์ด้วย chi-squared test กำหนดให้ $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 60 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม [PLA] 30 คน กลุ่มทดลอง [NOR] 30 คน ได้รับการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ชนิดการผ่าตัด ระยะเวลาผ่าตัด ยาแก้ปวดที่ได้รับระหว่างผ่าตัด อาการตัวสั่นหลังผ่าตัด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

	[NOR] (n=30)	[PLA] (n=30)	p-value
Sex (M/F)	5/25	4/26	1.000
Age (yr), mean(±SD)	50.4±12.1	51.6±10.4	0.706
Weight (kg), mean (±SD)	59.0±1.0	59.9±10.1	0.730
Height (cm), mean (±SD)	157.3±7.8	157.6±5.7	0.866
Type of surgery			
General surgery	26	24	
Gynecologic surgery	2	5	
Plastic surgery	0	1	0.359
ENT surgery	1	0	
Urologic surgery	0	0	
Operation time (min), mean (±SD)	83.2±23.6	81.7±33.3	0.841
Intraoperative morphine (mg), mean (±SD)	11.4±3.06	12.7±2.9	0.087
Postoperative shivering	1 (3.3%)	0 (0%)	1.000

อุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดที่เวลา 1 ชั่วโมง กลุ่มทดลอง[NOR] 8 คน เทียบกับ 22 คน ในกลุ่มควบคุม[PLA] $p=0.001$ ที่เวลา 6 ชั่วโมง กลุ่มทดลอง[NOR] 0 คน เทียบกับ 22 คน ในกลุ่มควบคุม[PLA] $p=0.011$ ที่เวลา 24 ชั่วโมง ทั้งสองกลุ่ม

ไม่พบอุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัด อุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมง กลุ่มทดลอง[NOR] 8 คน (ร้อยละ 26.7) เทียบกับ 22 คน (ร้อยละ 73.3) คน ในกลุ่มควบคุม [PLA] $p=0.001$ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Incidence of postoperative myalgia

	[NOR](n=30)	[PLA] (n=30)	p-value
At 1 H	8 (26.7%)	22 (73.3%)	0.001*
At 6 H	0 (0%)	7 (23.3%)	0.011*
At 24 H	0 (0%)	0(0%)	N/A
Overall in 24 H	8 (26.7%)	22(73.3%)	0.001*

*p-value<0.05

ประเมินความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดโดยใช้ numeric rating scale (NRS) ที่เวลา 1 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง ในกลุ่มทดลอง [NOR] ค่าเฉลี่ย 0.9 และ 0.0 ตามลำดับ ในกลุ่มควบคุม [PLA]

ค่าเฉลี่ย 3.7 และ 0.9 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.000$ และ $p=0.006$ ตามลำดับ NRS ที่เวลา 24 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ย 0.0 ทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 severity of myalgia (NRS)

	[NOR](n=30)	[PLA] (n=30)	p-value
At 1 H, mean($\pm$ SD)	0.9(1.7%)	3.7(2.6%)	0.000*
At 6 H, mean($\pm$ SD)	0.0(0.0%)	0.9(1.7%)	0.006*
At 24 H, mean($\pm$ SD)	0.0(0.0%)	0.0(0.0%)	N/A

*p-value<0.05

พบผู้ป่วย 1 คน ในกลุ่มทดลอง [NOR] อาการปวดเมื่อยรบกวนชีวิตประจำวัน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่มีอาการปากแห้งทั้งสองกลุ่ม การศึกษา ยาแก้ปวดแผลผ่าตัด (morphine) เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดในกลุ่มทดลอง [NOR]

4.2 mg และกลุ่มควบคุม [PLA] 5.2 mg ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มไม่มีผู้ป่วยได้รับยา paracetamol แก้อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัด (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ทางคลินิก

	[NOR](n=30)	[PLA] (n=30)	p-value
Activity daily living (ADL) disturbance(n)	1 (3.3%)	0 (0%)	1.000
Dry mount (n)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Postoperative morphine used in 24 h (mg), mean($\pm$ SD)	4.2 (3.1%)	5.2 (3.2%)	0.242
Rescue drug for myalgia (paracetamol) used in 24 h (mg), mean($\pm$ SD)	0 (0%)	0 (0%)	N/A

วิจารณ์

อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัด พบได้บ่อยแต่อาการมักไม่รุนแรงและหายได้เอง แต่พบว่าบางรายมีอาการรุนแรงส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น สาเหตุสำคัญอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดจากยา succinylcholine เชื่อว่าเป็นผลจากการเกิด fasciculation ในช่วงเริ่มต้น phase 1 block⁽²⁾ การ fasciculation เป็นการหดตัวของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง และไม่เป็นระเบียบสัมพันธ์กันของกล้ามเนื้อก่อให้เกิดการบาดเจ็บความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด fasciculation กับอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดยังไม่สรุปแน่ชัด⁽³⁾ ในระดับโมเลกุลอาการปวด

เมื่อยกล้ามเนื้อหลังผ่าตัดพบรวมกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมใน myoplasm เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลายมีการหลั่ง free fatty acid และ free radical ออกมาทำลายกล้ามเนื้อ⁽⁴⁾

Norgesic® เป็นยาผสม orphenadrine citrate และ paracetamol ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเมื่อเทียบกับยาหลอก⁽⁸⁾ และมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดกล้ามเนื้อลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อและสามารถลดการรบกวนการทำกิจกรรมประจำวันได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยา paracetamol อย่างเดียว⁽⁹⁾ การรับประทานยา

orphenadrine citrate สามารถดูดซึมเข้าร่างกาย (bioavailable) ถึง ร้อยละ 95 ยาออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดหลัง การรับประทาน 2-4 ชม. แต่ยังสามารถออกฤทธิ์ได้นาน ถึง 6 ชั่วโมง⁽¹⁰⁾ ผู้วิจัยจึงออกแบบงานวิจัยให้ผู้ป่วยได้รับ ปรยานยาก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 2 ชั่วโมง เพื่อลด ความเสี่ยงต่อการสำลัก แต่ไม่ควรเกิน 4 ชั่วโมง เพราะ ต้องการผลของยามากที่สุดยาถูกทำลายที่ตับและขับออก ทางไต⁽¹⁰⁾ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ หรือ โรคไต ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่เข้าเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วม งานวิจัย ยา orphenadrine citrate เป็นยาในกลุ่ม antihistamine ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้คือปากแห้ง⁽¹⁰⁾ ซึ่งในงานวิจัยมีการเก็บข้อมูลไม่พบว่าผู้ป่วยมีอาการ ดังกล่าว น่าจะเป็นผลจากการใช้ยา Norgestic® 1 เม็ด (มี orphenadrine citrate 35 mg) ซึ่งเป็นขนาดยาที่น้อย จึงไม่พบผลข้างเคียง

จากการทบทวน meta-analysis ของ Schreiber และคณะ⁽¹⁾ ยาที่ใช้ในการป้องกันอาการปวด เมื่อยที่ 24 หลังผ่าตัดพบว่ายาในกลุ่ม benzodiazepine ช่วยลดอุบัติการณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มี นัยสำคัญทางคลินิก Number-needed-to-treat (NNT)=8 ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด non-depolarizing ช่วยลด อุบัติการณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ NNT=6 (pancuronium) และ NNT=3 (rocuronium, gallamine) แต่มีการ รายงานผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการตามัว เห็นภาพซ้อน หนังตาตก กลืนลำบาก เสียงแหบ โดย number-needed-to-harm=3.5 ยาในกลุ่ม NSAIDs มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดอุบัติการณ์ได้อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ NNT=2.5 แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษา ผลของยา Norgestic® ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษา Norgestic® เพื่อลดข้อจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs เช่น โรคกระเพาะอาหาร โรคไต⁽⁵⁾ จากงานวิจัยนี้ พบว่าอุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลัง ผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงแรกในกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 73.3 เทียบกับกลุ่มที่ได้ Norgestic® ร้อยละ 26.7 ยา Norgestic® ช่วยลดอุบัติการณ์ได้ถึง ร้อยละ 63 เปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อย กล้ามเนื้อหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงแรกกลุ่มทดลองซึ่งใช้ ยา SIADs (diclofenac, aspirin) ร้อยละ 30 เทียบกับ

กลุ่มที่ได้ยาหลอก ร้อยละ 70 อุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้ NSAIDs ลดลง ร้อยละ 57 ซึ่งถือว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสอง กลุ่มนี้ต่อไปความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังผ่าตัดที่เวลา 1 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้ Norgestic® ค่าเฉลี่ยของ NRS 0.9 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกค่าเฉลี่ย NRS 3.7 น่าจะเป็นผลจากยา Norgestic® ยังออกฤทธิ์ อยู่ได้นานถึง 6-8 ชั่วโมงจึงทำให้ในกลุ่มทดลองมีความ รุนแรงของอาการปวดเมื่อยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ณ ชั่วโมงที่ 6 กลุ่มที่ได้ Norgestic® ค่าเฉลี่ยของ NRS 0.0 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกค่าเฉลี่ย NRS 0.9 แม้ว่า จะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถือว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกที่ เวลา 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดค่าเฉลี่ย NRS 0.0 ทั้งสองกลุ่ม จากงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยหายจากอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังผ่าตัดได้เองภายใน 24 ชั่วโมง เพราะทั้งสองกลุ่ม ไม่มีผู้ป่วยขอยา paracetamol เพื่อลดอาการปวดเมื่อย ยาแก้ปวดผลที่ผู้ได้รับไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง สองกลุ่ม ผลของยาแก้ปวดผลจึงไม่มีผลกับการประเมิน อาการปวดเมื่อยหลังผ่าตัด

สรุป

การให้ผู้ป่วยทาน Norgestic® ก่อนดมยาสลบ 2 ชั่วโมง ช่วยลดอุบัติการณ์ของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ จากยา succinylcholine ใน 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด และ ยังลดความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหลัง ผ่าตัดได้ดีที่เวลา 1 ชั่วโมง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณวิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล โรงพยาบาลบุรีรัมย์ที่ให้การสนับสนุน และความร่วมมือ อย่างดี ทำให้งานวิจัยสำเร็จจุล่ง ผู้วิจัยมิได้มีผล ประโยชน์ทับซ้อนใดๆ กับบริษัทยา Norgestic®

เอกสารอ้างอิง

1. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine induced fasciculation and myalgia: a metaanalysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103(4):877-84.
2. Waters DJ, Mapleson WW. Suxamethonium pains: hypothesis and observation. *Anaesthesia* 1971;26(2):127-41.
3. Wong SF, Chung F. Succinylcholine-associated postoperative myalgia. *Anaesthesia* 2000;55 (2):144-52.
4. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhur RK. Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 1992;47(3):202-6.
5. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician* 2008; 78(3):365-70.
6. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res* 1991;19(2):71-87.
7. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *PT* 2014;39(6):427-35.
8. Høivik HO, Moe N. Effect of a combination of orphenadrine/paracetamol tablets ('Norgesic') on myalgia: a double-blind comparison with placebo in general practice. *Curr Med Res Opin* 1983;8(8):531-5.
9. McGuinness BW. A double-blind comparison in general practice of a combination tablet containing orphenadrine citrate and paracetamol ('Norgesic') with paracetamol alone. *J Int Med Res* 1983;11(1):42-5.
10. Steyn L. Focus on: Orphenadrine citrate as a muscle relaxant. *S Afr Fam Pract* 2019; 61(3):6-8.