ผลการให้เคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำระหว่างผ่าตัดเพื่อระงับปวดในการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลัง

Intravenous sub-anesthetic dose ketamine for perioperative analgesia in Spinal fusion surgery

พัชรมัย ศรีพรหม[1*] ,ยุพาพิน ปักการะโต[2],สายทอง ศรีวิเศษ[3]

Patcharamai Sriprom[1*], Yupapin Pukkarato[2], Saytong Sriwiset[3]

นายแพทย์ชำนาญการ[1], พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ[2],พยาบาลวิชาชีพปฏิบัติการ[3]
กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44000
Division of anesthesia, Mahasarakham hospital, Mahasarakham 44000
Corresponding Author: *E-mail: aompat.sp@gmail.com

(Received: 29 September 2022 Revised: 7 December 2022 Accepted: 14 December 2022)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการระงับปวดของเคตามีนขนาดต่ำที่ให้ระหว่างการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก

รูปแบบและวิธีวิจัย : ศึกษาแบบ randomized double blinded controlled trial ในผู้ป่วยผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังแบบไม่ฉุกเฉินที่โรงพยาบาลมหาสารคาม 38 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มเคตามีน (K) ให้เคตามีน 0.3 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำก่อนลงมีดผ่าตัด ตามด้วย 0.15 มก./กก./ชม. และกลุ่มยาหลอก (P) ให้น้ำเกลือชนิดนอร์มัลซาไลน์ในปริมาณเท่ากัน บันทึกปริมาณมอร์ฟีนสะสม 24 ชั่วโมง, ระยะเวลาที่ต้องการมอร์ฟีนครั้งแรก, คะแนนความปวด และอาการข้างเคียง

ผลการศึกษา : กลุ่ม K มีค่าเฉลี่ยมอร์ฟีนสะสมใน 24 ชั่วโมง (8.316±6.37) น้อยกว่ากลุ่ม P (13±6.67) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.033) ปริมาณมอร์ฟีนสะสมน้อยกว่าที่เวลา 15, 30, 45 และ 60 นาทีในห้องพักฟื้น (p=0.008, 0.008, 0.009, 0.015) และ 0, 1 และ 24 ชั่วโมงที่หอผู้ป่วย (p= 0.008, 0.032 ,0.037) กลุ่ม K มีคะแนนความปวดแรกรับในห้องพักฟื้นน้อยกว่ากลุ่ม P (p=0.018) โดยไม่พบอาการข้างเคียง

สรุปผลการศึกษา : การให้เคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำร่วมกับมอร์ฟีนระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังมีประสิทธิภาพการระงับปวด ทำให้ความต้องการมอร์ฟีนสะสม 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดลดลงร้อยละ 63.97 โดยไม่พบอาการข้างเคียงจากเคตามีนขนาดต่ำ

คำสำคัญ : เคตามีนขนาดต่ำ, ปวด, ผ่าตัด, เชื่อมกระดูกสันหลัง

ABSTRACT

Objective : To compare postoperative analgesic effect of low dose ketamine administered during anesthesia with placebo in spinal fusion surgery.

Method : This study was a randomized double blinded controlled trial. 38 patients who underwent elective spinal fusion surgery in Mahasarakham hospital were randomly assigned to K and P groups. 19 patients in K group received ketamine 0.3 mg/kg pre-incisional intravenously bolus then continuously infusion 0.15 mg/kg/hr during anesthesia. 19 patients in P group received normal saline in the same dose. Cumulative intravenous morphine consumption at 24 postoperative hours, time to first morphine requirement, numerical rating scale and side effects were recorded.

Result : Mean of cumulative intravenous morphine consumption at 24 hours was significantly reduced in K group compared with P group (8.316±6.37 and 13±6.67, respectively, p=0.033).Morphine accumulation at 15, 30, 45, 60 minutes in PACU (p=0.008, 0.008, 0.009, 0.015) and 0, 1, 24 hours at ward were significantly lower in K group (p=0.008, 0.032 ,0.037).The first numerical rating scale score in PACU was significantly lower in K group (p=0.018). No adverse effect of low dose ketamine.

Conclusion : Intraoperative ketamine is an effective adjuvant therapy. The combination of intravenous sub-anesthetic dose ketamine and morphine during anesthesia in spinal fusion surgery significantly reduce 63.97 % intravenous morphine consumption and no undesirable effect in the first 24 hours after procedure.

Keyword : low dose ketamine, pain, spinal fusion surgery

ความสำคัญของปัญหา

ความปวดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยหลังการผ่าตัด หากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม จะมีผลต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยหลังผ่าตัดได้[1] ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) เป็นยาที่นิยมใช้ระงับอาการปวดหลังผ่าตัด อาการข้างเคียงจากการได้รับยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์มากเกินไป เช่น กดการหายใจ คลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก ติดยาในกรณีที่ใช้ขนาดสูงเกินไปและใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น[2]

เคตามีน (Ketamine) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDA Receptor)[3] นอกจากเป็นยานำสลบทางหลอดเลือดดำที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เคตามีนยังมีฤทธิ์ระงับปวด โดยยับยั้งการเกิดความปวดที่กระบวนการไวเจ็บเหตุประสาทส่วนกลาง (central sensitization) ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น NMDA receptor ที่ปีกหลัง (dorsal horn) ในไขสันหลัง[4] เคตามีนจึงช่วยลดการเกิดภาวะดื้อต่อยากลุ่มโอปิออยด์ (opioid tolerance) และอาการปวดเรื้อรังที่เป็นจากการใช้ยาโอปิออยด์ (opioid-induced hyperalgesia)[5] เชื่อว่าเคตามีนช่วยลดอาการปวดได้ทั้งในระยะเฉียบพลัน (acute pain) และความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด (chronic postsurgical pain)[4,6] จากการศึกษาการใช้เคตามีนขนาดต่ำ (sub-anesthetic dose) พบว่าช่วยลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัด ลดความต้องการยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ อีกทั้งยังพบอาการข้างเคียงของเคตามีนน้อย[7]

จากการศึกษาในคนไข้ที่เข้ารับการผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูกและข้อ[8] โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม,กลุ่มฉีดยาครั้งเดียว (bolus) และกลุ่มฉีดยาตามด้วยหยดต่อเนื่อง(bolus with infusion) พบว่าคะแนนมาตรวัดความปวดด้วยสายตาหลังผ่าตัด (visual analog scale: VAS) และมีความต้องการมอร์ฟีนเพื่อระงับปวดน้อยที่สุดในกลุ่มฉีดยาตามด้วยหยดต่อเนื่อง, ระยะเวลาการร้องขอยาระงับปวดเป็นครั้งแรกใช้เวลามากที่สุดในกลุ่มฉีดยาตามด้วยหยดต่อเนื่อง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกการให้เคตามีนแบบฉีดยาตามด้วยหยดต่อเนื่องในการศึกษาครั้งนี้

การผ่าตัดกระดูกสันหลัง จัดเป็นการผ่าตัดที่มีความปวดอยู่ในระดับรุนแรง[8,9] ทำให้ผู้ป่วยมีความต้องการยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์หลังผ่าตัดปริมาณมาก[8] ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการให้ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ ในต่างประเทศมีการศึกษาผลของการระงับปวดของเคตามีนในการผ่าตัดกระดูกสันหลังหลายงานวิจัย[10] แต่การศึกษาในประเทศไทยยังมีน้อย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลการระงับปวดของเคตามีนขนาดต่ำในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังในโรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized double blinded controlled trial) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังแบบไม่ฉุกเฉินที่โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2565 - เดือนสิงหาคม 2565 จำนวน 38 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี และ ASA physical status 1-3 ที่มาผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังแบบไม่ฉุกเฉินในโรงพยาบาลมหาสารคาม เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, โรคหลอดเลือดแดงโป่งพอง, โรคหลอดเลือดสมอง, ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้, ผู้ป่วยจิตเวช, โรคพอร์ไฟเรีย (Porphyria), ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ, ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจหลังการผ่าตัด, ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา และผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเรื้อรังที่ใช้ยาโอปิออยด์เป็นประจำ โดยดูข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์ในเวชระเบียน และข้อมูลในแบบประเมินผู้ป่วยก่อนการระงับความรู้สึก ร่วมกับการซักประวัติ

การศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี Simple random sampling โดยใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่ม เก็บผลการสุ่มในซองทึบ โดยแบ่งเป็นคนไข้กลุ่มเคตามีน (K) และกลุ่มยาหลอก (P) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยานำสลบเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ คือ propofol 2 มก./กก., morphine 0.1 มก./กก., succinylcholine 1.5 มก./กก. (ถ้าไม่มีข้อห้าม), cisatracurium 0.15 มก./กก., O2:N2O 1:1 ลิตรต่อนาที ร่วมกับ sevoflurane ร้อยละ 1-3 หลังใส่ท่อช่วยหายใจ ในกลุ่ม K จะได้รับเคตามีน 0.3 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนลงมีดผ่าตัด ตามด้วย 0.15 มก./กก./ชม.[4,8] หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ และหยุดยาเคตามีน 30 นาทีสุดท้ายก่อนเสร็จการผ่าตัด ส่วนกลุ่ม P จะได้รับน้ำเกลือชนิดนอร์มัลซาไลน์ (Normal Saline Solution: NSS) ฉีดทางหลอดเลือดดำและหยดต่อเนื่องในปริมาณเท่ากัน โดยวิสัญญีแพทย์และวิสัญญีพยาบาลประจำห้องผ่าตัด จะไม่ทราบว่ายาที่ให้เป็นยาชนิดใด มีการใช้กระบอกฉีดยาเป็นขนาดเดียวกัน ยาเป็นสารสีใสเหมือนกัน จากนั้นดูแลผู้ป่วยตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยขณะผ่าตัด ระหว่างผ่าตัดให้มอร์ฟีน 2 มก.ทางหลอดเลือดดำทุก 1 ชั่วโมงและ cisatracurium 2 มก. ทุก 45 นาที เมื่อเสร็จสิ้นการผ่าตัดแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อด้วย atropine 1.2 มก. และ neostigmine 2.5 มก. ประเมินการถอดท่อช่วยหายใจ จากนั้นดูแลผู้ป่วยที่ห้องพักฟื้นเป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยให้ยาระงับปวดมอร์ฟีนเมื่อผู้ป่วยมีคะแนนความปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนจะมีการให้มอร์ฟีน 3 มก.ทุก 5 นาทีจนคะแนนความปวดน้อยกว่า 4 คะแนน จากนั้นเก็บรวบรวมข้อมูลไปข้างหน้าจากแบบบันทึกการให้ยาระงับความรู้สึก (anesthetic records), แบบบันทึกในห้องพักฟื้น (PACU records) และแบบบันทึกการให้ยาที่หอผู้ป่วย นำข้อมูลสรุปลงในแบบบันทึกข้อมูลการได้รับยามอร์ฟีนหลังผ่าตัดที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้นเอง

ข้อมูลที่ศึกษา primary outcome ได้แก่ ปริมาณมอร์ฟีนสะสม (cumulative morphine consumption) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด, มาตรวัดความปวดแบบตัวเลข (numerical rating scale : NRS), ระยะเวลาที่ต้องการยามอร์ฟีนเพื่อระงับปวดครั้งแรก (time to first analgesic request : TFA), ปริมาณมอร์ฟีนที่ต้องการสะสมเปรียบเทียบที่ 0, 15, 30, 45 และ 60 นาทีที่ห้องพักฟื้น และ 0, 1, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดที่หอผู้ป่วย

secondary outcome เป็นการศึกษาผลข้างเคียงของเคตามีนขณะผ่าตัด ประกอบด้วย 1. ความดันโลหิตสูงขณะผ่าตัด (ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอทในคนปกติ หรือร้อยละ 20 ของค่าเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มีค่าสูง 2 ครั้งห่างกัน 5 นาที) 2. ตื่นช้า (ผู้ป่วยไม่ตื่นภายใน 30 นาทีหลังได้ยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ) ผลข้างเคียงที่ห้องพักฟื้นและหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง ประกอบด้วย 1. อาการคลื่นไส้ (อาการอึดอันมวนภายในท้อง รู้สึกอยากจะอาเจียนแต่ไม่อาเจียนออกมา) 2. อาเจียน (อาการสำรอกอย่างแรง มีอาหารในกระเพาะอาหารย้อนกลับออกมาทางปากอย่างรวดเร็ว) 3. ฝันร้าย (ภาวะจากการนอนหลับฝันที่ทำให้รู้สึกวิตกกังวล ระทึก หรือหวาดกลัวอย่างรุนแรง) 4.ภาวะประสาทหลอน (hallucination, ความผิดปกติทางการรับรู้ด้วยประสาทสัมผัสทั้งห้าโดยที่ไม่มีสิ่งเร้ามากระตุ้นจากภายนอก)

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้โปรแกรม MedCalc statistic software 2021 กำหนดช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, Power ร้อยละ 80, beta เท่ากับ 0.2 และความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1 (Type I error) alpha เท่ากับ 0.05 อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Christophe Menigaux และคณะเป็นศึกษาในการผ่าตัด anterior cruciate ligament repair[11] โดยปริมาณมอร์ฟีนที่ผู้ป่วยต้องการใน 24 ชั่วโมง (morphine consumption) กลุ่มเคตามีนและกลุ่มควบคุมเท่ากับ 28.2±18.4 และ 49.7± 24.1 ตามลำดับ คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 17 รายต่อกลุ่ม คำนวณเพิ่มกลุ่มตัวอย่างอีกร้อยละ 10 ทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 19 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ R version 4.2.0 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะถูกนำเสนอเป็นร้อยละ ค่ามัธยฐาน (median) ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) สถิติเชิงอ้างอิง (analytic statistics) ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม สำหรับข้อมูลกระจายแบบปกติใช้สถิติ Student's t-test ในกรณีที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติใช้ Mann-Whitney U test ข้อมูล categorical data จะทำการวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test และการทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ (p-value) ที่ระดับ 0.05

การศึกษาครั้งนี้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารคามรหัสโครงการ MSKH_REC 65-01-001 และได้รับความยินยอมเข้าร่วมวิจัยจากผู้ป่วย

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ในด้านอายุ เพศ ASA physical status น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาการผ่าตัด ตำแหน่งกระดูกสันหลัง และจำนวนระดับกระดูกสันหลังที่ผ่าตัด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปริมาณมอร์ฟีนที่ได้ขณะผ่าตัด (intraoperative morphine) มีค่ามัธยฐานเท่ากัน คือ 10 แต่ค่าพิสัยควอไทล์ (Q1,Q3) ของกลุ่ม K เท่ากับ 10, 8 และกลุ่ม P เท่ากับ13, 10 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.009) (ตารางที่1)

ปริมาณมอร์ฟีนสะสมใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด (cumulative morphine consumption) มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่ม K เท่ากับ 8.316±6.37 และกลุ่ม P เท่ากับ 13±6.67 (p-value 0.033) ปริมาณมอร์ฟีนสะสม (morphine consumption) ที่ห้องพักฟื้นมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0 และ 3 ในกลุ่ม K และกลุ่ม P ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.009) ส่วนปริมาณมอร์ฟีนสะสมที่หอผู้ป่วยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่2)

ค่ามัธยฐานของปริมาณมอร์ฟีนสะสมตามเวลา (time point morphine accumulation) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 15, 30, 45, 60 นาทีที่ห้องพักฟื้น (p-value 0.008, 0.008,0.009,0.015 ตามลำดับ) และที่เวลา 0,1,24 ชั่วโมงที่หอผู้ป่วย (p-value 0.008, 0.032 ,0.037 ตามลำดับ) (ตารางที่2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน (demographic data)

	Ketamine (n=19)	Placebo (n=19)	p-value
Age (year): median(Q1,Q3)	52(60-47)	55(60-51)	0.325
Gender: n(%)			0.511
Male	9 (47.37)	7 (36.84)	
Female	10 (52.63)	12 (63.16)	
Body weight (kg): mean(SD)	61(9.03)	62.11(8.47)	0.699
Height (cm): mean(SD)	159.47(5.75)	161.32(8.93)	0.455
Operative time (hour): mean(SD)	2.88(0.75)	3.18(0.90)	0.266
Intraoperative morphine: median(Q1,Q3)	10(10-8)	10(13-10)	0.009*
ASA: n(%)			0.321
I	2 (10.53)	5 (26.32)	
II	12 (63.16)	8 (42.11)	
III	5 (26.32)	6 (31.58)	
Type of operation: n(%)			0.386
Cervical	3(15.79)	1(5.26)	
Thoracic	0	1(5.26)	
Thoracolumbar	2(10.53)	4(21.05)	
Lumbar	11(57.89)	7(36.84)	
Lumbosacral	3(15.79)	6(31.58)	
Spine surgical level: n(%)			0.091
1	6 (31.58)	2 (10.53)	
2	6 (31.58)	9 (47.37)	
3	6 (31.58)	3 (15.79)	
4	0	4 (21.05)	
5	1 (5.26)	1 (5.26)	

*significant at p-value < 0.05

ตารางที่ 2 ปริมาณมอร์ฟีนสะสม (cumulative morphine consumption)

	Ketamine(n=19)	Placebo(n=19)	p-value
24 hours cumulative morphine consumption(mg): mean(SD)			
	8.316(6.37)	13.00(6.67)	0.033*
Morphine consumption(mg): median(Q1,Q3)			
PACU	0(3-0)	3.00(6-0)	0.015*
Ward	8.00(12-0)	8.00(12-8)	0.284
Time point morphine accumulation(mg): median(Q1,Q3)			
PACU 0 minute	0(0-0)	0(3-0)	0.053
15 minutes	0(0-0)	3(5-0)	0.008*
30 minutes	0(1.5-0)	3(6-0)	0.008*
45 minutes	0(3-0)	3(6-0)	0.009*
60 minutes	0(3-0)	3(6-0)	0.015*
Ward 0 hour	0(3-0)	4(6-1.5)	0.008*
1 hour	0(4-0)	4(6.5-3)	0.032*
4 hours	3(5.5-0)	6(7-4)	0.050
8 hours	3(8-0)	8(10.5-5.5)	0.075
12 hours	7(12-0)	11(14-8)	0.053
24 hours	8(13-3.5)	14(17.5-8)	0.037*

*significant at p-value < 0.05

กลุ่ม P พบผู้ป่วยที่ร้องขอยามอร์ฟีนแรกรับในห้องพักฟื้น (0 นาที) จำนวน 17 ราย (ร้อยละ89.47) ส่วนกลุ่ม K ไม่พบผู้ป่วยที่ร้องขอยามอร์ฟีนที่แรกรับเลย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.008) และที่ 15 นาที ในกลุ่ม K มีผู้ป่วยที่ร้องขอยามอร์ฟีนจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 21.05) กลุ่ม P 10 ราย (ร้อยละ 52.63) ซึ่งความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.044) ส่วนที่หอผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วยที่ร้องขอยามอร์ฟีนของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

จากแผนภูมิที่1 และ 2 พบว่าค่ามัธยฐานมาตรวัดความปวดแบบตัวเลขที่ห้องพักฟื้นที่เวลา 0 นาที ในกลุ่ม K เท่ากับ 3 คะแนน และกลุ่ม P เท่ากับ 4 คะแนนซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.018) ส่วนที่เวลาอื่นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

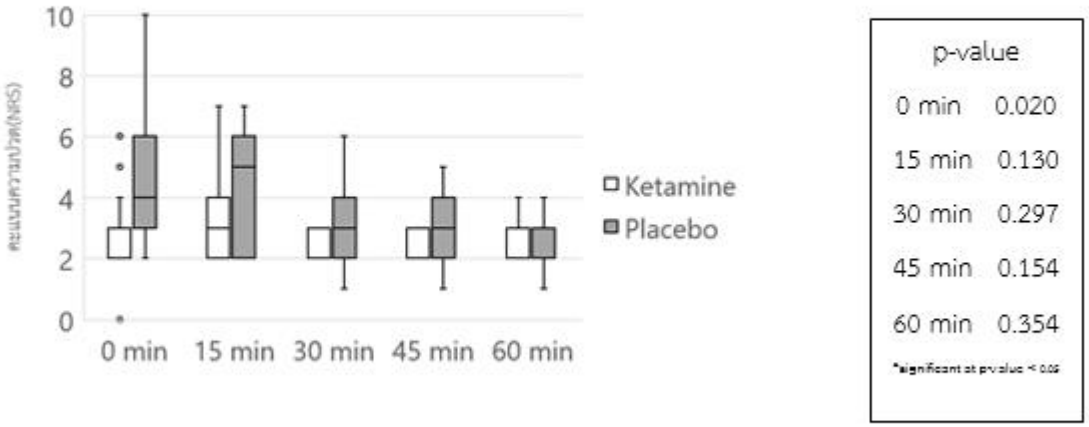
จากตารางที่ 4 ทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความดันโลหิตสูงขณะผ่าตัดหรือผู้ป่วยตื่นช้า ไม่พบอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ห้องพักฟื้นในทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนที่หอผู้ป่วยในกลุ่ม P พบอาการข้างเคียงทั้งหมด 4 รายจาก 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.05 คือมีอาการคลื่นไส้ 2 ราย (ร้อยละ10.53) และอาเจียน 2 ราย (ร้อยละ10.53) และไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการฝันร้ายหรืออาการประสาทหลอนทั้ง 2 กลุ่ม โดยอาการข้างเคียงทั้งหมดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยที่ร้องขอมอร์ฟีนเพื่อระงับปวดจำแนกตามเวลา

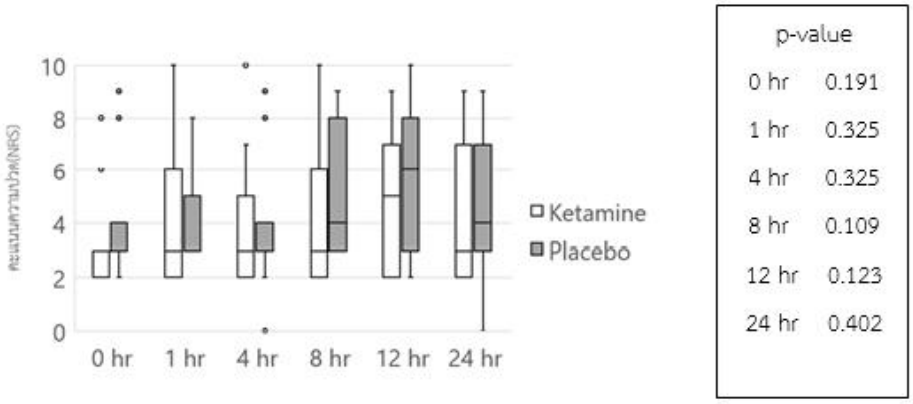
	Ketamine(n=19)	Placebo(n=19)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่ร้องขอมอร์ฟีน: คน(ร้อยละ)			
ห้องพักฟื้น 0 นาที	0	17 (89.47)	0.008*
15 นาที	4 (21.05)	10 (52.63)	0.044*
30 นาที	2 (10.53)	5 (26.32)	0.405
45 นาที	1 (5.26)	1 (5.26)	1.000
60 นาที	1 (5.26)	0	1.000
หอผู้ป่วย 0 ชั่วโมง	1 (5.26)	1 (5.26)	1.000
1 ชั่วโมง	6 (31.58)	6 (31.58)	1.000
4 ชั่วโมง	3 (15.79)	3 (15.79)	1.000
8 ชั่วโมง	7 (36.84)	11 (57.89)	0.194
12 ชั่วโมง	9 (47.37)	12 (63.16)	0.328
24 ชั่วโมง	8 (42.11)	9 (47.37)	0.744

*significant at p-value < 0.05

แผนภูมิที่ 1 แสดงค่ามัธยฐานมาตรวัดความปวดแบบตัวเลขที่ห้องพักฟื้นจำแนกตามเวลา



แผนภูมิที่ 2 แสดงค่ามัธยฐานมาตรวัดความปวดแบบตัวเลขที่หอผู้ป่วยจำแนกตามเวลา



ตารางที่ 4 อาการข้างเคียง (side effect)

	Ketamine (n=19)	Placebo(n=19)	p-value
Operating room, PACU: n(%)			
Intraoperative hypertension	0	0	
Delayed emergence	0	0	
Nausea	0	0	
Vomiting	0	0	
Ward: n(%)			
Nausea	0	2 (10.53)	0.486
Vomiting	0	2 (10.53)	0.486
Nightmare	0	0	
Hallucination	0	0	

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยมอร์ฟีนสะสมใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม K ผู้ป่วยต้องการมอร์ฟีนสะสมหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงลดลงถึงร้อยละ 63.97 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม P สอดคล้องกับการศึกษาของ Julie และคณะ[12] พบว่าเมื่อใช้เคตามีนร่วมกับยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ สามารถช่วยลดปริมาณความต้องการยาระงับปวดโอปิออยด์หลังผ่าตัดได้ร้อยละ 40[12]

ในห้องพักฟื้นกลุ่ม K ต้องการมอร์ฟีนสะสม (morphine consumption) น้อยกว่ากลุ่ม P อาจเป็นฤทธิ์ระงับปวดจากเคตามีนที่ได้ในขณะผ่าตัด ออกฤทธิ์ระงับปวดถึงระยะเวลาในห้องพักฟื้น ทำให้ที่หอผู้ป่วยปริมาณมอร์ฟีนสะสมไม่แตกต่างกัน แต่ยังส่งผลถึงปริมาณมอร์ฟีนสะสมทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง (24 hours cumulative morphine consumption) ทำให้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.033) ดังนั้นหากต้องการผลการระงับปวดจากเคตามีนที่นานมากขึ้นอาจต้องให้ต่อเนื่องที่ห้องพักฟื้นและหอผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 24-72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด[3] และจากจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ร้องขอมอร์ฟีนเลยที่ห้องพักฟื้นในกลุ่ม K 13 ราย (ร้อยละ 68.42) และกลุ่ม P 6 ราย (ร้อยละ 31.58) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.023) ส่วนที่หอผู้ป่วยไม่พบความแตกต่างกัน (p-value 0.09) อาจเกิดจากฤทธิ์ของเคตามีนที่ได้ในขณะผ่าตัดออกฤทธิ์ระงับปวดถึงระยะเวลาในห้องพักฟื้นเช่นกัน

เมื่อวิเคราะห์จากปริมาณมอร์ฟีนที่ต้องการสะสมตามเวลา (time point morphine accumulation) พบว่าเวลาที่ผู้ป่วยต้องการมอร์ฟีนสะสมแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ห้องพักฟื้นเวลา 15, 30, 45 และ 60 นาที และหอผู้ป่วยเวลา 0 ,1 และ 24 ชั่วโมง สอดคล้องกับการศึกษาของ Bushra A. Hadi และคณะ[13] พบว่าปริมาณมอร์ฟีนสะสมที่ 6, 12, 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่ามาตรวัดความปวดแบบตัวเลขหลังผ่าตัดแม้จะพบว่ากลุ่ม K มีค่ามัธยฐานคะแนนความปวดน้อยกว่าหรือเท่ากับกลุ่ม P ในทุกช่วงเวลา แต่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 0 นาทีในห้องพักฟื้นเพียงเวลาเดียว อาจเกิดจากฤทธิ์ของเคตามีนที่สะสมขณะผ่าตัด อีกทั้งความปวดมีความแตกต่างกันแต่ละบุคคลจากปัจจัยด้านเชื้อชาติ วัฒนธรรม และประสบการณ์ความปวดที่ผ่านมา[14] แต่จากการศึกษาของ Steven B. Porter และคณะ[7] พบว่าในการผ่าตัดกระดูกสันหลัง การให้เคตามีนร่วมกับยาระงับปวดชนิดอื่น โดยมีการให้เคตามีนทั้งแบบฉีดครั้งเดียว และฉีดร่วมกับหยดต่อเนื่อง ทำให้มาตรวัดความปวดด้วยสายตา (visual analog scale: VAS) ลดลงที่ 24 และ 48 ชั่วโมง

ระยะเวลาที่ต้องการมอร์ฟีนครั้งแรกเพื่อการระงับปวด ไม่สามารถนำตัวเลขมาวิเคราะห์ทางสถิติได้ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ไม่ร้องขอมอร์ฟีนเลยที่ห้องพักฟื้นจำนวน 13 และ 6 รายในกลุ่ม K กลุ่ม P ตามลำดับ แต่จากการศึกษาของ Bushra A. Hadin และคณะ[13] พบว่า TFA เท่ากับ 23.60±1.80 นาทีในกลุ่มเคตามีน และ 17±1.7 นาทีในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Esraa B Abdulatif และคณะ[8] ได้ทำวิจัย randomized controlled trial ในคนไข้ 75 คนที่ได้เข้ารับการผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูกและข้อ โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ 1.กลุ่มควบคุม 2.กลุ่มฉีดยาครั้งเดียว (bolus) 3.กลุ่มฉีดยาตามด้วยหยดต่อเนื่อง (bolus with infusion) ผลการวิจัยพบว่าคะแนนมาตรวัดความปวดด้วยสายตา (visual analog scale: VAS) หลังผ่าตัด และความต้องการมอร์ฟีนเพื่อระงับปวดลดลงมากที่สุดในกลุ่ม 3 ตามด้วยกลุ่ม 2 , ระยะเวลาการร้องขอยาระงับปวดเป็นครั้งแรกใช้เวลามากที่สุดในกลุ่ม 3 (8.44±3.4 ชั่วโมง) ตามด้วยกลุ่ม 2 (4.6±4.9ชั่วโมง) และกลุ่ม 1 (0.32±0.75 ชั่วโมง) โดยที่ไม่พบอาการข้างเคียงจากยา

และสอดคล้องกับการศึกษาของ J. Mark Riddell และคณะ[10] พบว่าการให้เคตามีนขนาดต่ำ เป็นยาเสริม(adjuvant drug) ช่วยลดคะแนนความปวด เพิ่มระยะเวลาการร้องขอยาแก้ปวดครั้งแรก (p-value 0.05) และลดความต้องการยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ในการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ โดยเฉพาะในช่วง 24 ชั่วโมงแรก

ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ขณะผ่าตัด (intraoperative morphine) ทั้ง 2 กลุ่มมีค่ามัธยฐานเท่ากันคือ 10 แต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าพิสัยควอไทล์ที่แตกต่างกัน (p-value 0.009) เมื่อหาความสัมพันธ์โดย Spearman correlation พบว่ามีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันในระดับปานกลางกับระยะเวลาผ่าตัด (rs0.458, p-value 0.004) ซึ่งระยะเวลาผ่าตัดกลุ่ม P (3.18±0.90 ชั่วโมง) นานกว่ากลุ่ม K (2.88±0.75 ชั่วโมง) แม้ว่าระยะเวลาผ่าตัดจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.266) แต่เป็นเหตุผลที่ทำให้ได้มอร์ฟีนขณะผ่าตัดมากขึ้นได้ ส่วนระยะเวลาผ่าตัดกับปริมาณมอร์ฟีนสะสมหลังผ่าตัดพบความสัมพันธ์กันในระดับต่ำมาก (rs -0.037, p-value 0.826)

กลุ่ม P พบอาการข้างเคียงที่หอผู้ป่วยร้อยละ 21 ส่วนกลุ่ม K ไม่พบผลข้างเคียงขณะผ่าตัด ห้องพักฟื้น และหอผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของ Andrew W Gorlin และคณะ[4] พบว่าเมื่อใช้เคตามีนขนาดต่ำ (sub-anesthetic dose) คือขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ จะมีผลในการระงับปวด และมีผลข้างเคียงต่อความรู้สึกตัว (conscious) และการรับรู้ (cognition) น้อย ไม่มีผลต่อระบบทางเดินหายใจ ช่วยลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้ จากการลดการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ (opioid sparing effect)[4,7] อีกทั้งยังส่งผลต่อความดันในกะโหลกศีรษะและความดันในลูกตาน้อยมาก การศึกษาของ Julie และคณะ[10] พบว่าการให้เคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง

สรุป

การให้เคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำระหว่างผ่าตัดในการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลังมีประสิทธิภาพการระงับปวด โดยมีผลทำให้ปริมาณมอร์ฟีนสะสมใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดลดลงร้อยละ63.97 ปริมาณมอร์ฟีนที่ผู้ป่วยต้องการสะสมที่เวลา 15, 30, 45 และ 60 นาทีในห้องพักฟื้น และเวลา 0, 1 และ 24 ชั่วโมงที่หอผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คะแนนความปวดแรกรับในห้องพักฟื้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบอาการข้างเคียงจากการให้เคตามีนขนาดต่ำ

เอกสารอ้างอิง

1. Maysoon S. Abdalrahim.The effect of postoperative pain management program on improving nurses' knowledge and attitudes toward pain.Nurse Education in Practice. 2011;11(4):250-255.
2. Paul F. White. Improving Postoperative Pain Management. Anesthesiology. 2010; 112:220–5.
3. Arif Pendi. Perioperative Ketamine for Analgesia in Spine Surgery: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. Spine (Phila Pa 1976). 2018;43(5):E299–E307.
4 .Andrew W Gorlin. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016;32(2):160–167.
5. KETAMINE FOR ANALGESIA. SurgicalCriticalCare.net2017.
6. Piraya Akaravinek . Update in the Use of Ketamine for Anesthetists: An Evidence-Based Review. Thai Journal of Anesthesiology. 2021;47(4):355-62.
7. Steven B. Porter. Perioperative ketamine for acute analgesia and beyond. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care. 2019;26(1):67-73.
8. Esraa B Abdulatif. Comparative study between preoperative ketamine bolus dose versus ketamine bolus plus infusion for perioperative analgesia in orthopedic surgery. The scientific Journal of AI-Azhar Medical Faculty,Girls. 2020;4(4):660-666.
9. แนวทางพัฒนาการระงับปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัด.ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ร่วมกับสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย.2562
10. J. Mark Riddell. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia. 2019;123 (3):325-334.
11. Christophe Menigaux. The Benefits of Intraoperative Small-Dose Ketamine on Postoperative Pain After Anterior Cruciate Ligament Repair. Anesthesia and Analgesia. 2000;90:129–35.
12. Julie Jouguelet-Lacoste. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. Pain Medicine. 2015;16:383-403.
13. Bushra A. Hadi. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention in microdiscectomy surgery – Low dose intravenous ketamine as an adjunct to standard therapy. Saudi Pharmaceutical Journal. 2013;21:169-175.
14. Paulina Swieboda. Assessment of pain: types, mechanism and treatment.Annal of Agricultural and Environmental Medicine. 2013;1:2-7.