

กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก

A Case Study of Fentanyl-induced Withdrawal Symptoms in Critically Ill Pediatric Patients

ณัฐธิดา ศุภลักษณ์บันลือ,
ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้พิมพ์หลัก email: nattanicha.su@gmail.com

Nattanicha Suppalarkbunlue,
Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author email: nattanicha.su@gmail.com

จุฑาลักษณ์ เดชเกษม, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
email: chutalak.det@gmail.com

Chutaluk Detkasem, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
email: chutalak.det@gmail.com

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตมักจะมี ความเจ็บปวดจากสภาวะโรคและการทำหัตถการ รวมถึง ในบางรายมีการใส่ท่อช่วยหายใจ จึงจำเป็นต้องได้รับยา ระงับปวดและยาสงบประงันโดยยาที่มีการใช้บ่อยคือเฟน- ทานิล อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้เฟนทานิลขนาดสูงและ ระยะเวลาานแล้วหยุดทันทีทำให้เกิดอาการถอนยาตาม มาได้ ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยการให้ เฟนทานิลในขนาดที่เหมาะสม หยุดยาเมื่อหมดข้อบ่งใช้ แต่หากได้รับเฟนทานิลเกินกว่า 5 วันหรือขนาดยาสะสม เกิน 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ควรค่อย ๆ ลดขนาดยา และพิจารณาให้ยาในกลุ่มโอปิออยด์อื่นที่มีค่าครึ่งชีวิต ยาวกว่า เช่น เมททาโดน หรือมอร์ฟินรูปแบบรับประทาน ทดแทน บทความนี้เป็นกรณีศึกษา ผู้ป่วยเด็กไทยเพศชาย อายุ 1 เดือน เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ได้รับเฟนทา- นิลขนาด 1 – 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลานาน 11 วัน เมื่อหยุดเฟนทานิลผู้ป่วยมีอาการกระวนกระวาย อาเจียน หายใจเร็ว และเหงื่อแตก ทำการประเมิน with- drawal assessment tool-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งเข้าได้กับ อาการถอนยากกลุ่มโอปิออยด์ จึงให้มอร์ฟินรูปแบบรับ- ประทานทดแทนเฟนทานิล และลดมอร์ฟินอย่างช้า ๆ

Abstract

Pediatric patients in critical care units often experience pain due to their underlying medical conditions and medical procedures, including endotracheal intubation. Therefore, it is necessary to provide analgesic and sedative drugs. The commonly used drug for this purpose is fentanyl. However, prolonged high-dose fentanyl administration can lead to withdrawal symptoms when stopped abruptly. Withdrawal symptoms can be prevented by administering fentanyl in appropriate doses and discontinuing the medication gradually when no longer needed. If a patient receives fentanyl for more than five days or accumulates a dosage exceeding 0.48 milligrams per kilogram, it is advisable to gradually reduce the medication dosage and consider alternative opioids with longer half-life, such as methadone or oral morphine. This article presents a case study of a one-month-old Thai male infant with congenital heart di-

รับบทความ: 13 พฤศจิกายน 2566

แก้ไข: 10 กรกฎาคม 2567

ตอบรับ: 13 กรกฎาคม 2567

จนสามารถหยุดยาได้ โดยใช้เวลาในการรักษาอาการถอนยา 12 วัน

จากกรณีศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาการถอนยาเป็นอาการที่สามารถป้องกันและรักษาได้ เกณฑ์การมีบทบาทในการช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยารวมทั้งให้คำแนะนำในการเลือกยาทดแทนแก้แพทย์ และคำนวณขนาดยาทดแทนที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

sease, who received fentanyl at a dose of 1–3 micrograms per kilogram per hour for 11 days. Upon discontinuation of fentanyl, the patient exhibited agitation, vomiting, tachypnea, and sweating. A withdrawal assessment tool-1 score of 4 was indicative of drug withdrawal symptoms from opioids. Consequently, the patient was started on oral morphine as a substitute, and the dose was gradually reduced until it could be discontinued, taking a total of 12 days for withdrawal management.

This case study demonstrates that drug withdrawal symptoms can be appropriately prevented and managed. Pharmacists can play a crucial role in assessing the risk of withdrawal and providing recommendations for selecting appropriate substitute medications and calculating suitable doses for individual patients.

คำสำคัญ: เฟนทานิล; อาการถอนยา; อาการไม่พึงประสงค์จากยา; ผู้ป่วยวิกฤต; ผู้ป่วยเด็ก

Keyword: fentanyl; drug withdrawal symptoms; adverse drug reactions; critically ill; pediatric patients

การอ้างอิงบทความ:

ณัฐธินิชา ศุภลักษณ์บันลือ, จุฑาลักษณ์ เดชเกษม. กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก.วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):155-64.

Citation:

Suppalarkbunlue N, Detkasem C. A case study of fentanyl-induced withdrawal symptoms in critically ill pediatric patients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):155-64.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไก สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก
2. เพื่อให้ทราบถึงเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการถอนยา และการจัดการอย่างเหมาะสมเมื่อผู้ป่วยวิกฤตเด็กเกิดอาการถอนยา
3. เพื่อให้สามารถเลือกชนิดยาและคำนวณขนาดยาทดแทนที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตเด็กแต่ละราย

บทนำ

เฟนทานิล (fentanyl) จัดเป็นยากลุ่มโอปิออยด์ (opioids)สังเคราะห์ที่อยู่ในกลุ่มphenylpiperidineออกฤทธิ์ผ่าน mu-opioid receptor (μ -opioid receptor)

ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีฤทธิ์ระงับปวด และสงบระงับ จัดเป็น opioid agonist ที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น มีผลต่อ hemodynamic น้อย และมีความแรง (potency) สูงกว่า morphine ประมาณ 50 – 100 เท่า¹ จึงนิยมใช้

กับผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตที่มักมีการทำหัตถการและใส่เครื่องช่วยหายใจเพื่อลดความเจ็บปวดและช่วยให้ผู้ป่วยสงบไม่ต้านเครื่องช่วยหายใจ โดยจะใช้นยาในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก fentanyl มีระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) ทันทีหลังจากให้ยา และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration) นาน 1 – 2 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 – 4 ชั่วโมง ยาจับกับ alpha-1 acid glycoprotein ในพลาสมา ประมาณร้อยละ 80 – 84 และถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP3A4 โดยกระบวนการ oxidative N-dealkylation ได้นอร์เฟนทานิล (norfentanyl) และเมแทบอลิต์อื่นที่ไม่มีฤทธิ์ และถูกขับออกทางไตเป็นหลัก^{1,2}

ผลข้างเคียงทั่วไปของยากลุ่ม opioids ได้แก่ กดการหายใจโดยลดการตอบสนองของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ มีผลต่อการทำงานของ oculomotor nucleus ทำให้รูม่านตาเล็ก ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ผ่าน μ 2-receptor ทำให้ท้องผูกเพิ่มความตึงตัวของกล้ามเนื้อ bladder detrusor และทำให้เกิดอาการปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้ยากลุ่ม opioids ในขนาดที่สูงและเป็นระยะเวลานานแล้วหยุดยาทันทีจะทำให้เกิดอาการถอนยา (drug withdrawal symptoms) ตามมาได้^{3,4} ในขณะที่ fentanyl จะมีอาการไม่พึงประสงค์ที่จำเพาะ คือ การเกิด fentanyl-induced rigid chest syndrome ซึ่งเกิดจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ เช่น หลอดลม กระบังลม และผนังทรวงอก ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ขนาดยาที่สูงและอัตราการให้ยาทางหลอดเลือดที่เร็ว สำหรับการป้องกันคือแนะนำให้ยาทางหลอดเลือดดำช้า ๆ มากกว่า 1 นาที สำหรับการรักษาพิจารณาให้ naloxone หรือยาคลายกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents)⁵

อาการถอนยาเป็นอาการที่เกิดหลังจากให้ยาหรือสารบางชนิด เช่น ยากลุ่ม opioids, benzodiazepines เป็นเวลานาน แล้วหยุดยาดังกล่าวในทันที ทำให้ผู้ป่วยมีอาการถอนยาซึ่งจะมีลักษณะอาการตามแต่ชนิดของยานั้น ๆ โดยอาการถอนยากลุ่ม opioids เกิดจากการที่

locus coeruleus ซึ่งเป็นบริเวณของสมองที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมีศักยภาพในการทำงานเพิ่มขึ้นจากการโดนกระตุ้นเป็นเวลานาน เมื่อหยุดยาดังกล่าวทันทีจึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานมากเกินไป ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กระสับกระส่าย สั่น หาว หายใจเร็ว ม่านตาขยาย เหงื่อแตก มีไข้สูง หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตสูง โดยลักษณะของอาการมักจะตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของ opioids ซึ่งสามารถเกิดได้ 12 – 36 ชั่วโมงหลังจากหยุดยา⁴ โดยพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดอาการถอนยาในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเด็ก อยู่ที่ร้อยละ 34 – 57 และในผู้ป่วยที่ได้รับยาสงบประจบบแบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องนานเกินกว่า 5 วันพบว่าโอกาสเกิดอาการถอนยาจะสูงถึงร้อยละ 80 – 100 ซึ่งส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง อาจเพิ่มระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจและทำให้ระยะเวลาในการอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็กนานขึ้นพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการถอนยาได้แก่ การให้ยาสงบประจบบเป็นระยะเวลานานเกิน 5 วัน ได้ขนาดยาสะสมของ fentanyl มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือขนาดยาสะสมของ midazolam มากกว่า 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รวมไปถึงผู้ป่วยที่อายุน้อย (เฉลี่ยน้อยกว่า 18 เดือน) และมีรอยโรคหรืออาการบาดเจ็บ (trauma) ทางสมอง^{4,6-8}

อาการถอนยาในเด็กนิยมใช้เครื่องมือ Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) ในการประเมิน โดยเครื่องมือดังกล่าวให้คะแนนตามอาการถอนยาที่พบได้บ่อยในเด็กได้แก่ กระสับกระส่าย ท้องเสีย กระวนกระวาย สั่น หาว เหงื่อแตก มีไข้สูง และหัวใจเต้นเร็ว โดยถ้าหากประเมินได้ 3 คะแนนขึ้นไปจาก 12 คะแนน แสดงว่าผู้ป่วยมีอาการถอนยาและควรได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม⁹ อย่างไรก็ตามอาการถอนยาสามารถป้องกันและรักษาได้ด้วย การลดยาอย่างช้า ๆ จนหยุดหรือการให้ยาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์คล้ายกับยาที่หยุดแต่มีค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาวกว่าหรือให้ยาในรูปแบบรับประทาน เช่น การให้ methadone หรือมอร์ฟีนชนิดรับประทาน (morphine sulfate syrups; MSS) ทดแทน fentanyl

เป็นต้น แล้วจึงค่อย ๆ ลดขนาดยารับประทานลงวันละ
ร้อยละ 10–20 จนหยุดยาอาจจะใช้เวลาประมาณ 7–14
วัน ขึ้นกับความรุนแรงของอาการถอนยาในผู้ป่วยแต่ละราย^{9,10}

เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)
ของยากลุ่ม opioids ในเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่
โดยในช่วงแรกเกิด 1 เดือนแรก (neonate) ยาจะมีปริ-
มาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ที่สูง
กว่า นอกจากนี้การทำงานของตับและไตของเด็กจะยังไม่
สมบูรณ์ จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพและการขจัดยา
ยังทำได้ไม่เต็มที่ ส่งผลให้เด็กแรกเกิดมีแนวโน้มที่จะต้องให้
ยากลุ่ม opioids ในช่วงเริ่มต้นสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่
และมีแนวโน้มที่จะสะสมอยู่ในร่างกายยาวนานกว่า¹¹
จึงทำให้มีโอกาสเกิดภาวะถอนยาได้สูงกว่าผู้ใหญ่ แต่-
อย่างไรก็ตามเมื่อเข้าสู่ช่วงทารก (infants) การทำงานของ
ตับและไตจะดีขึ้นตามลำดับและใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อ
เข้าสู่ช่วงวัยรุ่น

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กไทยเพศชาย อายุ 1 เดือน น้ำหนัก 4
กิโลกรัม ยาว 52 เซนติเมตร มาโรงพยาบาลด้วยอาการมี
เสมหะมาก มีน้ำมูก หายใจลำบาก

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด
ชนิดเดียวที่มีเลือดไปปอดมาก (double-outlet right
ventricle; DORV) ลิ้นหัวใจหลอดเลือดแดงปอดตีบแคบ
(pulmonary stenosis; PS) หัวใจมีรูรั่วระหว่างผนังกัน
ห้องหัวใจด้านล่าง (ventricular septal defect; VSD)
และภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure;
CHF)

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล

Spironolactone 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร รับประทาน
ครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร เข้า
เย็น

Domperidone 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร รับประทาน
ครั้งละ 1 มิลลิลิตร วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เข้า กลาง-
วัน เย็น

ความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ ได้รับยาสงบระงับและ
ยากลายกล้ามเนื้อ เพื่อให้ไม่ต้านเครื่อง โดยได้ยา fen-
tanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และ cisa-
tracurium ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่ หายใจเข้า
ทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง ในระหว่างนั้นผู้ป่วยยังมี
อาการกระวนกระวาย (agitation) และหายใจต้านเครื่อง
ช่วยหายใจเป็นระยะ ประเมินคะแนน state behavioral
scale (SBS) ได้ +1 ถึง +2 คะแนน จึงต้องมีการเพิ่มยา
สงบระงับและยากลายกล้ามเนื้อ ซึ่งขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วย
ได้รับ คือ fentanyl ขนาด 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง
และ cisatracurium ขนาด 2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่
ตามลำดับ และได้หยุด cisatracurium ในวันที่ 6 ของการ
รักษา หลังจากผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจนาน 11 วัน
อาการดีขึ้นตามลำดับ ทีมแพทย์จึงตัดสินใจนำเครื่องช่วย
หายใจออก และหยุดให้ยาสงบระงับ โดยขณะนั้นผู้ป่วย
ได้รับ fentanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง
รวมระยะเวลาในการได้รับยาสงบระงับแบบหยุดเข้าทาง
หลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 11 วัน

หลังจากหยุดยาประมาณ 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการ
การอาเจียน เหงื่อออก กระวนกระวาย หายใจเร็ว ทำการ
ประเมิน WAT-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งสามารถเข้าได้กับ
อาการภาวะถอนยาจาก fentanyl จึงได้รับการรักษาด้วย
maintenance MSS ขนาด 2 มิลลิกรัม รับประทานทุก
6 ชั่วโมง และ rescue MSS ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทาน
ทุก 2 ชั่วโมงถ้าประเมิน WAT-1 ได้ 3 คะแนนขึ้นไป
หลังจากได้รับ MSS ประเมิน WAT-1 พบว่าคะแนน
ลดลงเหลือ 0–1 คะแนน แต่ผู้ป่วยมีอาการถอนยาหลัง
จากได้รับ MSS ไป 4 ชั่วโมงโดยยังไม่ถึงรอบการให้ยา
ครั้งต่อไป จึงต้องมีการให้ rescue MSS ซึ่งพบว่าใน 1
วันผู้ป่วยได้รับ rescue MSS ทั้งหมด 4 ครั้ง ในวันต่อมา
จึงมีการปรับขนาดยา maintenance MSS เพิ่มขึ้นเป็น
2 มิลลิกรัม รับประทานทุก 4 ชั่วโมง เนื่องจากประเมิน
ว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อ MSS ขนาด 2 มิลลิกรัม แต่ด้วย
MSS มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3–4 ชั่วโมงจึงทำให้ผู้ป่วย
มีอาการถอนยาก่อนที่จะให้ยาในรอบต่อไป หลังจากผู้-

ผู้ป่วยได้รับ maintenance MSS ขนาดใหม่ อาการถอน-
ยาลดลง ประเมิน WAT-1 ได้ 0 – 4 คะแนน ได้ rescue
MSS 2 ครั้ง จึงให้ maintenance MSS ขนาดเดิมต่อจน
กระทั่งในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ rescue MSS เพิ่มเลย จึง
เริ่มลด maintenance MSS ลง โดยลดลงวันละร้อยละ
20 สลับวันกับการยี้ระยะห่างในการให้ยาจากทุก 4 ชั่วโมง
เป็น ทุก 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ⁹ (ดัง
ตารางที่ 2) จนกระทั่งสามารถหยุดยา MSS ได้ รวมระยะเวลา
ในการรักษาอาการถอนยาทั้งหมด 12 วัน

ประวัติการแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี

ไม่มีประวัติการแพ้ยา อาหาร หรือสารเคมี

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37 °C, BP 90/55 mmHg, PR
150 bpm, RR 30 bpm

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Renal function: blood urea nitrogen 13
mg/dL (9-20), creatinine 0.44 mg/dL (0.73-1.18)

Liver function: aspartate aminotransferase
48 U/L (5-34), alanine aminotransferase 33 U/L
(0-55), alkaline phosphatase 255 U/L (54-369),
gamma glutamyltransferase 257 U/L (<55 U/L),
total bilirubin 1.8 mg/dL (0.2-1.2), direct bilirubin
0.8 mg/dL (0.0-0.5)

**รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและผลตรวจร่างกายใน
ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล**

ระหว่างนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยได้รับยาตามตาราง
ที่ 1 และ 2 และได้รับการประเมิน WAT-1 จากพยาบาล
ทุกเวร เวรละ 2 รอบ ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 1 รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

Medications	27/9	28/9	29/9	30/9	1/10	2/10	3/10	4/10	5/10	6/10	7/10	8/10
Cefepime 200 mg IV q 12 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off				
Domperidone (1mg/mL) 1 mL TF tid ac	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off	
Spirolactone (5mg/mL) 0.5 mL TF bid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Furosemide (4mg/mL) 1 mL q 8 hr				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cisatracurium.....mcg/kg/min	1	1	2	2	2	2	off					
Dobutamine.....mcg/kg/min	5	5	5	5	5	5	off					
Fentanyl.....mcg/kg/hr	1	2	2	3	3	3	2	2	1	1	1	off
Fentanyl 4 mcg IV PRN q 4 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off
Hydralazine 0.8 mg IV q 6 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Midazolam 0.4 mg IV PRN						✓	✓	✓	✓	✓	✓	off
Captopril (1mg/mL).....mL q 6 hr								0.4	0.8	0.8	0.8	0.8
Dexamethasone 2 mg IV OD											✓	✓

mcg/kg/min = ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที

mcg/kg/hr = ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง

IV (intravenous) = การให้ยาทางหลอดเลือดดำ

TF (tube feeding) = การให้ยาทางสายยางทางจมูก

PRN (pro re nata) = การให้ยาเป็นครั้งคราวเมื่อมีอาการ

อภิปรายกรณีศึกษา

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอาการถอนยา fentanyl จะสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยาโดยขนาด fentanyl สะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และระยะเวลาในการใช้ยาต่อเนื่องตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป รวมถึงการให้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการถอนยาได้^{4,6-8} ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกันภาวะถอนยาที่อาจเกิดขึ้น ทางหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต-เด็ก โรงพยาบาลรามธิบดีจึงมี protocol sedation weaning สำหรับผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยากลุ่ม opioids และ benzodiazepines ต่อเนื่องติดต่อกันตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป⁹ โดยจะให้เริ่ม methadone หรือ MSS ทดแทนยาฉีดกลุ่ม opioids และให้ lorazepam ทดแทนยาฉีดกลุ่ม benzodiazepines หลังจากเริ่มยารับประทานแล้วจะลดยาฉีดร้อยละ 25 – 50 ทุก 6 – 12 ชั่วโมงจนกระทั่งหยุดยา และใช้เครื่องมือ WAT-1 ในการประเมินภาวะถอนยากรณี que ผู้ป่วยไม่มีภาวะถอนยาสามารถลดยารับประทานร้อยละ 10 – 20 ต่อวันจนกระทั่งหยุดยา แต่หากผู้ป่วยมีภาวะ

ถอนยาแนะนำให้กลับไปให้ขนาดยาเดิมที่ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการถอนยา และเริ่มลดยารับประทานให้ช้าลง

อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเป็นผู้ป่วยอาการหนักที่มีความซับซ้อนและมีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด จึงอาจเกิดอาการที่คล้ายกับภาวะถอนยาขึ้นได้ เช่น ติดเชื้อ ภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium) เป็นต้น จึงควรมีการวินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ร่วมด้วย โดยผู้ป่วยจะมีไข้ หายใจเร็ว กระวนกระวายได้ แต่ผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองกับยา opioids ที่ใช้ในการรักษาภาวะถอนยา

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการถอนยาจาก fentanyl ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่า

1. เป็นผู้ป่วยอายุ 1 เดือน โดยเด็กช่วงวัยนี้การทำงานของตับและไตจะยังไม่สมบูรณ์ จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพยาและการขจัดยาทำได้ไม่เต็มที่ มีแนวโน้มที่ยาจะสะสมอยู่ในร่างกายยาวนานกว่า
2. ได้รับ fentanyl แบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน 11 วัน

ตารางที่ 2 Morphine sulfate syrups (MSS) ที่ผู้ป่วยได้รับทาง TF (tube feeding) ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

Medications	8/10	9/10	10/10	11/10	12/10	13/10	14/10	15/10	16/10	17/10	18/10	19/10
MSS (2mg/mL) 1 mL TF q 6 hr	✓											
MSS (2mg/mL) 1.2 mL TF q 4 hr		✓	✓	✓								
MSS (2mg/mL) 1 mL TF q 4 hr					✓							
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 4 hr						✓						
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 6 hr							✓					
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 8 hr								✓				
MSS (2mg/mL) 0.6 mL TF q 8 hr									✓			
MSS (2mg/mL) 0.6 mL TF q 12 hr										✓		
MSS (2mg/mL) 0.4 mL TF q 12 hr											✓	
MSS (2mg/mL) 0.4 mL TF q 24 hr												✓
MSS (2mg/mL) 0.25 mL TF prn q 2 hr	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 3 การประเมินอาการถอนยาด้วยเครื่องมือ withdrawal assessment tool 1 (WAT-1)*

อาการแสดง	วันที่ แวน	8/10			9/10			10/10			11/10			12/10		
		เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก
12 ชั่วโมงก่อนการประเมิน (มี = 1; ไม่มี = 0)																
ท้องเสีย		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
คลื่นไส้/อาเจียน		0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ไข้ (BT > 37.8 °C)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2 นาทีก่อนการกระตุ้น (มี = 1; ไม่มี = 0)																
ระดับของการรู้สึกตัว																
0 เมื่อ SBS ≤ 0		0/1	1/1	1/1	0/1	1/0	1/1	0/1	1/1	1/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0
1 เมื่อ SBS ≥ +1																
สั่น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
เหงื่อแตก		0/1	1/1	1/0	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
การเคลื่อนไหว																
ผิดปกติ เช่น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ส่ายศีรษะ เตะขา																
หาว/จาม		0/1	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ภายใน 1 นาทีหลังกระตุ้น (มี = 1; ไม่มี = 0)																
ตอบสนองต่อการกระตุ้น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Muscle tone เพิ่มขึ้น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
หลังกระตุ้น																
ระยะเวลาในการทำให้สงบ																
< 2 นาที = 0		1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
2 – 5 นาที = 1																
> 5 นาที = 2																
รวม (คะแนน)		1/4	4/3	3/2	4/3	1/0	1/2	0/2	3/1	1/0	2/1	1/0	0/1	1/0	0/0	0/0

*ดัดแปลงจาก Franck LS, et al⁸

หมายเหตุ: ตั้งแต่วันที่ 13 ตุลาคม 2566 ประเมิน WAT-1 ได้ 0 คะแนนในทุกรอบการประเมิน

เช้า = ช่วงเวลา 7.00-15.00 น.; บ่าย = ช่วงเวลา 15.00-23.00 น.; ดึก = ช่วงเวลา 23.00-7.00 น.

BT = body temperature; SBS = state behavioral scale

3. ขนาดยาสะสมของ fentanyl ที่ผู้ป่วยได้รับคิดเป็น 0.504 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (รวมขนาดยา fentanyl ที่ได้รับทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและแบบเป็นครั้ง-คราวตามอาการ) ซึ่งเป็นขนาดยาสะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

4. ผู้ป่วยมีอาการอาเจียน เหงื่อแตก กระวนกระวาย หายใจเร็ว ภายใน 12 ชั่วโมง หลังจากหยุดให้ fentanyl ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เมื่อประเมินด้วย WAT-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งสามารถเข้าได้กับอาการถอนยา

5. ผู้ป่วยตอบสนองกับ MSS ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน μ -opioid receptor เช่นเดียวกับ fentanyl โดยหลังได้รับ MSS ประเมิน WAT-1 ได้ 0 ถึง 1 คะแนน ซึ่งแสดงถึงอาการถอนยาที่ลดลง

จากข้อมูลดังกล่าวจึงคิดว่าอาการถอนยาของผู้ป่วยรายนี้สัมพันธ์กับการใช้ fentanyl ในขนาดที่สูงและระยะเวลาในการใช้นาน โดย fentanyl จัดเป็นยาในกลุ่ม opioids ที่ทำให้เกิดอาการถอนยาได้สูงเนื่องจากมีความแรงสูงและระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ซึ่งวิธีการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยาทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การลดขนาด fentanyl อย่างช้า ๆ จนกระทั่งหยุดยา ข้อดีคือไม่ต้องใส่ยาทดแทนซึ่งอาจเสี่ยงกับการเกิดผลข้างเคียงจากยาและการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น แต่ข้อจำกัดคือ ต้องใช้ระยะเวลาหลายวันในการลดขนาด fentanyl และไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยาได้สูง ในขณะที่อีกวิธีคือการให้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกัน แต่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าเข้าไปทดแทน เช่น methadone และ MSS เป็นต้น ซึ่งวิธีนี้จะสามารถหยุด fentanyl ได้เร็วกว่าและเหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยาได้สูง แต่เมื่อใส่ยาเข้าไปทดแทนแล้วก็ต้องใช้เวลาในการลดขนาดยาที่ใส่เข้าไปจนกระทั่งหยุดยาเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ยาที่ใส่เข้าไปทดแทนมีผลข้างเคียงเรื่องการกดการหายใจที่ต่ำกว่า fentanyl จึงสามารถให้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องช่วยหายใจได้

ทั้งนี้ในผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะถอนยาจาก fentanyl ได้สูงดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น ร่วมกับมีการวางแผนว่าจะถอดเครื่องช่วยหายใจภายใน 1 – 2 วัน

การให้ยารับประทานที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าเข้าไปทดแทนจึงมีความเหมาะสมกว่า ในส่วนของการเลือกใช้ยาทดแทนระหว่าง methadone และ MSS สามารถเลือกยาใดก็ได้หากไม่มีข้อห้าม แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสที่จะใช้ยาที่มีผลกับอัตราการเต้นของหัวใจ เช่น digoxin จึงเสี่ยงไปใช้ MSS แทน เนื่องจาก methadone ออกฤทธิ์ปิดกั้นช่องผ่านโซเดียมไอออนที่หัวใจจึงอาจทำให้เกิด QT-prolongation ขึ้นได้¹²

ในการคำนวณขนาด MSS จะคำนวณมาจากขนาด fentanyl ที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนหยุดยาโดยในผู้ป่วยรายนี้น้ำหนัก 4 กิโลกรัม ได้รับ fentanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง คิดเป็น 96 ไมโครกรัม/วัน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบความแรงระหว่าง fentanyl และ morphine (IV) พบว่าเป็นอัตราส่วน 100:1 ในขณะที่ความแรงระหว่าง morphine (IV) และ MSS (oral) เป็นอัตราส่วน 3:1¹³ ดังนั้นจึงเทียบเท่ากับผู้ป่วยได้รับ MSS 28.8 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษาที่ผ่านมามักจะให้ขนาด opioids แบบรับประทานเพียงร้อยละ 25 – 50 ของขนาดยาในรูปแบบยาฉีดเดิมที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน เนื่องจากยารับประทานมีครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า และผู้ป่วยไม่ได้ต้องการยาสงบประจักษ์ในขนาดที่สูงเท่ากับในช่วงที่ยังมีเครื่องช่วยหายใจอยู่ ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงควรได้รับ MSS 7.2 – 14.4 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 4 – 6 ชั่วโมงเป็น maintenance dose นอกจากนี้ยังควรเตรียม rescue dose กรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการถอนยาในช่วงที่กำลังให้การรักษา โดยเลือกเป็น MSS ขนาดร้อยละ 25 ของ maintenance dose ต่อครั้งที่ผู้ป่วยได้รับ (คิดเป็นร้อยละ 6.25 – 9.375 ของ maintenance dose ของทั้งวัน)¹⁴ สามารถให้ได้ทุก 2 ชั่วโมง และหากผู้ป่วยได้รับ rescue MSS ตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไป ควรมีการปรับ maintenance dose ขึ้นร้อยละ 25 – 50

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม opioids ที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นและความแรงสูง เช่น fentanyl ในรูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่าง

ต่อเนื่อง เป็นเวลานานเกินกว่า 5 วัน หรือขนาด fentanyl สะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รวมถึงการใช้ยา ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย จะทำให้เกิดอาการถอนยาตามมา ได้ แม้โดยทั่วไปอาการดังกล่าวไม่ได้ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น แต่ก็อาจส่งผลให้ระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจและระยะเวลาในการอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก นานขึ้น ดังนั้นจึงต้องมีการประเมินผู้ป่วยแต่ละรายอย่าง

ใกล้ชิด กรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการถอนยา ควรค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนหยุด หรือมีการให้ยากลุ่ม opioids ที่ออกฤทธิ์ยาว เช่น methadone หรือ MSS เข้าไปทดแทน โดยเภสัชกรมีหน้าที่แนะนำในการเลือก ชนิดยาและคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละ ราย รวมถึงติดตามการลดยาและเฝ้าระวังผลข้างเคียง จากยาจนกระทั่งผู้ป่วยสามารถหยุดยากลุ่ม opioids ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275>
2. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: a comprehensive review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(2):125-49. doi: 10.1007/s40262-017-0569-6.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-20. PMID: 18443635.
4. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masia P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva*. 2013;37(2):67-74. doi: 10.1016/j.medint.2012.02.009.
5. Tammen AJ, Brescia D, Jonas D, Hodges JL, Keith P. Fentanyl-induced rigid chest syndrome in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2023;38(2):196-201. doi: 10.1177/08850666221115635.
6. Habib E, Almakadma AH, Albarazi M, Jaimon S, Almezahia R, Al Wadai A, et al. Iatrogenic withdrawal syndrome in the pediatric cardiac intensive care unit: incidence, risk factors and outcome. *J Saudi Heart Assoc*. 2021;33(4):251-60. doi: 10.37616/2212-5043.1268.
7. Kristie RO, Anabel PR, Carlos LO, Samuel PR, Gabriel JA, Ricardo N, et al. Withdrawal syndrome incidence and risk factors in pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2016;44(12):269. doi: 10.1097/01.ccm.0000509450.41951.46.
8. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the withdrawal assessment tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012;153(1):142-8. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.003.
9. Tiacharoen D, Lertbunrian R, Veawpanich J, Supalarkbunlue N, Anantasit N. Protocolized sedative weaning vs usual care in pediatric critically ill patients: a pilot randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(6):451-8. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23465.
10. Best KM, Asaro LA, Franck LS, Wypij D, Curley MA; Randomized evaluation of sedation titration for respiratory failure baseline study investigators. Patterns of sedation weaning in critically ill children recovering from acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):19-29. doi: 10.1097/PCC.0000000000000572.
11. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: a

- review of pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates, infants, and children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(5):591-609. doi: 10.1007/s13318-019-00552-0.
12. Schwinghammer AJ, Wilson MD, Hall BA. Corrected QT interval prolongation in hospitalized pediatric patients receiving methadone. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(8):e403-8. doi: 10.1097/PCC.0000000000001601.
13. Von Korff M, Saunders K, Thomas RG, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008;24(6):521-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e318169d03b.
14. Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418-25. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.002.