

การระงับปวดหลังการบริหาร Nefopam 1 หรือ 2 ครั้งสำหรับการผ่าตัดไส้ติ่ง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

ผกาพร ชมภูใบ*, พิชญาพร ใจบุญ*, เพชรรัตน์ เตชะพาร*

*แผนกวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ จ.อุดรดิตถ์ 53000 ประเทศไทย

Analgesia after Administration of One or Two Dose of Nefopam for Appendectomy: a Randomized Controlled Trial

Phakaporn Chompubai*, Pityaporn Chaiboon*, Petcharat Taecholarn*

*Department of Anesthesiology, Uttaradit Hospital, Uttaradit 53000, Thailand

บทนำ: nefopam สามารถนำมาใช้หลังผ่าตัดเพื่อเสริมการระงับปวด ขนาดที่แนะนำคือ 80 มก.ต่อวัน

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบการระงับปวดด้วย nefopam 20 และ 40 มก.หลังการผ่าตัดไส้ติ่ง

วิธีการศึกษา: แบบไปข้างหน้าอย่างสุ่มมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม กลุ่ม S ได้ nefopam 20 มก. 1 ครั้ง กลุ่ม D ได้ nefopam 20 มก. 2 ครั้ง กลุ่ม C ได้ยาหลอก ผลลัพธ์หลักคือ ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ 24 ชม. ด้วยเครื่อง patient controlled analgesia (PCA) ผลลัพธ์รองคือ ระดับความปวด เวลาหยุดการระงับปวดครั้งแรก เวลาลุกจากเตียงครั้งแรกและผลข้างเคียง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 30 รายต่อกลุ่ม กลุ่ม S,D,C มีปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ 24 ชม.คือ 21.07, 22.93 และ 27.90 มก. ตามลำดับ ($p=0.213$) กลุ่ม S และ D ใช้มอร์ฟีนน้อยกว่ากลุ่ม C ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 18 หลังการผ่าตัด ระดับความปวด เวลาหยุดการระงับปวดครั้งแรก และความพึงพอใจไม่ต่างกัน กลุ่ม S, D, C ลุกจากเตียง (เดิน) ครั้งแรกที่เวลา 11.63 ± 5.16 , 13.53 ± 5.68 , 17.57 ± 6.39 ชม. ตามลำดับ ($p=0.0005$) tachycardia เป็นผลข้างเคียงที่พบเฉพาะกลุ่ม S และ D คือร้อยละ 20 และ 3.33 ตามลำดับ ($p=0.015$)

สรุป: nefopam 20 และ 40 มก.หลังการผ่าตัดไส้ติ่ง ลดการใช้มอร์ฟีนอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยลุกจากเตียงได้เร็ว ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ tachycardia

Background: Nefopam can be used as adjuvant for postoperative pain control and recommended dose is 80 mg per day.

Objectives: To compare the analgesic effects 20 and 40 mg of nefopam after appendectomy.

Methods: A prospective randomized double-blind, placebo-controlled study in 3 groups of patients. Group S received one dose of 20 mg of nefopam, group D received two doses of 20 mg of nefopam, and group C received placebo. The primary outcome was 24-hour morphine consumption from patient controlled analgesia (PCA). Secondary outcomes were pain score, time to first rescue analgesia, time to first ambulation, and side effects.

Results: Each group consisted of 30 patients. The 24-hour morphine consumption in groups S, D and C was 21.07, 22.93 and 27.90 mg, respectively ($p=0.213$). Morphine consumption reduced in Groups S and D 18 hours post-operation compared with group C. The pain scores, times to first rescue analgesia, and satisfaction were similar. First time to ambulation(walking) in Groups S, D and C were 11.63 ± 5.16 , 13.53 ± 5.68 and 17.57 ± 6.39 hours after surgery, respectively ($p=0.0005$). Tachycardia was the side effect found only in groups S and D at 20% and 3.33%, respectively ($p=0.015$).

Conclusions: Nefopam 20 and 40 mg after appendectomy reduced morphine consumption with no statistical

Correspondence to: Phakaporn Chompubai M.D., e-mail: kaephaka@gmail.com

Received 15 Oct 2018, Revised 5 Dec 2018, Accepted 8 Dec 2018

คำสำคัญ: การระงับปวดหลังผ่าตัด, การผ่าตัดไส้ติ่ง, nefopam

significance, but patient showed early ambulation. The most common side effect was tachycardia.

Keywords: appendectomy, nefopam, postoperative pain control

วิทย์ญีสาร 2562; 45(1): 27-33. • Thai J Anesthesiol 2019; 45(1): 27-33.

บทนำ

Nefopam ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง ระงับปวดผ่าน descending inhibitory pathway โดยกลไก serotonin, norepinephrine, dopamine reuptake inhibitor ระดับยาในเลือดสูงสุด 20-30 นาที่หลังฉีดทางหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิต 5.1 ± 0.6 ชม. ถูกทำลายที่ตับได้เมตาโบไลต์ คือ desmethyl-nefopam (active metabolite) และ N-oxide-nefopam ถูกกำจัดทางไตร้อยละ 87 ทางอุจจาระร้อยละ 8 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ tachycardia (NNH 7) และ sweating (NNH 13)¹ การศึกษาพบว่า nefopam ระงับปวดระยะพักได้ดีกว่า paracetamol² แต่ใกล้เคียงกับ ketamine³ ใช้เป็นยาระงับปวดแทนยากลุ่ม opioids และ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) ได้⁴⁻⁵ nefopam มี opioid sparing effect ร้อยละ 22-50^{2-3,6} ขนาดยาที่ใช้ระงับปวดสำหรับการผ่าตัดทางหน้าท้องในการวิจัยอื่น คือ 20 มก. ทุก 4-6 ชม. (80-120 มก. ต่อวัน) คำถามการวิจัยครั้งนี้คือการให้ nefopam 20 หรือ 40 มก. ต่อวัน สำหรับแผลผ่าตัดขนาดเล็ก เช่น การผ่าตัดไส้ติ่ง จะลดปริมาณการใช้มอร์ฟีนได้หรือไม่ โดยเริ่มให้ยาที่ห้องพักรักษาตัวเพื่อลดปัญหาการพึ่งพายาดมสลบซ้ำ และบริหารยา 30 นาทีเพื่อลดผลข้างเคียง^{2, 6-7}

วิธีการศึกษา

การศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้าอย่างสุ่มมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยผ่าตัดไส้ติ่งที่ยินยอมเข้าร่วมวิจัย อายุ 12-65 ปี สื่อสารภาษาไทย และสามารถใช้เครื่องควบคุมความปวดด้วยตนเอง (patient controlled analgesia, PCA) เกณฑ์คัดออกคือ โรคต่อหิน ต่อมลูกหมากโต โรคหัวใจ โรคลมชัก โรคตับหรือโรคไตระยะรุนแรง ประวัติใช้ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor หรือ tricyclic antidepressant แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มโดยคอมพิวเตอร์ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม nefopam 20 มก. 1 ครั้ง (S) กลุ่ม nefopam 20 มก. 2 ครั้ง (D) และกลุ่มยาหลอก (C) ผู้ป่วยทุกรายถูกระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว ให้ยานำสลบ thiopental 5 มก./กก. หรือ propofol 2 มก./กก. ใส่ท่อช่วยหายใจด้วย succinyl choline 1.5-2 มก./กก. ยาดมสลบ sevoflurane 1-2% ร่วมกับ N_2O/O_2 ปรับตามระดับความลึกของการสลบ ยาคลายกล้ามเนื้อ

cisatracurium 0.15 มก./กก. โอปิออยด์เป็นเฟentanil 1-2 มก./กก. หรือมอร์ฟีน 0.1-0.15 มก./กก. อย่างใดอย่างหนึ่ง สำหรับระงับปวดระหว่างผ่าตัด เสร็จผ่าตัดแก้ฤทธิ์ยาคลายกล้ามเนื้อด้วย neostigmine 2.5 มก. และ atropine 1.2 มก. ผู้ป่วยได้รับการถอดท่อช่วยหายใจและดูแลต่อที่ห้องพักรักษาตัว วิสัญญีพยาบาลเริ่มให้ยาวิจยและ PCA ทันที ยาวิจยทั้งสามกลุ่มบรรจุในขวด normal saline (NSS) 100 มล. ที่มีลักษณะภายนอกเหมือนกัน บริหารยาด้วยเครื่องควบคุมสารน้ำ (infusion pump) เป็นเวลา 30 นาที การวิจยใช้เครื่อง PCA รุ่น IVAC PCAM syringe pump บรรจุมอร์ฟีน 1 มก./มล. จำนวน 50 มล. ตั้งโปรแกรม bolus dose 1 มก. lockout interval 6 นาที และ 1 hour-limit 10 มก. กลุ่ม S และ D ได้รับ nefopam 20 มก. ผสมใน NSS 100 มล. กลุ่ม C ได้รับ NSS 100 มล. ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ห้องพักรักษาตัว 1 ชม. วิสัญญีพยาบาลที่ไม่อยู่ในทีมวิจย บันทึกเวลากดยาระงับปวดครั้งแรกหลังการผ่าตัด, ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้จากเครื่อง PCA, ระดับความปวดขณะพักและเคลื่อนไหว (pain at rest and pain on movement) ประเมินด้วย numerical rating scale (NRS, 0-10) และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ได้แก่ sweating, tachycardia (ชีพจรเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 20 ครั้งต่อนาที), nausea, vomiting, dry mouth, urinary retention และอื่นๆ

เวลา 8 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่ม C และ S ได้รับ NSS 100 มล. กลุ่ม D ได้ nefopam 20 มก. ผสมใน NSS 100 มล. ด้วยเครื่องควบคุมสารน้ำเป็นเวลา 30 นาที พยาบาลประจำหอผู้ป่วยบันทึกปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้จากเครื่อง PCA ที่เวลา 6, 12, 18 และ 24 ชม. หลังการผ่าตัด ระดับความปวด ผลข้างเคียงเวลาที่ผู้ป่วยลุกนั่งบนเตียงและเดินจากเตียงได้ครั้งแรก

คำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษานำร่อง ผู้ป่วยผ่าตัดไส้ติ่งกลุ่มละ 10 ราย เปรียบเทียบปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ 24 ชั่วโมง พบว่ากลุ่ม C ใช้มอร์ฟีน 31.7 ± 16.87 มก. กลุ่ม D ใช้มอร์ฟีน 12.5 ± 5.83 มก. เมื่อใช้ two sample mean test กำหนด alpha 0.05 power 0.9 จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม 11 ราย คำนวณ drop out ร้อยละ 20 ต้องศึกษาอย่างน้อย 15 ราย ต่อกลุ่ม เพื่อความมั่นใจผลวิจยจึงเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเป็นกลุ่มละ 32 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA 13.1 เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่เป็น categorical data

โดยใช้สถิติ Exact probability test นำเสนอข้อมูลด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้กับระยะเวลาหลังผ่าตัด โดยใช้สถิติ multilevel and longitudinal modeling กำหนดนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยผ่าตัดไส้ติ่งจำนวน 96 ราย รับทราบข้อมูลการวิจัย ยา nefopam ผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการวิจัย 1 ราย และไม่สามารถใช้เครื่อง PCA ได้ด้วยตนเอง 2 ราย ผู้ป่วย 93 ราย ถูกแบ่ง 3 กลุ่มแบบสุ่ม กลุ่ม S ถูกคัดออก 1 ราย เนื่องจากเครื่อง PCA ชัดข้อง กลุ่ม D ถูกคัดออก 1 รายเนื่องจากได้ยา

NSAIDs เสริม กลุ่ม C ถูกคัดออก 1 รายเนื่องจากอุบัติเหตุการใช้เครื่อง PCA ก่อนครบ 24 ชม. เหลือจำนวนผู้ป่วยสำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติกลุ่มละ 30 ราย ผู้ป่วยทุกรายมีแผล Lanz incision ลักษณะทั่วไปของสามกลุ่มไม่ต่างกันในด้านเพศ, อายุเฉลี่ย, BMI (Body mass index), ASA classification, จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนหรือเฟนทานิลระหว่างผ่าตัด และการวินิจฉัย แต่กลุ่ม D มีเวลาการผ่าตัด 31.33 ± 11.67 นาที น้อยกว่ากลุ่ม C (46.83 ± 23.76 นาที) และกลุ่ม S (43.00 ± 35.44 นาที) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.019$) (Table 1)

ระดับความปวดขณะพักและเคลื่อนไหวของทั้งสามกลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 2)

Table 1 Patient demographic data

	Group S (n=30)	Group D (n=30)	Group C (n=30)	p-value
Male n (%)	14 (47)	19 (63)	15 (50)	0.411
Age (yr.) mean $\pm$ SD	38.27 $\pm$ 16.67	41.97 $\pm$ 19.97	36.57 $\pm$ 12.99	0.447
BMI (kg/m ²) mean $\pm$ SD	23.14 $\pm$ 4.95	24.37 $\pm$ 3.49	24.64 $\pm$ 5.45	0.426
ASA classification n (%)				
1	17 (56.67)	16 (53.33)	14 (46.67)	0.921
2	12 (40)	13 (43.33)	14 (46.67)	
3	1 (3.33)	1 (3.33)	2 (6.67)	
Intraoperative opioids administration n (%)				
Fentanyl	21 (70)	19 (63.33)	18 (60)	0.791
Morphine	9 (30)	11 (36.67)	12 (40)	
Operation time (min) mean $\pm$ SD	43.00 $\pm$ 35.44	31.33 $\pm$ 11.67	46.83 $\pm$ 23.76	0.019
Definite diagnosis (%)				
Normal finding	6.67	0	6.67	0.785
Mild inflamed appendicitis	13.33	20	10	
Acute suppurated appendicitis	50	53.33	53.33	
Gangrenous appendicitis	10	6.67	16.67	
Ruptured appendicitis	20	20	13.33	

BMI=Body mass index, ASA=American Society of Anesthesiologists

Table 2 Pain score at rest and on movement (NRS, 0-10)

	Postoperative time (hour)	Group S (n=30)	Group D (n=30)	Group C (n=30)	p-value
Pain at rest, mean(SD)	1	5.33 (3.20)	4.00 (2.95)	5.80 (3.22)	0.074
	6	3.47 (2.76)	2.93 (2.59)	3.67 (2.94)	0.574
	12	3.67 (2.67)	2.33 (1.79)	2.90 (2.35)	0.437
	18	2.37 (1.99)	2.43 (1.92)	1.90 (1.92)	0.514
	24	2.47 (1.91)	2.17 (1.74)	1.40 (1.87)	0.074
Pain on movement, mean(SD)	1	6.37 (2.75)	6.27 (2.86)	7.03 (2.67)	0.508
	6	5.77 (2.33)	5.53 (2.54)	6.50 (2.85)	0.323
	12	5.30 (2.47)	5.23 (2.11)	6.47 (2.33)	0.072
	18	4.73 (2.00)	4.40 (2.21)	5.07 (2.43)	0.511
	24	4.50 (1.87)	4.10 (2.04)	4.17 (2.70)	0.759

NRS=numerical rating scale

ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ไม่ต่างกันทั้งสามกลุ่ม (Table 3) แต่เมื่อคำนวณโดยใช้ multilevel regression analysis พบว่า กลุ่ม S และ D มีปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้้น้อยกว่ากลุ่ม C ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 18 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Figure 1)

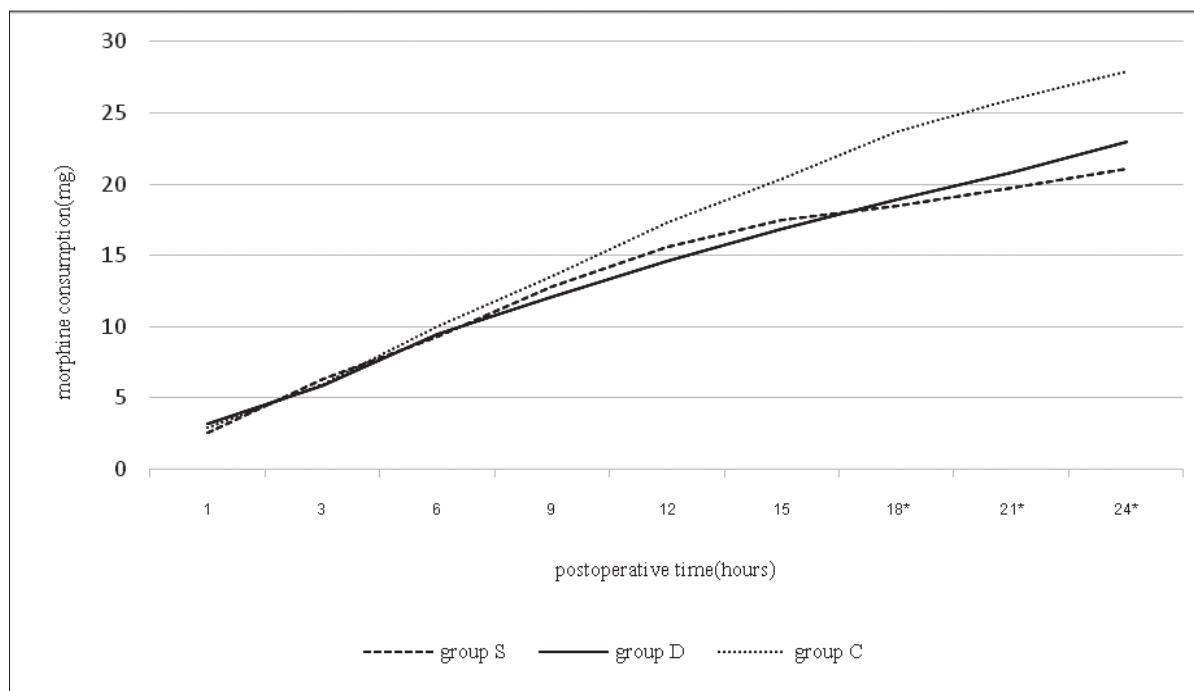
Tachycardia พบในกลุ่ม S และ D ร้อยละ 20 และ 3.33 ตามลำดับ โดยไม่พบในกลุ่ม C ($p=0.015$) แม้ว่าผลข้างเคียง

อื่นๆ ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ sweating, urinary retention และอื่นๆ (pain on injection) พบเฉพาะกลุ่ม S และ D เท่านั้น โดย urinary retention พบในผู้ป่วยชายทั้งหมด คือ กลุ่ม S ปัสสาวะลำบาก 2 ราย, กลุ่ม D ปัสสาวะลำบาก 2 ราย และสวนปัสสาวะ 1 ราย (Figure 2)

Table 3 Morphine consumption (mg)

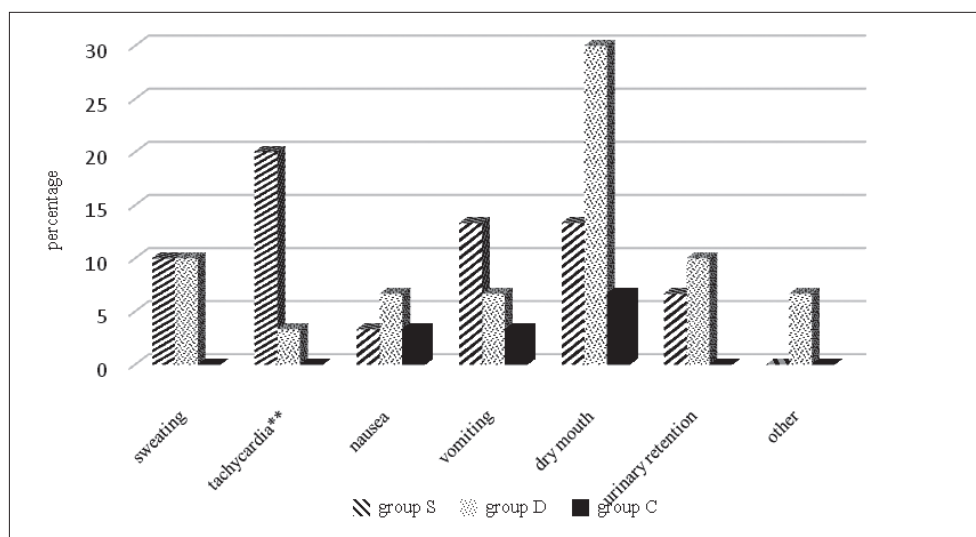
Postoperative time (hour)	Group S (n=30)	Group D (n=30)	Group C (n=30)	p-value
1	2.53 ± 2.33	3.13 ± 2.34	2.87 ± 2.42	0.617
3	6.30 ± 5.14	5.87 ± 4.54	6.00 ± 4.41	0.936
6	9.27 ± 7.27	9.50 ± 7.45	10.00 ± 6.83	0.9218
9	12.83 ± 9.75	12.07 ± 9.42	13.50 ± 8.42	0.834
12	15.63 ± 11.32	14.57 ± 11.94	17.30 ± 10.26	0.636
15	17.50 ± 11.88	16.87 ± 13.27	20.40 ± 11.69	0.498
18	18.50 ± 12.06	18.90 ± 15.11	23.70 ± 13.41	0.262
21	19.70 ± 12.46	20.83 ± 16.04	25.97 ± 14.51	0.205
24	21.07 ± 12.59	22.93 ± 17.61	27.90 ± 15.60	0.213

Values are mean ± SD



*p-value<0.05

Figure 1 Comparison of morphine consumption (mean) calculated by multilevel regression analysis, statistical significance at p-value<0.05



**p-value <0.05

Figure 2 Comparison side effects between the 3 groups statistical significance at p-value<0.05

เวลากดยาระงับปวดครั้งแรกของผู้ป่วยสามกลุ่มไม่ต่างกัน คือ 1 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด เวลาลุกนั่งบนเตียงครั้งแรกไม่ต่างกัน แต่เวลาเดินจากเตียงครั้งแรก พบว่ากลุ่ม S และ D ทำได้เร็วกว่ากลุ่ม C เฉลี่ยเวลาที่ 11.63 ± 5.16 ,

13.53 ± 5.68 , 17.57 ± 6.39 ชม.ตามลำดับ ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0005$) (Table 4)

ความพึงพอใจของผู้ป่วยสามกลุ่มไม่ต่างกัน ส่วนใหญ่พอใจมากถึงมากที่สุด ในกลุ่ม S ให้ความพึงพอใจน้อย 1 ราย (3.33%) (Figure 3)

Table 4 Results for first time to rescue analgesia, sitting and walking after surgery

	Group S (n=30)	Group D (n=30)	Group C (n=30)	p-value
First time to rescue analgesia(hours)	1.2 ± 4.43	0.33 ± 0.92	0.23 ± 0.77	0.306
First time to sitting(hours)	10.07 ± 4.93	9.8 ± 3.7	10.87 ± 5.25	0.657
First time to walking(hours)	11.63 ± 5.16	13.53 ± 5.68	17.57 ± 6.39	0.0005

Value are mean $\pm$ SD

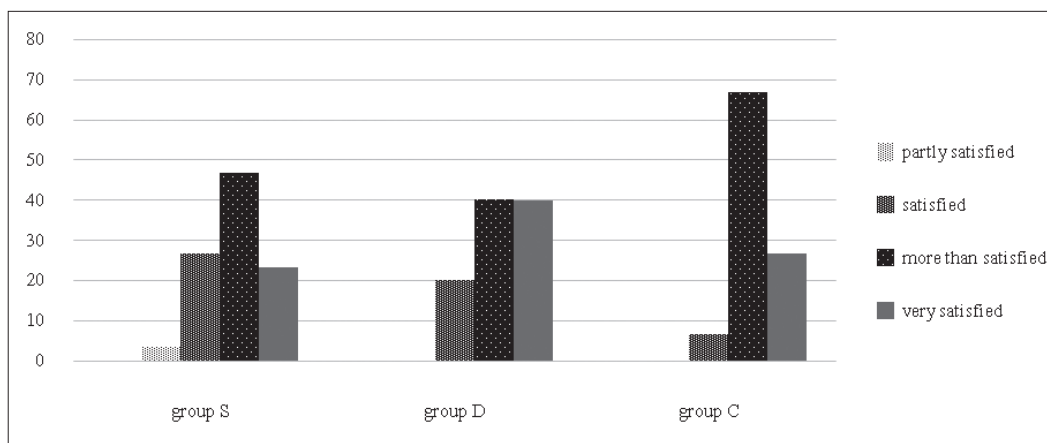


Figure 3 Percentage of satisfaction

วิจารณ์

ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีเวลากดยาระงับปวดครั้งแรกหลังผ่าตัดและระดับความปวดในช่วง 1 ชั่วโมงแรกไม่ต่างกัน อาจเนื่องจากการให้ nefopam หลังผ่าตัดต้องรอยาออกฤทธิ์ 15-20 นาที เมื่อพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนหรือเฟนทานิลเป็นยาระงับปวดระหว่างผ่าตัดของทั้งสามกลุ่มพบว่าไม่ต่างกัน จึงไม่มีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลของเวลากดยาระงับปวดครั้งแรกหลังผ่าตัดและระดับความปวดของผู้ป่วยเมื่ออยู่ห้องพักฟื้น ซึ่งผลการวิจัยครั้งนี้แตกต่างจากการให้ nefopam 40 มก. ก่อนผ่าตัด middle ear⁸ หรือ nefopam 30 มก. ก่อนเสร็จผ่าตัด Laparoscopic Cholecystectomy⁹ แสดงให้เห็นว่าการให้ nefopam ก่อนเสร็จผ่าตัดช่วยลดระดับความปวดในห้องพักฟื้นได้ดีกว่า

ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ 24 ชม. ทั้งสามกลุ่มไม่ต่างกัน อาจเป็นผลจากการปรับปริมาณยา nefopam ต่อวันลดลง คือ nefopam 20 มก. จาก 4-6 ชม. เป็น 8 ชม. และไม่ให้ต่อเนื่องจนครบ 24 ชม. แม้ว่าการผ่าตัดไส้ติ่งจะมีแผลผ่าตัดเล็ก แต่มีระดับความปวดขณะเคลื่อนไหว NRS 4-7 ในกลุ่มยาหลอก (กลุ่ม C) อาจเป็นผลให้ nefopam 20 และ 40 มก. ต่อวัน ไม่เพียงพอในการลดปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การวิจัยครั้งนี้ไม่สนับสนุนข้อมูลเดิมที่ว่า nefopam 20 มก. มีประสิทธิภาพเทียบเท่ามอร์ฟีน 7.5 มก.¹⁰⁻¹² มก.¹¹, เพทิดีน 100 มก.¹² หรือ ترامาดอล 20 มก.¹³ คือ ไม่สามารถนำ nefopam มาใช้แทนยาระงับปวดกลุ่ม opioids ได้ แต่ nefopam มีประโยชน์ในการระงับปวดแบบผสมผสาน (multimodal analgesia)

ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีระดับความปวดที่หอผู้ป่วยไม่ต่างกัน อาจเป็นผลจากการใช้เครื่อง PCA ซึ่งผู้ป่วยสามารถควบคุมความปวดได้ดีกว่า และส่งผลให้มีความพึงพอใจไม่ต่างกัน การวิจัยครั้งนี้แตกต่างจากการวิจัยครั้งอื่นที่ดูผลของการลุกจากเตียง (ambulation) หลังผ่าตัด พบว่ากลุ่ม nefopam (กลุ่ม S และ D) เดินจากเตียงได้เร็วกว่ากลุ่มยาหลอก (กลุ่ม C) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ดี สนับสนุนการดูแลผู้ป่วยแบบ Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

การวิจัยครั้งนี้พบ tachycardia แม้ให้ยาเป็นเวลา 30 นาที แต่เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและผู้ป่วยไม่รู้สึกรังเกียจความผิดปกติ ตรวจพบระหว่างอยู่ห้องพักฟื้นเนื่องจากมีการตรวจวัดชีพจรต่อเนื่อง แต่อุบัติการณ์ที่หอผู้ป่วยน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากไม่ได้ติดเครื่องมือวัดชีพจรระหว่างให้ยา อาการข้างเคียงอื่นที่พบเฉพาะกลุ่ม nefopam (กลุ่ม S และ D) แต่ไม่ต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ sweating พบร้อยละ 10 ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ใกล้เคียง

กับการศึกษาที่ให้ nefopam ทาง PCA⁴, urinary retention พบว่ามีผู้ป่วยชายที่ต้องสวนปัสสาวะ 1 รายในกลุ่ม D ดังนั้น การให้ nefopam ในผู้ป่วยชายอาจพบปัญหา urinary retention ได้แม้ไม่มีอาการของต่อมลูกหมากโตมาก่อน, การวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วย 2 ราย มีอาการปวดบริเวณที่ฉีดยา อาการปวดไม่รุนแรงและไม่มีการแสดงทางผิวหนัง อาการหายไปเมื่อหยุดให้ยา ซึ่งเป็นอาการที่ไม่มีการกล่าวถึงในการวิจัยครั้งอื่น, อาการ nausea และ vomiting ของกลุ่ม nefopam ไม่ต่างจากยาหลอก ชัดแย้งผลการวิจัยครั้งอื่นที่ให้ nefopam คู่กับ opioid พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของ Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)^{2,4} อย่างไรก็ตามไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าเป็นผลจาก opioids sparing effect หรือจาก nefopam โดยตรง¹⁴

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้คือ ผู้ป่วยมีอุปสรรคการเดินทาง ใช้เครื่อง PCA เนื่องจากเครื่องมีขนาดใหญ่ และแบตเตอรี่ไม่บรรจุไฟ ทำให้การบันทึกเวลาที่ผู้ป่วยเดินจากเตียงได้จริง อาจมีความคลาดเคลื่อน

ข้อแนะนำเกี่ยวกับการวิจัย nefopam ครั้งต่อไป คือ ปรับวิธีบริหารยาเพื่อลดผลข้างเคียงที่พบบ่อยเช่น การเจ็จจาบยา หรือหยุดทางหลอดเลือดดำในเวลาที่ยาวกว่า 30 นาที

สรุป

การให้ nefopam 20 มก. แบบ 1 หรือ 2 ครั้งหลังการผ่าตัดไส้ติ่งมีแนวโน้มลดปริมาณการให้มอร์ฟีน ตั้งแต่ช่วงวันที่ 18 หลังการผ่าตัด แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยกลุ่ม nefopam สามารถเดินจากเตียงในเวลาที่ยาวกว่ากลุ่มยาหลอก ความพึงพอใจของผู้ป่วยไม่ต่างกัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ tachycardia

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.พญ.วิมลลักษณ์ สนั่นศิลป์, นพ. วีรวัฒน์ มิ่งขวัญ, ดร.รุ่งทิพา หมั่นป้า, คุณวันทนา บุญคง ที่ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทำวิจัย และวิสัญญีพยาบาล รพ.อุดรดิตถ์ทุกท่านสำหรับการเก็บข้อมูล

References

1. Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:610-7.
2. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesth* 2001;56:520-5.

3. Aveline C, Gautier JF, Vautier P, et al. Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: A comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain* 2009;13:613-9.
4. Yoon JU, Byeon GJ, Cheon JH, Choi YM, Ri HS, Baik SW. Post-operative intravenous patient controlled analgesic efficacy of morphine with ketorolac versus nefopam after laparoscopic gynecologic surgery: a randomized non-inferiority trial. *Korean J Anesthesiol* 2016;69:161-6.
5. Lim TY, Kim JY, Choi SH, Yoon YH. Efficacy of nefopam analgesia for trauma patients in the emergency department. *J Trauma Inj* 2017;30:1-5.
6. Tramoni G, Cazals C. Morphine sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:990-2.
7. Choi SK, Kim CK, Jo DI, et al. Adverse hemodynamic effects of nefopam in patients undergoing plastic and aesthetic surgery: A single-center retrospective study. *Arch Aesthetic Plast Surg* 2018;24:26-31.
8. Yoo JY, Lim BG, Kim H, Kong MH, Lee IO, Kim NS. The analgesic effect of nefopam combined with low dose remifentanyl in patients undergoing middle ear surgery under desflurane anesthesia: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68:43-9.
9. Lee KH, Kim YH, Jung JW, Park JH, Choi YG, Bang S. Nefopam vs fentanyl in female patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth Crit Care* 2014;1:1-6.
10. Phillips G, Vickers MDA. Nefopam in postoperative pain. *Br J Anaesth* 1979;51:961-5.
11. Sunshine A, Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:530-4.
12. Tigerstedt I, Sipponen J, Tammisto T, Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain. *Br J Anaesth* 1976;49:1133.
13. Zhang S, Li JN, Luan L, Guan W, Hu XY, Fan HG. Comparison of the effects of nefopam and tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Med* 2017;62:131-7.
14. Lee JH, Kim JH, Cheong YK. The analgesic effect of nefopam with fentanyl at the end of laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Pain* 2013;26:361-7.