

การระงับปวดเฉียบพลันโดยใช้พาราเซตามอล รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

กฤติน กิตติกรชัยชาญ

สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี 20131 ประเทศไทย

Acute Pain Management with Intravenous Paracetamol

Krittin Kittikornchaichan

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Burapha university, Chon Buri 20131 Thailand

การระงับปวดเฉียบพลันนิยมเลือกใช้ยาหลากหลายชนิดหรือเทคนิค พาราเซตามอลรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการระงับปวด และยังลดการปริมาณการใช้ opioids โดยสามารถบริหารยาพาราเซตามอลแบบผสมผสานโดยใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น NSAIDs, COXIBs จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการระงับปวดให้ดียิ่งขึ้น ดีกว่าการใช้ยาอย่างเดี่ยวตัวใดตัวหนึ่ง และสามารถบริหารยาระงับปวดหลังผ่าตัดโดยใช้ยาแบบ preemptive หรือ preventive ก็สามารถระงับปวดได้เป็นอย่างดี และปลอดภัยต่อทารกแรกเกิดที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการผ่าตัดคลอด นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้อีกด้วย

คำสำคัญ: การระงับปวดเฉียบพลัน, พาราเซตามอล, รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Multimodal approach is commonly used in acute pain management. Intravenous paracetamol is an efficacious, safe treatment and also reduces opioid consumption. Combination of intravenous paracetamol, NSAIDs and COXIBs provides better analgesia than each drug when used separately. Preemptive and preventive analgesia with intravenous paracetamol are providing better postoperative pain without neonatal complications in women undergoing cesarean section. Furthermore, prophylactic intravenous paracetamol reduces postoperative nausea and vomiting.

Keywords: acute pain management, intravenous, paracetamol

วิสัญญีสาร 2562; 45(3): 117-23. • Thai J Anesthesiol 2019; 45(3): 117-23.

บทนำ

พาราเซตามอล (Paracetamol) เป็นยาที่มีใช้มานานมากกว่า 60 ปี และใช้กันอย่างแพร่หลาย ใช้ในการระงับปวดทั้งปวดระดับเล็กน้อย ปานกลาง และมาก หรือใช้ในการระงับปวดจากมะเร็ง หรือปวดจากแผลผ่าตัดทั้งในช่วงก่อน ระหว่าง และหลังผ่าตัด โดยใช้ร่วมกับยาระงับปวดอื่นๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย เช่น opioids, NSAIDs และ COXIBs^{1,2} เป็นต้น

Paracetamol ออกฤทธิ์ระงับปวด (analgesic effect) โดยการจับกับ arachidonic acid แล้วเกิด N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) หลังจากนั้น AM404 จะกระตุ้น

capsaicin receptor (TRPV1) และ cannabinoid CB1 receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งส่งผลให้ความปวดลดลง นอกจากนี้ paracetamol ยังมีฤทธิ์ลดไข้ (antipyretic effect) โดยยับยั้งการสร้าง prostaglandin ในสมอง และมีฤทธิ์อย่างอ่อนในการยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory effect) โดยยับยั้ง cyclooxygenase enzymes (COX-1 และ COX-2)^{1,3}

รูปแบบของ paracetamol มีทั้งแบบรับประทาน เหน็บทวาร และฉีดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งแบบฉีดมีใช้ตั้งแต่ปี 2002 ในยุโรป และในปี 2010 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุญาตให้ใช้ paracetamol ในรูปแบบ

Correspondence to: Krittin Kittikornchaichan, MD., e-mail: krittin4936@gmail.com

Received 2 Mar 2019, Revised 21 Mar 2019, Accepted 23 Mar 2019

ฉีดทางหลอดเลือดดำในเด็กอายุมากกว่า 2 ขวบ และผู้ใหญ่ ในการระงับปวด และลดไข้ ซึ่งสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ⁴ ประเทศไทยได้นำเข้าขึ้นทะเบียนยา และมี paracetamol ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในปี พ.ศ. 2558

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ paracetamol มีน้อย เช่น การทำงานของตับผิดปกติเกิดขึ้นได้ 1:500,000 การเกิดอันตราย ภัยระหว่างยาก็น้อย มารดาให้นมบุตรสามารถใช้ paracetamol ได้อย่างปลอดภัย มีข้อห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มี ประวัติแพ้ยา paracetamol และการทำงานของตับบกพร่อง⁵

Paracetamol ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สามารถใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ในการระงับปวด เพื่อหวังผลลดปริมาณการใช้ opioids (opioid sparing effect) และอาจจะช่วยลดผลข้างเคียงของ opioids ได้ด้วย⁵⁻¹² ดังนั้น paracetamol จึงเป็น ยาอีกตัวหนึ่งที่เหมาะสำหรับงานบริการวิสัญญีในการให้ยา ทั้งก่อน ระหว่างและหลังผ่าตัด ยิ่งในกรณีที่มีผู้ป่วยต้องงด รับประทานอาหาร paracetamol ในรูปแบบฉีดเข้า หลอดเลือดดำน่าจะมีความเหมาะสมขึ้นในการระงับปวดหลัง ผ่าตัด บทความนี้จะทบทวนการใช้ paracetamol รูปแบบฉีด เข้าหลอดเลือดดำในการระงับปวดเฉียบพลัน ซึ่งจะเป็น ประโยชน์กับวิสัญญีแพทย์ แพทย์ และศัลยแพทย์สาขาต่างๆ ในการเลือกให้ยา

กลไกการออกฤทธิ์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา¹³

ยั้งยั้งการทำงานของ cyclooxygenase ทำให้การสร้าง prostaglandins ลดลง โดยมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandins ในระบบประสาทส่วนกลางมากกว่าส่วนปลาย มีฤทธิ์ในการ ลดไข้และแก้ปวดได้ดี ลดการอักเสบได้น้อยมาก ไม่มีฤทธิ์ ยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด และไม่มีผลต่อการขับยูริก ในเลือด นอกจากนี้ยังเชื่อว่า paracetamol ออกฤทธิ์ที่ระบบ ประสาทส่วนกลางผ่านทาง serotonergic pain pathway โดยผ่าน blood brain barrier อย่างรวดเร็วหลังจาก ฉีดยา¹⁴⁻¹⁶ และออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง serotonin โดย P-chlorophenylalanine ส่งผลให้อาการปวดลดลง¹⁷

เภสัชจลนศาสตร์¹³

หลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ระงับ ปวดประมาณ 5 นาที ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 15 นาที ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ระงับปวด 4-6 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 2.7 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่ตับ โดย เอนไซม์ microsomal จากตับ โดยรวมกับ glucuronic acid ร้อยละ 60 sulfate ร้อยละ 35 ถูกขับออกมาโดยไม่

เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 5 มีส่วนน้อยของ paracetamol ที่ถูก hydroxylate เป็น N-acetyl-p-benzoquinone imine ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ในสภาวะปกติ เมตาโบไลต์นี้จะจับกับ sulfhydryl group ของ glutathione ทำให้ความเป็นพิษหมดไป

การให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำออก ฤทธิ์ได้เร็วกว่า นานกว่า และดีกว่ารูปแบบรับประทาน เนื่องจากไม่ต้องดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหาร และถูก ทำลายที่ตับในครั้งแรก (first-pass hepatic metabolism) จึงมีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ที่แน่นอนกว่า^{18,19} แต่จากการศึกษาของ Politi²⁰ ซึ่งศึกษา เปรียบเทียบการให้ paracetamol 1 กรัม รูปแบบรับประทาน และฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัด และทุกๆ 6 ชั่วโมง หลังผ่าตัดจนครบ 24 ชั่วโมง ในการผ่าตัดข้อสะโพกและ ข้อเข่า โดยเปรียบเทียบคะแนนความปวด visual analog scale (VAS) และปริมาณการใช้ opioids พบว่า paracetamol ทั้งสองรูปแบบสามารถระงับปวด และมีปริมาณการใช้ opioids ไม่แตกต่างกัน รูปแบบฉีดสามารถระงับได้เร็วกว่า ตั้งแต่ในชั่วโมงแรก แต่รูปแบบรับประทานมีราคาถูกกว่า ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Fenlon²¹ O'Neal²² และบทความ ของ Sun²³ พบว่า paracetamol รูปแบบรับประทานระงับปวด ได้ดีไม่แตกต่างจาก paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงสรุปได้ว่า paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำออก ฤทธิ์ได้เร็วกว่า ระงับปวดได้ดีไม่แตกต่างจากรูปแบบ รับประทาน แต่ราคาแพงกว่า

ผลข้างเคียง¹³

ขนาดยาปกติ ควรขึ้นกับน้ำหนักตัว อายุ และ โรคประจำ ตัว โดยขนาดยาปกติ 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้นาน 15 นาที ให้ทุก 4-6 ชั่วโมง และในผู้ใหญ่ไม่ควรเกิน 4 กรัมใน 24 ชั่วโมง จะไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็น อันตราย ไม่ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร การรับประทาน เป็นประจำในระยะเวลาสั้นๆ อาจมีผลทำให้เกิดการทำลาย ไตได้ เนื่องจากยาถูกขับออกทางไต มีความเสี่ยงอาจเกิดพิษ ต่อตับในผู้ป่วยติดสุราเรื้อรัง การเกิดพิษต่อตับที่มีสาเหตุมา จาก paracetamol ส่วนใหญ่มาจากความตั้งใจรับประทาน ยาเกินขนาด หรืออาจเกิดจากรับประทาน paracetamol ที่ผสมร่วมกับยาอื่นๆ เช่น codeine, tramadol และ antihistamine เป็นต้น การรับประทานโดยไม่ระมัดระวังอาจ ทำให้ยาเกินขนาดได้ นอกจากนี้ paracetamol ไม่ส่งผลต่อ การทำงานของเกล็ดเลือด และไม่เพิ่มการเสียเลือดจากการ ผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามให้ระวังการให้ paracetamol ในผู้ป่วย

ที่ได้รับ warfarin เนื่องจาก paracetamol ทำให้ International Normalized Ratio (INR) เพิ่มขึ้นได้²⁴

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น ปฏิกริยาภูมิแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) อ่อนเพลีย ระดับของเอนไซม์ hepatic transaminase เพิ่มขึ้น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น

ปฏิกริยาภูมิแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) พบได้น้อยมาก ร้อยละ 0.6-3.9 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติไวต่อ paracetamol เชื่อว่าเกิดจากกลไกที่หนึ่ง และไม่พึงระบบภูมิคุ้มกัน²⁵ ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ paracetamol พบได้น้อยกว่า 1:10,000 เชื่อว่าเกิดจากกลไกผ่านทาง IgE^{26, 27}

มีรายงานผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบเฉียบพลันหลังได้รับยา paracetamol ในขนาดปกติ²⁸ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับหลังได้รับยา paracetamol ได้แก่ ภาวะอ้วน ภาวะไขมันพอกตับ (liver steatosis) ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) การอดอาหาร (starvation) ยาพิษ และ แอลกอฮอล์

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) พบได้น้อยกว่า 1:10,000²⁹ มีรายงานผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หลังรับประทาน paracetamol เชื่อว่าเกิดจากปฏิกริยาแอนติบอดีต่อเมตาโบไลต์ของยา (drug-induced immune thrombocytopenia)³⁰ หลังจากหยุดยา จำนวนเกล็ดเลือดกลับเพิ่มขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ความดันโลหิตต่ำหลังจากให้ paracetamol พบได้ร้อยละ 35 ความดันโลหิตจะลดลงชั่วคราว ตั้งแต่ 15-30 นาที จนถึง 2 ชั่วโมงหลังหยุดยา สาเหตุคาดว่าเกิดจากส่วนประกอบของ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ประกอบไปด้วย sorbitol ประมาณ 4 กรัมต่อ 100 มิลลิลิตร ซึ่งมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ อาจต้องระวังการให้ยาในผู้ป่วยวิกฤต หรือขาดเจ็บทางสมอง เพราะอาจได้รับ mannitol เกินขนาด³¹

การระงับปวดหลังผ่าตัดโดยใช้ paracetamol ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การระงับปวดหลังผ่าตัดเป็นงานที่ท้าทายของวิสัญญีแพทย์และศัลยแพทย์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการผ่าตัด ร้อยละ 80 จะมีความปวดหลังผ่าตัดระดับกลางถึง

รุนแรง⁵ ปัจจุบันการเลือกใช้วิธีระงับปวดหลังผ่าตัดแนะนำให้ใช้ยาหลากหลายชนิดหรือเทคนิค (Multimodal analgesia) Paracetamol เป็นยาตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ในการระงับปวดในทุกๆ ระดับความปวด

จากการศึกษาของ Raymond⁵ ซึ่งได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการระงับปวดหลังผ่าตัดศัลยกรรมกระดูกและข้อ โดยศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 paracetamol 1 กรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ กลุ่มที่ 2 propacetamol 2 กรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ กลุ่มที่ 3 placebo จะให้ยาในวันแรกหลังผ่าตัด ร่วมกับ morphine โดยวิธี patient-controlled analgesia (PCA) โดยศึกษาเปรียบเทียบระดับความปวด การบรรเทาปวด และปริมาณการใช้ morphine จากการศึกษพบว่า ในกลุ่ม paracetamol และ propacetamol เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo มีระดับความปวดน้อยกว่า และ การบรรเทาดีกว่า (-8 และ -10 มิลลิเมตร ในกลุ่ม paracetamol และ propacetamol ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ; $P < 0.01$) มีปริมาณการใช้ morphine น้อยกว่า (38.3 ± 35.1 , 40.8 ± 30.2 และ 57.4 ± 52.3 มิลลิกรัม paracetamol, propacetamol, และ placebo ตามลำดับ) และความพึงพอใจของผู้ป่วยมากกว่า (ร้อยละ 79.6, 83.7 และ 65.4 ในกลุ่ม paracetamol, propacetamol และ placebo ตามลำดับ) ผลข้างเคียงในกลุ่ม propacetamol จะมีอาการปวดบริเวณที่ฉีดยามากกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และคัน ไม่แตกต่างกันในทั้งสามกลุ่ม paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะเริ่มออกฤทธิ์ที่ 15 นาที และออกฤทธิ์บรรเทาปวดสูงสุดที่ 30 นาที และประสิทธิภาพการบรรเทาปวดที่ 6 และ 24 ชั่วโมงดีกว่ากลุ่ม placebo เช่นเดียวกับหลายๆ การศึกษา^{10, 32} และบทความ^{6, 11, 33} ซึ่งพบว่าการให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพในการระงับปวดหลังผ่าตัดได้ดี และยังลดปริมาณการใช้ opioids ได้อีกด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำกับ COX-2 inhibitors และ NSAIDs ในแบบผสมผสานเพื่อประสิทธิภาพในการระงับปวด จากการศึกษาศึกษาของ Zeinab³⁴ ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัด anterior cruciate ligament reconstruction โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้ paracetamol 1 กรัมในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หลัง induction และ 1 กรัม ในอีก 4 ชั่วโมงต่อมา กลุ่มที่ 2 ให้ parecoxib 40 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หลัง induction และกลุ่มที่ 3 ให้ paracetamol 1 กรัม ร่วมกับ

parecoxib 40 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ศึกษาเปรียบเทียบคะแนนความปวด visual analog scale (VAS) ปริมาณการใช้ morphine และความพึงพอใจ พบว่ากลุ่ม paracetamol+parecoxib มี VAS ต่ำที่สุด (3.8 ± 1.1) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม paracetamol (6.0 ± 1.8) กลุ่ม parecoxib (4.8 ± 1.9) และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม paracetamol กับกลุ่ม parecoxib พบว่ากลุ่ม paracetamol มี VAS สูงกว่าและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) กลุ่ม paracetamol+parecoxib มีปริมาณการใช้ morphine น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่ม paracetamol และกลุ่ม parecoxib อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) และกลุ่ม paracetamol มีปริมาณการใช้ morphine มากกว่ากลุ่ม parecoxib อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) กลุ่ม paracetamol+parecoxib มีความพึงพอใจมากกว่ากลุ่ม paracetamol และกลุ่ม parecoxib อย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่ม parecoxib มีความพึงพอใจมากกว่ากลุ่ม paracetamol แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับหลายๆการศึกษา^{35, 36} และบทความ^{1, 33} ซึ่งพบว่าการใช้ paracetamol ร่วมกับ NSAIDs หรือ COX-2 inhibitors มีประสิทธิภาพในการระงับปวดได้ดีกว่าการใช้ยาแก้ปวดตัวใดตัวหนึ่งอย่างเดียว

ดังนั้น paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำจึงมีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวด และลดปริมาณการใช้ morphine (opioid sparing effect) เช่นเดียวกับ COX-2 inhibitors และ NSAIDs ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ต้องระวังการเกิดผลข้างเคียงของ opioids เช่น ง่วงซึม สับสน กดการหายใจ และผลต่อระบบทางเดินอาหาร หรือ ผลข้างเคียงของ NSAIDs เช่น กระทบการทำงานของเกล็ดเลือด ผลต่อหลอดเลือด ผลต่อระบบทางเดินอาหาร การทำงานของไตบกพร่อง ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น การใช้ paracetamol ร่วมด้วยจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการระงับปวดและปลอดภัย แต่อาจจะไม่ได้ลดผลข้างเคียงของ opioids^{5, 10, 11}

การระงับปวดโดยใช้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแบบ preemptive และ preventive

จากการศึกษาของ Khalili³⁷ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาแบบ preemptive โดยให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ครึ่งถึง 1 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการให้ยาแบบ preventive โดยให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนเย็บปิดผิวหนัง ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรยางค์

ส่วนล่าง โดยเปรียบเทียบคะแนนความปวด verbal rating scale (VRS) และปริมาณการใช้ meperidine ใน 24 ชั่วโมง พบว่า VRS ใน 6 ชั่วโมงแรกในกลุ่ม preemptive และ preventive ต่ำกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบ VRS ระหว่างกลุ่ม preemptive และ preventive พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่ม preemptive มีปริมาณการใช้ meperidine น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.003$) ในกลุ่ม preventive มีปริมาณการใช้ meperidine น้อยกว่ากลุ่ม placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.08$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม preemptive และ preventive พบว่ากลุ่ม preemptive มีปริมาณการใช้ meperidine น้อยกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาของ Kharouba³⁸ ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาแบบ preemptive และ preventive โดยให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยเด็กที่มารับการผ่าตัดทำฟัน พบว่าในกลุ่ม preemptive มีคะแนนความปวด visual analog scale of faces (VASOF) น้อยกว่ากลุ่ม preventive ที่ 4, 8, 12, และ 24 ชั่วโมง (P value = 0.0146, 0.0188, 0.0085 และ 0.0001 ตามลำดับ) ในกลุ่ม preemptive ใช้ปริมาณ fentanyl น้อยกว่ากลุ่ม preventive (27.6%, 58.6% ตามลำดับ, $P = 0.0170$) และในช่วงหลังผ่าตัดกลุ่ม preemptive ต้องการ fentanyl ในครั้งแรกน้อยกว่ากลุ่ม preventive ($P = 0.0432$)

จากการศึกษาของ Sadrolsadat³⁹ ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาแบบ preemptive และ preventive โดยให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด vitrectomy พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาแบบ preemptive และ preventive มีคะแนนความปวด visual rating scale (VRS) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ห้องพักฟื้น (P value = 0.006) ที่ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด (P value = 0.008) และที่ 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัด (P value = 0.012) แต่ไม่แตกต่างกันที่ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด (P value = 0.1) เมื่อเปรียบเทียบ VRS ระหว่างกลุ่ม preemptive และ preventive มี VRS ไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษาของ Hassan⁴⁰ และ Ayatollahi⁴¹ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดคลอดพบว่า การให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการผ่าตัดคลอด พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ preemptive มีคะแนนความปวดน้อยกว่า มี hemodynamic ดีกว่า^{40, 41} และไม่มีผลกระทบท่อทารกแรกเกิด⁽⁴¹⁾

จะเห็นได้ว่าการให้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแบบ preemptive และ preventive สามารถระงับปวดหลังผ่าตัดได้ดี มีประสิทธิภาพ และปลอดภัยทั้งในผู้ใหญ่ เด็ก และทารกแรกเกิดที่คลอดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ paracetamol นอกจากนี้ยังทำให้ผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเร็วขึ้นด้วย⁴²

การใช้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแผนกฉุกเฉิน

ผู้ป่วยที่มาแผนกฉุกเฉินบางรายมีความปวดเฉียบพลันที่เกิดจากอุบัติเหตุ หรือโรคเจ็บป่วยอื่นๆ แพทย์ที่แผนกฉุกเฉินจึงจำเป็นต้องบริหารจัดการระงับปวดเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากการศึกษาของ Mohammad⁴³ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ paracetamol กับ morphine ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่แขนและขา พบว่าในกลุ่ม paracetamol มีคะแนนความปวดลดลง (numerical rating scale) (3.86 ± 1.61) มากกว่ากลุ่ม morphine (2.16 ± 1.39) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) และกลุ่ม paracetamol ต้องการการระงับปวดเพิ่มเติม (rescue analgesia) น้อยกว่ากลุ่ม morphine อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Serinken⁴⁴ และ Bektas⁴⁵ ซึ่งศึกษาการใช้ paracetamol ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการระงับปวดนิวโรไต์ที่แผนกฉุกเฉิน พบว่า paracetamol สามารถลดคะแนนความปวดได้ดีไม่แตกต่างจาก morphine อย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากหลักฐานยังอ่อน จึงไม่ได้แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการระงับปวดนิวโรไต์ อาจให้ร่วมกับ opioids หรือ NSAIDs^{46, 47}

การใช้ paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการป้องกันคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด

นอกจากจะใช้ paracetamol ในการระงับปวดแล้ว paracetamol ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำยังสามารถป้องกันคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้⁴⁸ โดยให้ในช่วงก่อน หรือระหว่างผ่าตัดจะได้ผลในการป้องกันคลื่นไส้อาเจียน แต่จะไม่สามารถป้องกันได้ถ้าให้หลังจากมีอาการปวดไปแล้ว กลไกการลดคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดของ paracetamol เชื่อว่าเกิดจาก paracetamol สามารถบรรเทาปวดได้ ซึ่งความปวดเป็นความเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดคลื่นไส้อาเจียน ส่งผลให้คลื่นไส้อาเจียนลดลง ไม่ได้เกิดจากการลดปริมาณการใช้ opioids และอีกกลไกหนึ่งคือ paracetamol มีฤทธิ์ต้านการคลื่นไส้อาเจียนด้วยตัวของยาเอง เมตาโบไลต์ของ paracetamol ในสมอง (AM404) ยับยั้งการเก็บกลับ

(reuptake) ของ anandamide ซึ่งส่งผลให้คลื่นไส้อาเจียนลดลง

สรุป

Paracetamol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการระงับปวด และการลดปริมาณการใช้ opioids โดยสามารถบริหาร paracetamol โดยใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น NSAIDs, COXIBs จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการระงับปวดให้ดียิ่งขึ้น และผู้ป่วยมีความพึงพอใจมากกว่าการใช้ยาอย่างเดียวตัวใดตัวหนึ่ง และยังสามารถบริหารการระงับปวดหลังผ่าตัดโดยให้ยาแบบ preemptive หรือ preventive ก็สามารถระงับปวดได้เป็นอย่างดี และปลอดภัยต่อทารกแรกเกิดที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการผ่าตัดคลอด นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้อีกด้วย

References

1. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110(4):1170-9.
2. Kraglund F. Acetaminophen plus a nonsteroidal anti-inflammatory drug decreases acute postoperative pain more than either drug alone. *J Am Dent Assoc* 2014; 145(9):966-8.
3. Oscier CD, Milner QJ. Paracetamol: a review of three routes of administration. Update in anaesthesia. 2007 [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://www.scribd.com/document/189209520/Paracetamol-a-Review-of-Three-Routes-of-Administration>
4. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, Wilby KJ. Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making. *Can J Hosp Pharm* 2015;68(3):238-47.
5. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4):822-31.
6. Remy C, Marret E, Bonnet F. Bonnet. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94(4):505-13.

7. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:293-8.
8. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:279-86.
9. Cobby TF, Crichton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;83:253-6.
10. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous Acetaminophen as an Adjunct Analgesic in Cardiac Surgery Reduces Opioid Consumption But Not Opioid-Related Adverse Effects: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(4):997-1004.
11. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 [cited 2019 Jan 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353081/pdf/CD007126.pdf>
12. Maghsoudi R, Tabatabai M, Radfar MH, et al. Opioid-sparing effect of intravenous paracetamol after percutaneous nephrolithotomy: a double-blind randomized controlled trial *Journal of Endourology*. 2014;28:23-7.
13. จันทนี อธิพานิชพงศ์. ยาแก้ปวดลดไข้และยาต้านการอักเสบ. ใน: คณาจารย์ภาควิชาเภสัชวิทยา, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2550.
14. Courade JP, Caussade F, Martin K, et al. Effects of acetaminophen on monoaminergic systems in the rat central nervous system. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001;364:534-7.
15. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine3 receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:8-14.
16. Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 1991;193:193-201.
17. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996;308:31-40.
18. Holmér Pettersson P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(7):867-70.
19. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Investig* 1997;14:474-81.
20. Politi JR, Davis RL, Matka AK. Randomized Prospective Trial Comparing the Use of Intravenous versus Oral Acetaminophen in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017;32(4):1125-7.
21. Fenlon S, Collyer J, Giles J, et al. Oral vs intravenous paracetamol for lower third molar extractions under general anaesthesia: is oral administration inferior? *Br J Anaesth* 2013;110(3):423-7.
22. O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, et al. Intravenous vs Oral Acetaminophen as an Adjunct to Multimodal Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Arthroplasty* 2017;32(10):3029-33.
23. Sun L, Zhu X, Zou J, Li Y, Han W. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(6):e9751.
24. Caldeira D, Costa J, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135(1):58-61.
25. Numata T, Fukushi R, Ito T, Tsuboi R, Harada K. Acetaminophen anaphylaxis diagnosed by skin prick test. *Allergol Int* 2016;65(4):490-1.
26. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85((6 Pt 1)):508-11.
27. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(1):60-4.
28. Forget P, Wittebole X, Laterre PF. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *Br J Anaesth* 2009;103(6):899-900.
29. Chhaya VS, Vivek M. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;14(4):153-8.
30. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001;97(12):3846-50.
31. Chiam E, Weinberg L, Bellomo R. Paracetamol: a review with specific focus on the haemodynamic effects of intravenous administration. *Heart Lung Vessel* 2015;7(2):121-32.
32. Huang PS, Gleason SM, Shah JA, Buros AF, Hoffman DA. Efficacy of Intravenous Acetaminophen for Postoperative Analgesia in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33(4):1052-6.

33. Liang L, Cai Y, Li A, Ma C. The efficiency of intravenous acetaminophen for pain control following total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(46):e8586.
34. Elseify ZA, El-Khattab SO, Khattab AM, Atta EM, Ajjoub LF. Combined parecoxib and I.V. paracetamol provides additional analgesic effect with better postoperative satisfaction in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *Saudi J Anaesth* 2011;5(1):45-9.
35. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002;31(6):336-43.
36. Nong L, Sun Y, Tian Y, Li H, Li H. Effects of parecoxib on morphine analgesia after gynecology tumor operation: a randomized trial of parecoxib used in postsurgical pain management. *J Surg Res* 2013;183(2):821-6.
37. Khalili G, Janghorbani M, Saryazdi H, Emaminejad A. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery. *J Clin Anesth* 2013;25(3):188-92.
38. Kharouba J, Hawash N, Peretz B, et al. Effect of intravenous paracetamol as pre-emptive compared to preventive analgesia in a pediatric dental setting: a prospective randomized study. *Int J Paediatr Dent* 2018;28(1):83-91.
39. Sadrolsadat SH, Yousefshahi F, Ostadalipour A, Mohammadi FZ, Makarem J. Effect of Intravenous Acetaminophen on Postoperative Pain in Vitrectomy: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Anesth Pain Med* 2017;30(7):e13639.
40. Hassan HI. Perioperative analgesic effects of intravenous paracetamol: Preemptive versus preventive analgesia in elective cesarean section. *Anesth Essays Res* 2014;8(3):339-44.
41. Ayatollahi V, Faghihi S, Behdad S, Heiranizadeh N, Baghianimoghadam B. Effect of preoperative administration of intravenous paracetamol during cesarean surgery on hemodynamic variables relative to intubation, postoperative pain and neonatal apgar. *Acta Clin Croa* 2014;53(3):272-8.
42. Majumdar S, Das A, Kundu R, Mukherjee D, Hazra B, Mitra T. Intravenous paracetamol infusion: Superior pain management and earlier discharge from hospital in patients undergoing palliative head-neck cancer surgery. *Perspect Clin Res* 2014;5(4):172-7.
43. Mohammad J, Ali M, Mojtaba S, Arash S. Efficacy of Intravenous Paracetamol Versus Intravenous Morphine in Acute Limb Trauma. *Trauma Mon* 2016;21(1):e19649.
44. Serinken M, Eken C, Turkcuier I, Elicabuk H, Uyanik E, Schultz CH. Intravenous paracetamol versus morphine for renal colic in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial. *Emerg Med J* 2012;29(11):902-5.
45. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2009;54(4):568-74.
46. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol* 2018;73(4):583-95.
47. Sin B, Koop K, Liu M, Yeh JY, Thandi P. Intravenous Acetaminophen for Renal Colic in the Emergency Department: Where Do We Stand? *Am J Ther* 2017;24(1):e12-e9.
48. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154(5):677-89.