

การให้ยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลางกับการกดการหายใจ

ไอริน จารุวัฒนพานิช, วิชญา สุภโณภาสพันธุ์, อมรรัตน์ ตั้งจิตบำเพ็ญบุญ, ลิษา สังข์คุ้ม

ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

Neuraxial Morphine: A review of Mechanism of Action and Respiratory Depression

Irin Charuwattanapanit, Witchaya Supaopaspan, Amornrat Tangjitbampenbun, Lisa Sangkum

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital Mahidol University, Bangkok 10400 Thailand

มอร์ฟินถือเป็นยาที่มีบทบาทอย่างมากในการควบคุมอาการปวดภายหลังการผ่าตัดโดยการบริหารยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลาง (neuraxial opioids) เป็นหนึ่งในวิธีการระงับปวดที่ได้รับการยอมรับและเป็นมาตรฐานเนื่องด้วยสามารถระงับปวดได้ดี ประสิทธิภาพเหนือกว่าการบริหารยามอร์ฟินด้วยรูปแบบอื่น ปลอดภัยและลดผลข้างเคียงจากยา เช่น ลดการทำงานของลำไส้ (reduction of bowel motility) อย่างไรก็ตามข้อพึงระวังสำหรับการให้ยามอร์ฟินได้แก่ภาวะกดการหายใจ ซึ่งถือเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตโดยพบอุบัติการณ์อยู่ในช่วงร้อยละ 0-23 จากข้อมูลปัจจุบันพบว่ากลไกกดการหายใจเกิดจากการกระตุ้นตัวรับโอปิออยด์บริเวณ ventral medullary area และกลุ่มประสาท preBotzinger complex บริเวณสมองส่วน medulla ทั้งนี้อุบัติการณ์ของภาวะกดการหายใจจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณมอร์ฟินที่ให้และความเสี่ยงที่เกิดจากผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคนอนกรน โรคอ้วน เป็นต้น ด้วยเหตุนี้แนวทางปฏิบัติสำหรับการระงับปวดด้วยวิธีนี้จึงแนะนำให้ขนาดยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลางในระดับต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการระงับปวด ทั้งนี้อยู่ในช่วง 0.075-0.15 มิลลิกรัมทางช่องไขสันหลัง (intrathecal) และ 2.5-3.75 มิลลิกรัมทางช่องเหนือไขสันหลัง (epidural) รวมถึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องและเหมาะสมภายหลังการได้รับยา ทั้งนี้เพื่อป้องกันติดตามและรักษาภาวะกดการหายใจได้อย่างทันทั่วทั้งที่

คำสำคัญ: การบริหารยาทางระบบประสาทส่วนกลาง, มอร์ฟิน, โอปิออยด์, ภาวะกดการหายใจ

Neuraxial morphine have been used as the mainstay for moderate to severe acute pain due to its postoperative analgesia efficacy and prolonged duration of action. However, the awareness remains about their potential adverse effects on ventilation. Opioid induced respiratory depression results from the interaction of opioid in the cerebrospinal fluid with ventral medullary opioid receptors and preBotzinger complex, which located in the medulla. Even though the incidence of opioid induced respiratory depression was identified as a rare event around 0-23% during a perioperative setting. Risks are often higher in patients with extreme age, obesity or having cardiopulmonary disease. Therefore, identification of patients at increased risk of respiratory depression is recommended by focused history and physical examination. The optimal neuraxial opioid dose should be used to achieve optimal analgesia while minimizing dose-related adverse effects. Dose-response studies show that neuraxial morphine appears to have an analgesic efficacy "ceiling". The optimal single shot intrathecal morphine appears to be 0.075-0.15 mg and the ideal single shot epidural morphine dose is 2.5-3.75 mg. Moreover, the detection of respiratory depression is crucial after giving neuraxial opioids in order to early detection and management of respiratory depression.

Keywords: Neuraxial analgesia, Morphine, Opioids, Respiratory depression

วิสัญญีสาร 2563; 46(4): 245-60. • Thai J Anesthesiol 2020; 46(4): 245-60.

Correspondence to: Lisa Sangkum, MD., E-mail: lisa.sangkum@gmail.com

Received 21 February 2020, Revised 7 May 2020, Accepted 7 May 2020

บทนำ

การควบคุมอาการปวดภายหลังการผ่าตัดที่ดีถือเป็นส่วนสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้อย่างรวดเร็ว สามารถทำกิจกรรมพื้นฐาน ลดจำนวนวันนอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษา¹ โดยยาที่มีบทบาทอย่างมากในการระงับปวดหลังผ่าตัด ได้แก่ ยากลุ่มโอปิออยด์ ซึ่งสามารถให้ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำ (intravenous route) ทางกล้ามเนื้อ (intramuscular route) การกิน (oral route) หรือทางระบบประสาทส่วนกลาง (neuraxial route)

การริเริ่มให้ยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลางเริ่มขึ้นจากการค้นพบตัวรับสัญญาณโอปิออยด์บริเวณ lamina II ของ dorsal horn ในไขสันหลัง ด้วย radioligand technique² โดย Wang และคณะเป็นกลุ่มแรกที่รายงานความสำเร็จของการระงับปวดด้วยการให้ยามอร์ฟินทางช่องไขสันหลัง (intrathecal route) ในผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ³ และในปีเดียวกันมีรายงานความสำเร็จของการให้ยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลัง (epidural route)⁴ ต่อมาในปี ค.ศ. 1984 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (food and drug administration) ได้รับรองความปลอดภัยของการให้ยามอร์ฟินปราศจากสารกันเสียทางระบบประสาทส่วนกลาง นับจากนั้นการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางจึงเริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อการระงับปวดหลังผ่าตัด⁵

ปัจจุบันมีการศึกษามากมายสนับสนุนการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการระงับปวดที่ดี โดยการให้ยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลางมีฤทธิ์ยาวนานถึง 12-24 ชั่วโมง⁶ ลดภาวะแทรกซ้อนของระบบลำไส้ ย่นระยะเวลาการฟื้นตัวของผู้ป่วย เมื่อเทียบกับการให้ยามอร์ฟินทางหลอดเลือดดำ^{7,8} นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางสามารถเคลื่อนไหวได้เร็วขึ้น เนื่องจากไม่ก่อให้เกิดอาการอ่อนแรง ชา หรือทำให้เกิดภาวะความดันตก หัวใจเต้นช้า ซึ่งจากปัจจัยทั้งหมดล้วนเอื้อต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงซึ่งมีอันตรายถึงแก่ชีวิต ได้แก่ การกดการหายใจ ด้วยเหตุนี้ในหลายสถาบันหรือโรงพยาบาลยังคงจำกัดการใช้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง⁹

บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดของยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลาง พยาธิสรีรวิทยาของการกดการหายใจจากยาโอปิออยด์ แนวทางปฏิบัติในการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงการป้องกัน ติดตามและรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น

กลไกการระงับปวดของยามอร์ฟินทางระบบประสาทส่วนกลาง

(neuraxial morphine: mechanism of action)

ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยามอร์ฟินในระบบประสาทส่วนกลาง สามารถแบ่งออกได้ 2 ตำแหน่ง (Figure 1)

1. การออกฤทธิ์ที่ระดับเหนือไขสันหลัง (supraspinal action)

โดยยามอร์ฟินจับกับตัวรับโอปิออยด์บริเวณ periaqueductal gray matter (PAG) และ rostral ventral medulla (RVM) ส่งผลกระทบต่อนิวรอน descending inhibitory pathways ซึ่งยับยั้ง GABA interneuron ทำให้การส่งผ่านสัญญาณความปวดได้ยากยิ่งขึ้น ร่วมกับมอร์ฟินจับกับตัวรับโอปิออยด์บริเวณสมอง ส่งผลยับยั้งการรับรู้และตอบสนองต่อความเจ็บปวดบริเวณสมองส่วนกลาง (centrally mediated analgesia)

2. การออกฤทธิ์ที่ระดับไขสันหลัง (spinal action)

ยามอร์ฟินจับกับตัวรับโอปิออยด์ (mu-opioid receptor) บริเวณ substantia gelatinosa ของ dorsal horn ในไขสันหลัง เมื่อมอร์ฟินจับกับตัวรับบริเวณ presynaptic จะยับยั้งให้ voltage gated calcium channel ลดการหลั่ง Ca^{++} ส่งผลลดการหลั่งสารสื่อประสาทลง นอกจากนี้บริเวณ postsynaptic มอร์ฟินมีผลกระทบต่อนิวรอน potassium channel ทำให้บริเวณ postsynaptic เกิดภาวะ hyperpolarization ส่งผลให้การส่งสัญญาณความปวดไปยังสมองลดลง

กลไกการออกฤทธิ์ของยามอร์ฟินทางช่องไขสันหลัง (intrathecal morphine) สามารถแบ่งได้ 3 กลไก ดังนี้

1. มอร์ฟินจับกับตัวรับโอปิออยด์บริเวณ dorsal horn ในไขสันหลัง ส่งผลให้การส่งสัญญาณความปวดสู่สมองเป็นไปได้ยากยิ่งขึ้น โดยกลไกนี้ถือเป็นกลไกหลักในการออกฤทธิ์ระงับปวดของการให้ยามอร์ฟินทางช่องไขสันหลัง

2. ยาเคลื่อนตัวขึ้นไปยังเหนือระดับไขสันหลัง (supraspinal) และออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับโอปิออยด์ในสมอง ส่งผลเพิ่มการระงับปวดผ่าน descending inhibitory pathway

3. ยาปริมาณเล็กน้อยแพร่เข้าสู่ช่องเหนือไขสันหลัง (epidural space) และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นยามอร์ฟินถูกดูดซึมกลับผ่านเยื่อหุ้มสมองและจับกับตัวรับยาโอปิออยด์ภายในสมอง ส่งผลให้การรับรู้และการตอบสนองต่อความเจ็บปวดลดลง (centrally mediated analgesia) ซึ่งถือเป็นกลไกที่มีบทบาทน้อยสำหรับการบริหารยามอร์ฟินทางช่องไขสันหลัง

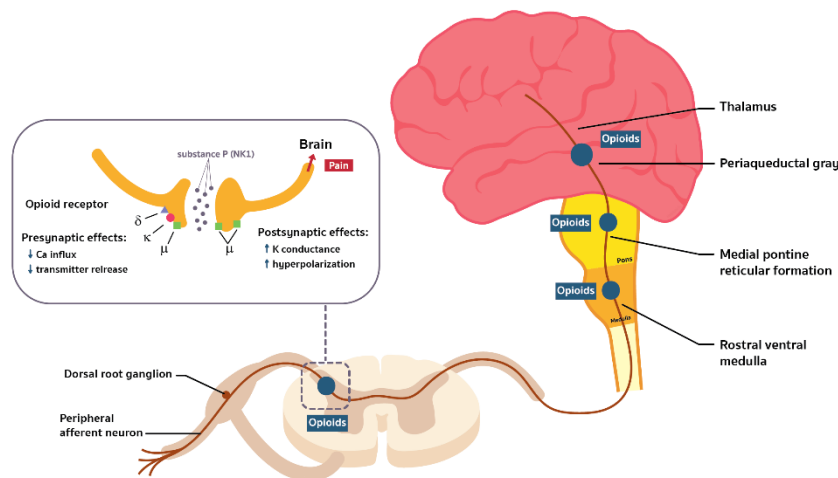


Figure 1 Mechanism of action

กลไกการออกฤทธิ์ของยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลัง (epidural morphine) สามารถแบ่งได้ 2 กลไกได้แก่

1. ยามอร์ฟินเมื่อให้ทางช่องเหนือไขสันหลัง ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) โดยหลอดเลือดฝอยบริเวณช่องเหนือไขสันหลัง (epidural space) และถูกดูดซึมกลับเข้าสู่สมอง ส่งผลระงับปวดและยับยั้งการตอบสนองต่อความปวด (centrally mediated analgesia)
2. ยามอร์ฟินแพร่ผ่านเยื่อหุ้มไขสันหลังชั้นนอก (dura mater) และชั้นกลาง (arachnoid mater) เข้าสู่ช่องไขสันหลัง (subarachnoid space) และจับกับตัวรับโอปิออยด์บริเวณไขสันหลัง โดยคุณสมบัติการละลายในไขมัน เป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่ออัตราแพร่กระจายของยา รวมถึงเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (duration of action) ด้วยเหตุนี้ยาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดี ได้แก่ เฟนทานิล (fentanyl) ซูเฟนทานิล (sufentanil) จึงมีคุณสมบัติในการแพร่เข้าสู่ช่องไขสันหลังได้อย่างรวดเร็ว และออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ายาที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดี อย่างไรก็ตามยาชนิดนี้จะมีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า เมื่อเทียบกับยาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในน้ำได้ดี ได้แก่ มอร์ฟิน (morphine)

เภสัชจลนศาสตร์ของยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง

(pharmacokinetics of neuraxial morphine)

การออกฤทธิ์ของยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางมีความแตกต่างกันกับความสามารถในการจับกับตัวรับโอปิออยด์ (specific spinal receptor) ทั้งในระดับสมอง

และไขสันหลัง ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ วิธีการให้ยา ระยะทางในการแพร่เพื่อเข้าสู่ตัวรับโอปิออยด์ ความสามารถในการกระจายตัวของยาในแต่ละตำแหน่ง รวมถึงความสามารถในการผ่านเยื่อหุ้มและช่องไขสันหลังของยาโอปิออยด์แต่ละชนิด โดยการแพร่ของยาโอปิออยด์แบ่งออกเป็น 4 ส่วน¹⁰ ดังนี้

1. การกระจายตัวของยาภายในช่องเหนือไขสันหลัง (epidural diffusion)

ภายหลังการบริหารยาโอปิออยด์ทางช่องเหนือไขสันหลัง ยาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดีจะมีแนวโน้มสะสมในชั้นไขมันบริเวณช่องเหนือไขสันหลัง (epidural fat) มากกว่ากลุ่มที่ละลายในน้ำได้ดี ด้วยเหตุนี้ยากกลุ่มที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีจึงมีแนวโน้มในการซึมผ่านเข้าไปยังช่องไขสันหลังได้มากกว่ายา กลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดี ดังนั้นยามอร์ฟินจึงมีค่าชีวประสิทธิผลในน้ำไขสันหลัง (CSF bioavailability) และมีค่าความเข้มข้นในน้ำไขสันหลังสูงกว่าเมื่อเทียบกับเฟนทานิล (fentanyl) อัลเฟนทานิล (alfentanil) และซูเฟนทานิล (sufentanil)¹¹

2. การแพร่ผ่านเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (meningeal diffusion)

ความสามารถในการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (meningeal barrier) มีลักษณะแบบ 'biphasic relationship' ซึ่งอธิบายจากการที่เยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังชั้นกลาง (arachnoid mater) ประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่

- 1) เซลล์ในชั้นเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังชั้นกลาง (arachnoid mater cell) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นไขมัน (lipid bilayers) ส่งผลให้ยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีผ่านชั้นนี้ได้ง่ายกว่า

2) ชั้นของเหลวระหว่างเซลล์ (fluids of extracellular and intracellular spaces) เป็นส่วนที่ละลายในน้ำได้ดี จึงทำให้ยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันดีผ่านบริเวณนี้ได้ยาก ด้วยเหตุนี้ยาโอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันได้ปานกลาง (intermediate values of lipid solubility) จึงสามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังได้ดีที่สุด เช่น อัลเฟentan ซึ่งมีคุณสมบัติในการละลายในไขมันปานกลาง มีความสามารถในการผ่านเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง

(meningeal permeability coefficients) ได้สูงสุดเมื่อเทียบกับมอร์ฟีนและซูเฟนทานิล (Figure 2) นอกจากนี้บริเวณเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังยังเป็นบริเวณที่มีหลอดเลือดฝอยจำนวนมาก ส่งผลให้ตำแหน่งนี้เป็นจุดสำคัญที่มีการกำจัดยาออกจากช่องไขสันหลัง (intrathecal clearance) โดยยาจะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดและถูกกำจัดที่ตับและไตต่อไป

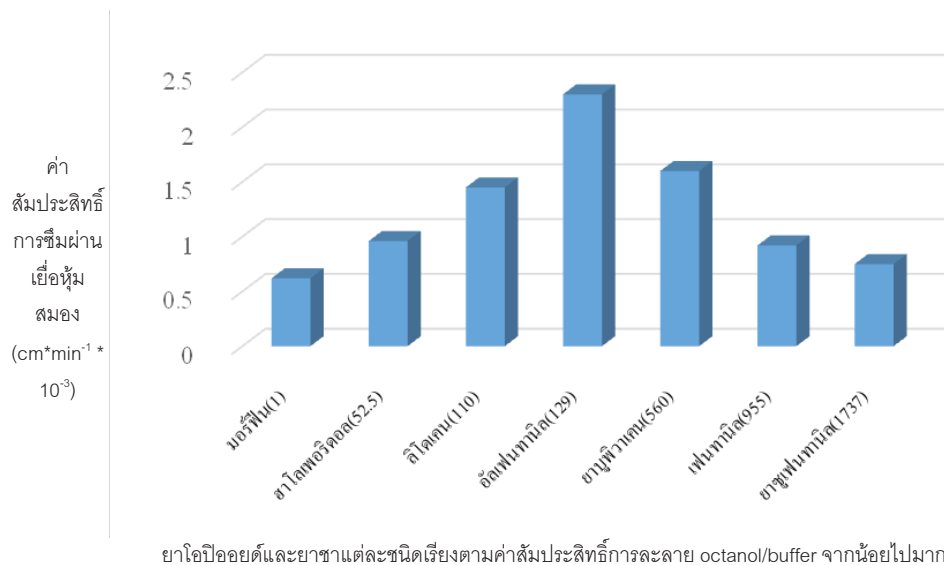


Figure 2 Relationship between the octanol/buffer distribution coefficient and the meningeal permeability coefficient¹²

3. การกระจายตัวของยาในน้ำไขสันหลัง (intrathecal transport)

Volume of distribution ของยาโอปิออยด์ในช่องไขสันหลังแปรผันตรงกับความสามารถในการละลายในไขมัน โดยหากยาที่มีความสามารถในการละลายในไขมันได้ดี ยานั้นจะมีค่า volume of distribution สูง ส่งผลให้ยากระจายภายในช่องไขสันหลังเป็นวงกว้างและถูกกำจัดออกจากน้ำไขสันหลังได้อย่างรวดเร็ว ด้วยเหตุนี้ปริมาณยาที่หลงเหลือและจับกับตัวรับโอปิออยด์ภายในไขสันหลังจึงเหลือน้อย ด้วยเหตุนี้ยาโอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้ดี จึงมีปริมาณยาในน้ำไขสันหลังสูงกว่าและเคลื่อนขึ้นไปสู่สมองส่วนบน (rostral spread) ได้มากกว่ายาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดี ซึ่งนอกเหนือจากคุณสมบัติการระงับปวด การออกฤทธิ์ในระดับเหนือไขสันหลัง (supraspinal effect) ยังทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย เช่น อาการง่วงซึม หรือ การหายใจ เป็นต้น

4. การกระจายตัวของยาเข้าไปในไขสันหลัง (spinal diffusion)

ขั้นตอนสุดท้ายของยาโอปิออยด์ภายในช่องไขสันหลัง ได้แก่ การเคลื่อนตัวผ่านชั้น white matter เข้าสู่ตัวรับโอปิออยด์บริเวณ substantia gelatinosa ในชั้น gray matter บริเวณไขสันหลัง หรือเรียกว่า spinal biophase จากการที่ชั้น white matter ของไขสันหลังประกอบไปด้วยเยื่อหุ้มเซลล์ axonal plasma membrane ซึ่งประกอบด้วย schwann cell ที่มีส่วนประกอบหลักเป็นไขมัน ทำให้ยากลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดีสามารถแพร่เข้ามายังชั้น white matter ได้ดีกว่ายากลุ่มที่ละลายในน้ำได้ดี ในขณะที่ชั้น gray matter ไม่มีเยื่อหุ้มเซลล์ axonal plasma membrane ทำให้ยากลุ่มที่ละลายในน้ำได้ดีสามารถแพร่เข้ามายังชั้น gray matter ได้ดีกว่ายากลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดี

เภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยามอร์ฟิน ทางระบบประสาทส่วนกลาง

(pharmacokinetics of neuraxial morphine)

ยามอร์ฟินเป็นยาไอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดี จึงเป็นยาที่มีค่าชีวประสิทธิผลในน้ำไขสันหลังสูง (high CSF bioavailability) และดูดซึมเข้าไปยังไขสันหลังได้ดี (excellent spinal penetration) ส่งผลให้มอร์ฟินมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน และมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่ายาไอปิออยด์ที่ละลายในไขมันได้ดี

เนื่องด้วยยามอร์ฟินมีค่าชีวประสิทธิผลในน้ำไขสันหลัง (CSF bioavailability) สูง จึงทำให้มอร์ฟินหลงเหลือและกระจายผ่านน้ำไขสันหลังขึ้นไปยังสมองส่วนบน (rostral spread) ปริมาณมากกว่า เมื่อเทียบกับยาไอปิออยด์ชนิดอื่นจากการศึกษาพบว่า ฤทธิ์การระงับปวดไม่สัมพันธ์กับระดับยามอร์ฟินในเลือด ภายหลังการบริหารยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลัง ดังนั้น ผลการระงับปวดจากการให้ยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลังจึงขึ้นกับการออกฤทธิ์ที่ระดับไขสันหลัง (spinal effect) เป็นหลัก¹³ โดยพบว่าระดับยา

มอร์ฟินในน้ำไขสันหลัง ภายหลังการบริหารยามอร์ฟินทางช่องไขสันหลัง มีค่าเป็น 3 เท่าเมื่อเทียบกับการบริหารยามอร์ฟินทางหลอดเลือดดำ ด้วยเหตุนี้การกระจายผ่านน้ำไขสันหลังขึ้นไปยังสมองส่วนบน (rostral spread) จึงเป็นกลไกหลักในการระงับปวด รวมถึงการกดระบบประสาทและศูนย์ควบคุมการหายใจ¹⁴

ทั้งนี้ยามอร์ฟินไม่ถูกเมตาบอไลต์ในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นจึงไม่พบ morphine-6-glucuronide ในน้ำไขสันหลัง¹⁵ โดยการกำจัดของยาเกิดจากการดูดซึมเข้าผ่าน arachnoid granulation¹⁶ โดยค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดมอร์ฟินในน้ำไขสันหลังจะมีค่าประมาณ 2-4 ชั่วโมงซึ่งมีค่าเท่ากับค่าครึ่งชีวิตในเลือด^{17, 18} หากบริหารยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลัง ระดับยามอร์ฟินจะสูงสุดในเลือดที่ 10-15 นาที และในน้ำไขสันหลัง 1-4 ชั่วโมง^{18, 19} (Table 1) โดยประมาณร้อยละ 3 ของยามอร์ฟินในช่องเหนือไขสันหลัง จะถูกดูดซึมเข้าผ่านเยื่อหุ้มสมองเข้าไปยังน้ำไขสันหลัง^{18, 20} การบริหารยามอร์ฟินทางช่องเหนือไขสันหลัง (epidural route) มีระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดเทียบเท่ากับการบริหารยาทางกล้ามเนื้อ (intramuscular route)²¹

Table 1 Comparison of lipophilic and hydrophilic opioids^{11, 12}

ยา	Fentanyl	Morphine
ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์	10-20 นาที	60 นาที
ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์	2-4 ชั่วโมง	18-24 ชั่วโมง
ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในน้ำไขสันหลัง (หลังให้ยาทางช่องเหนือไขสันหลัง)	20 นาที	1-4 ชั่วโมง
ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (หลังให้ยาทางช่องเหนือไขสันหลัง)	5-10 นาที	10-15 นาที
ระยะเวลาที่อาจเกิดการกดการหายใจ	5-20 นาที	นานถึง 24 ชั่วโมง

พยาธิสรีรวิทยาของการกดการหายใจ จากยามอร์ฟิน

(pathophysiology of opioids induced respiratory depression)

ยามอร์ฟินมีฤทธิ์กดการหายใจจาก 3 กลไก ได้แก่ 1) กดศูนย์ควบคุมการหายใจบริเวณก้านสมอง 2) กดการตอบสนองของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อ peripheral chemoreceptor และ 3) กดการรับรู้ของผู้ป่วยร่วมกับกดทางเดินหายใจส่วนบนของผู้ป่วย^{22, 23} (Figure 3)

1. การกดการทำงานของศูนย์ควบคุมการหายใจบริเวณก้านสมอง (central respiratory depression)

ยามอร์ฟินส่งผลกดการหายใจผ่านการกระตุ้น mu-opioid receptor และ kappa-opioid receptor บริเวณ

สมองส่วน pons และ medulla ซึ่งเป็นศูนย์ควบคุมการหายใจ โดยบริเวณสมองส่วน medulla มี chemosensitive area ที่ไวต่อภาวะความเป็นกรดของน้ำไขสันหลัง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับคาร์บอนไดออกไซด์ภายในร่างกาย โดยหากน้ำไขสันหลังมีค่าความเป็นกรดสูงขึ้น สมองส่วนนี้จะกระตุ้นให้มีการหายใจมากขึ้น ดังนั้น medulla จึงเป็นศูนย์กำหนด carbon-dioxide driven ventilatory drive โดยไอปิออยด์มีผลทำให้การตอบสนองของ carbon-dioxide driven ventilatory drive สูญเสียไป ส่งผลผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อภาวะคั่งคาร์บอนไดออกไซด์ลดลง โดยอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะกดการหายใจจากมอร์ฟินจะมีความการแสดง ได้แก่ หายใจช้า ไม่สม่ำเสมอ ง่วงซึม และมีระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูง อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับการกดการหายใจโดย

ยามอร์ฟีนยังมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องและยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจน ยังมีกลไกอธิบายภาวะกดการหายใจจากการยับยั้ง Neurokinin-1 Receptor ซึ่งจะถูกยับยั้งโดยยาโอปิออยด์บริเวณ pre-Botzinger complex ที่อยู่บริเวณ ventrolateral medulla อีกด้วย

2. การกดการตอบสนองของ central respiratory center ต่อการเปลี่ยนแปลงของ peripheral chemoreceptor

มอร์ฟีนกดการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะความเป็นกรด-ด่างและคาร์บอนไดออกไซด์ต่อ chemoreceptor บริเวณสมองส่วนกลาง (central chemoreceptor) และกดการตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนและภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูง (hypoxic and hypercapnic ventilator response) ของ peripheral chemoreceptor บริเวณ carotid body โดยมอร์ฟีนออกฤทธิ์กดการหายใจบริเวณสมองส่วนกลางบริเวณ dorsolateral และ medial part ของ nucleus of the solitary tract ซึ่งเป็นตำแหน่งของ central chemoreceptive neuron และเป็นตำแหน่งรับสัญญาณจาก peripheral chemoreceptor จากการศึกษาค้นพบว่าการให้โอปิออยด์โดยตรงบริเวณ chemosensitive anterolateral surface ของสมองส่วน medulla²⁴, fourth/ lateral ventricles^{25, 26} และศูนย์ควบคุมการหายใจในสมองส่วน pons หรือ medulla แม้เพียงเล็กน้อยส่งผลให้เกิดภาวะกดการหายใจได้

3. กดการรับรู้ของผู้ป่วยร่วมกับกดทางเดินหายใจส่วนบน (depression of supraglottic airway muscle tone)

เนื่องด้วยยามอร์ฟีนมีผลกระตุ้นตัวรับโอปิออยด์ (mu-opioid receptor) บริเวณสมองส่วน hypothalamus จึงทำให้เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ อาการง่วงซึม ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นและการตื่นตัวลดลง (decrease response to a stimulus and concentration)²⁷ โดยในทางปฏิบัติผู้ป่วยมักมีอาการง่วงซึมนำมาก่อนที่จะมีภาวะกดการหายใจ ด้วยเหตุนี้จึงถือว่าอาการง่วงซึมเป็นอาการบ่งชี้เริ่มต้น (early warning sign) ของภาวะกดการหายใจจากยามอร์ฟีน นอกเหนือจากฤทธิ์กดระบบประสาทโดยตรงของยามอร์ฟีนแล้ว ภาวะคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ยังส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับการรู้ตัวที่ลดลงโดยค่าคาร์บอนไดออกไซด์ที่มีผลต่อระดับการรู้ตัวอยู่ที่ 48 ถึง 148 มิลลิเมตรปรอท²⁸

ยามอร์ฟีนยังมีผลเพิ่มแรงต้านทานของทางเดินหายใจส่วนบน (upper airway resistance) โดยมีผลลดการคงตัวของกล้ามเนื้อ genioglossus ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อหลักในการถ่างขยายทางเดินหายใจส่วนบน (primary airway dilator) โดยผลของการอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนจะมีมากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคนอนกรน โรคอ้วน หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดประสาท/ยานอนหลับ (sedative drugs) เป็นต้น^{29, 30}

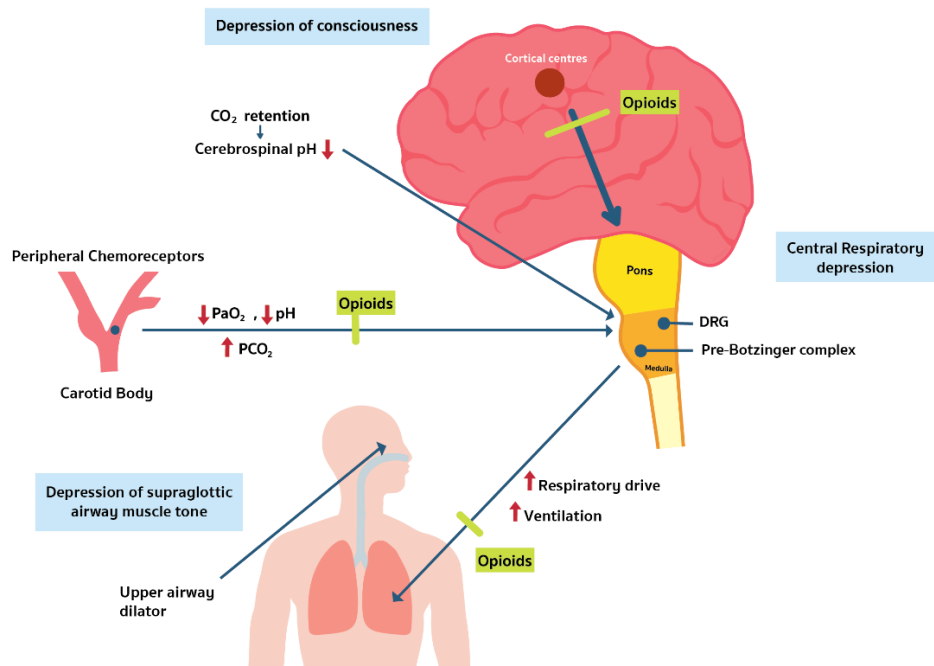


Figure 3 Mechanism of respiratory depression relating to neuraxial opioids

พยาธิสรีรวิทยาของการกดการหายใจภายหลังการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง^{31,32} เกิดขึ้น 2 ช่วง ดังนี้

1) ระยะต้น (early respiratory depression) ได้แก่ การกดการหายใจภายใน 2 ชั่วโมง ภายหลังได้รับยา โดยมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในไขมันได้ดี เช่น ซูเฟนทานิล หรือ เฟนทานิล เป็นต้น^{33,34} โดยเกิดจากยาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด (systemic absorption) และกลับเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง (redistribution) ส่งผลให้เกิดการกดการหายใจ³⁵

2) ระยะหลัง (delayed respiratory depression) ได้แก่ การกดการหายใจภายหลังได้รับยาไปแล้วมากกว่า 2 ชั่วโมง โดยมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์กลุ่มที่ละลายในน้ำได้ดี ได้แก่ มอร์ฟีน^{31,32} ดังการศึกษาในอาสาสมัครที่ได้รับยามอร์ฟีนขนาด 0-0.6 มิลลิกรัมทางช่องไขสันหลัง พบว่าขนาดยามอร์ฟีนสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกดการหายใจ การลดระดับออกซิเจนในเลือด เพิ่มอุบัติการณ์นำบัดด้วยออกซิเจน และการเพิ่มระดับของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด โดยจะเพิ่มขึ้นสูงสุดภายหลังได้รับยามอร์ฟีน 6.5-7.5 ชั่วโมง³⁶ โดยจากรายงานอุบัติการณ์การกดการหายใจจากยามอร์ฟีนมักเกิดขึ้นในช่วง 6-12 ชั่วโมง ภายหลังได้รับยาทั้งทางช่องไขสันหลังและช่องเหนือไขสันหลัง และอาจส่งผลนานถึง 24 ชั่วโมง^{36,37} กลไกกดการหายใจระยะหลังของยามอร์ฟีนเกิดจากการกระจายตัวของยาขึ้นไปยังระดับเหนือไขสันหลัง (rostral spread) และยาแพร่เข้าสู่ ventral medulla area

อุบัติการณ์การกดการหายใจจากยามอร์ฟีน (incidence of morphine induced respiratory depression)

อุบัติการณ์การกดการหายใจจากยามอร์ฟีนยังไม่เป็นที่แน่ชัด เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) กลุ่มประชากรมีความแตกต่างกัน ได้แก่ อายุ และประเภทการผ่าตัด อีกทั้งในแต่ละการศึกษาให้คำจำกัดความของการกดการหายใจที่แตกต่างกัน โดยสมาคมวิสัญญีแพทย์ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American

society of anesthesiologist) ได้ให้คำจำกัดความของการกดการหายใจจากยาโอปิออยด์³⁸ ได้แก่ ผู้ป่วยจะต้องมีภาวะหายใจช้า (น้อยกว่า 10 ครั้งต่อนาที) และ มีระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (SpO_2) น้อยกว่า 90% หรือ มีภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดคั่ง (hypercarbia/hypercapnia) โดยมีระดับคาร์บอกไดออกไซด์ในเลือดแดง ($PaCO_2$) สูงกว่า 50 มิลลิเมตรปรอท หรือ มีสมรรถภาพในการหายใจลดลง หรือ มีอาการแสดงอื่นๆ ได้แก่ ความรู้สึกตัวลดลง การตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนและภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดลดลง หรือได้รับการรักษาด้วยยา naloxone

จากการรวบรวมผลศึกษาทั้งแบบ retrospective และ prospective ที่เก็บข้อมูลอุบัติการณ์การกดการหายใจหลังการให้ยามอร์ฟีนทั้งทางช่องไขสันหลัง (intrathecal morphine) และช่องเหนือไขสันหลัง (epidural morphine) ในปี ค.ศ.1984-2008 (Table 2) พบว่าเมื่อให้ยามอร์ฟีนทางช่องไขสันหลัง ขนาด 0.15-0.8 มิลลิกรัม พบอุบัติการณ์การกดการหายใจร้อยละ 0-23 และเมื่อให้ยามอร์ฟีนทางช่องเหนือไขสันหลัง ขนาด 2-5 มิลลิกรัม พบอุบัติการณ์การกดการหายใจร้อยละ 0-2.8 ทั้งนี้จากค่าอุบัติการณ์ที่มีความแตกต่างกันขึ้นกับคำนิยามและวิธีการติดตามภาวะกดการหายใจ ดังจะเห็นว่าหากนิยามภาวะกดการหายใจ คือ การกดการหายใจที่ต้องให้การรักษาด้วยยา naloxone อุบัติการณ์ใกล้เคียงศูนย์ ในขณะที่เมื่อมีการติดตามผู้ป่วยใกล้ชิดขึ้น เช่น การวัดระดับออกซิเจนหรือคาร์บอนไดออกไซด์ อุบัติการณ์การกดการหายใจจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก อย่างไรก็ตามภาวะกดการหายใจที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงพบได้น้อยและไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการบริหารยามอร์ฟีนทางช่องเหนือไขสันหลัง หรือช่องไขสันหลังเปรียบเทียบกับ การให้ยาทางหลอดเลือด³⁹⁻⁴¹ และเมื่อเปรียบเทียบการให้ยามอร์ฟีนทางช่องไขสันหลัง (intrathecal morphine) และช่องเหนือไขสันหลัง (epidural morphine) ในอัตราส่วน 1: 20-30 พบว่ามีฤทธิ์ระงับปวดและผลข้างเคียงทั้งการกดการหายใจ อาการง่วงซึม คื่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่แตกต่างกัน⁴²⁻⁴⁴

Table 2 Studies with incidence data for respiratory depression secondary to neuraxial morphine

คณะจัดทำและปีที่ทำการศึกษา	ประเภทการผ่าตัด	จำนวนผู้ป่วย	ประเภทการศึกษา	ตัววัด	การบริหารยาโอปิออยด์	การได้รับยาโอปิออยด์เสริม	อุบัติการณ์กวดการหายใจ
Abouleish et al. (1991) ⁴⁵	การผ่าตัดคลอดบุตร	856	การศึกษาไปข้างหน้า	SaO ₂ ≤85% หรือ RR≤10	IT 0.2 มก	ให้	0.9
Ladha et al. (2017) ⁴⁶	การผ่าตัดคลอดบุตร	276	การศึกษาไปข้างหน้า	ระดับออกซิเจนต่ำระดับน้อย SpO ₂ < 90%, ระดับรุนแรง SpO ₂ < 85% นาน 30 วินาที	IT 0.15 มก	ไม่ให้	ระดับออกซิเจนต่ำ -ระดับน้อย 23% -ระดับรุนแรง 4%
Crowgey et al. (2013) ⁴⁷	การผ่าตัดคลอดบุตร	5036	การศึกษาย้อนหลัง	ต้องให้การรักษาด้วย naloxone หรือต้องการการรักษาเร่งด่วน เนื่องด้วยสาเหตุทางระบบทางเดินหายใจ	IT 0.15 มก หรือ E 3 มก	ให้	0
Fuller et al. (1990) ⁴⁸	การผ่าตัดคลอดบุตร	4880	การศึกษาย้อนหลัง	RR < 10	E 2-5 มก	ให้	0.25
Kato et al. (2008) ⁴⁹	การผ่าตัดคลอดบุตร	1915	การศึกษาย้อนหลัง	กวดการหายใจ (RR <10) กวดการหายใจรุนแรง (ต้องได้รับการรักษาด้วย naloxone)	IT 0.15 มก	ให้	กวดการหายใจ: 0.26 กวดการหายใจรุนแรง: 0.052
Gwirtz et al. (1999) ⁵⁰	ผ่าตัดทั่วไป	5969	การศึกษาไปข้างหน้า	RR ≤ 8 or PaCO ₂ > 50 mmHg	IT 0.2-0.8 มก	ให้	3
Flisberg et al. (2003) ⁵¹	ผ่าตัดทั่วไป	2696	การศึกษาไปข้างหน้า	RR < 8	E 2-4 มก + PCEA vs IV-PCA	ไม่ให้	E: 0.04 IV-PCA: 1.2
Rygnestad et al. (1997) ⁵²	ผ่าตัดทั่วไป	2000	การศึกษาไปข้างหน้า	RR < 8	E bolus 2 มก with 0.05% bupivacaine+ infusion	ให้	1.7
Tsui et al. (1997) ⁵³	ผ่าตัดทั่วไป	245	การศึกษาไปข้างหน้า	RR < 10 or SaO ₂ < 90% หรือ PaCO ₂ > 7kPa	E 3-6 มก + infusion	ไม่ให้	2.8
Shapiro et al. (2005) ⁴¹	ผ่าตัดทั่วไป	1524	การศึกษาย้อนหลัง	RR < 10	IV PCA vs E 4 มก ทุก 16-24 ชม 3 ครั้ง vs IT 0.2 มก	ไม่ให้ (ในช่วง 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด)	IV-PCA: 1.86 E: 0.59 IT: 0.69
Frassanito et al. (2010) ⁵⁴	ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า	52	การศึกษาไปข้างหน้า	ไม่ระบุ	IT มอร์ฟีน 0.1 มก vs femoral nerve block	ให้	0
Duman et al. (2010) ⁵⁵	ผ่าตัดส่องกล้องต่อมลูกหมาก (TURP)	54	การศึกษาไปข้างหน้า	RR < 10	IT มอร์ฟีน 0.025-0.05 มก	ไม่ให้	0

E=epidural, IT=intrathecal, IV-PCA= intravenous patient-controlled analgesia, PaCO₂=partial pressure of arterial carbon dioxide, ETCO₂ = End tidal carbon dioxide, PCEA=patient-controlled epidural analgesia, RR= respiratory rate (ครั้ง/นาที), SaO₂=oxygen saturation

จากการศึกษา meta-analysis ของ M. Gehling และคณะ³⁹ รวบรวม 28 การศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอด การผ่าตัดทางนรีเวช การผ่าตัดระบบทางเดินปัสสาวะ และการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกและเข่า ภายใต้การระงับความรู้สึกทางไขสันหลัง พบว่าอุบัติการณ์การกดการหายใจสูงถึงร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับยาออกซิเจนทางช่องไขสันหลัง ≥ 0.3 มิลลิกรัม ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาออกซิเจนทางช่องไขสันหลัง < 0.3 มิลลิกรัม มีอุบัติการณ์การกดการหายใจ 1% พบผลการศึกษาค่อนข้างคลึงกัน จากการศึกษาของ N. Meylan และคณะ⁴⁰ รวบรวมการศึกษา randomized controlled trial 27 การศึกษา ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและปอด การผ่าตัดหน้าท้อง และการผ่าตัดกระดูกสันหลัง จำนวนผู้ป่วย 645 รายที่ได้รับยาออกซิเจนทางช่องไขสันหลัง พบว่ามีอุบัติการณ์การกดการหายใจร้อยละ 1.2 โดยทั้งหมดเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาออกซิเจน ≥ 0.3 มิลลิกรัม

จากการศึกษาของ Nadir Sharawi และคณะ⁵⁶ ทำการศึกษา systematic review รวบรวมการศึกษา 78 การศึกษา ในผู้ป่วยผ่าตัดคลอดจำนวน 18,455 รายที่ได้รับยาออกซิเจนและยาไดอะมอร์ฟีนทางระบบประสาทส่วนกลาง พบว่าอุบัติการณ์การกดการหายใจอยู่ในช่วง 8.67-5.96 ต่อ 10,000 ราย โดยหากแยกเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม ได้แก่ ยาออกซิเจนทางช่องไขสันหลัง ≤ 0.15 มิลลิกรัม และทางช่องเหนือไขสันหลัง ≤ 3 มิลลิกรัม ยาไดอะมอร์ฟีนทางช่องไขสันหลัง ≤ 0.4 มิลลิกรัม และทางช่องเหนือไขสันหลัง ≤ 5 มิลลิกรัม พบอุบัติการณ์การกดการหายใจอยู่ในช่วง 1.63-1.08 รายต่อ 10,000 ราย ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางในขนาดที่เหมาะสม พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะกดการหายใจจากยาโอปิออยด์ที่ต่ำมาก และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาโอปิออยด์ในขนาดที่สูงขึ้น

จากข้อมูลใน A Closed Claims Analysis ปี 2015⁵⁷ ซึ่งรวบรวมข้อมูลการร้องเรียนจาก the Anesthesia Closed Claims Project database ตั้งแต่ปี ค.ศ.1990-2009 ซึ่งมีทั้งหมด 9,799 กรณี พบว่ามีการร้องเรียนในผู้ป่วยที่เกิดการกดการหายใจจากยาโอปิออยด์ในการระงับปวดแบบเฉียบพลัน 92 ราย โดยผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 64) ได้รับยาออกซิเจน และ 17 ราย (ร้อยละ 18) ได้รับยาออกซิเจนทางระบบประสาทส่วนกลาง จากรายงานนี้พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตถึงร้อยละ 55 เกิดสมองเสียหายอย่างรุนแรงร้อยละ 22 และร้อยละ 88 ของผู้ป่วยเกิดภาวะการกดการหายใจภายใน 24 ชั่วโมงแรกภายหลังการผ่าตัด จากการวิเคราะห์พบว่า ร้อยละ 97 ของผู้ป่วยสามารถป้องกันได้ด้วยการติดตามและการรักษาอย่างเหมาะสม เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุของการกดการหายใจจากยาโอปิออยด์ ร้อยละ 34 เกิดจากการได้รับยาอื่นร่วมส่งผลให้เกิดอาการง่วงซึม ร้อยละ 47 เกิดจากการได้รับยาโอปิออยด์หลากหลายช่องทาง ร้อยละ 33 ได้รับการสั่งยาซ้ำซ้อนจากแพทย์หลายคน และร้อยละ 31 ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามและดูแลรักษาอย่างเหมาะสม ทั้งนี้ร้อยละ 62 ของผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมนำมาก่อนภาวะกดการหายใจ

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกดการหายใจ (patients at risk of respiratory depression)

สมาคมวิสัญญีแพทย์ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American Society of Anesthesiologist) ได้กำหนดแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกัน ติดตามและการรักษาการกดการหายใจภายหลังการได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง โดยแนะนำให้ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย เพื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะกดการหายใจโดยปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะกดการหายใจมีดังนี้ (Table 3)^{38, 39, 58-60}

Table 3 Risk factors for respiratory depression

ผู้ป่วย	ยา	เทคนิคระงับความรู้สึกระหว่างผ่าตัดและอื่นๆ	
- อายุมากกว่า 60 ปี	- ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาโอปิ	- ยา โอปิออยด์กลุ่มที่ละลาย	- การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general
- เพศหญิง	ออยด์มาก่อนหรือผู้ป่วยที่มี	ในน้ำได้ดี เช่น มอร์ฟีน	anesthesia)
- โรคหัวใจและหลอดเลือดหรือ	การติดยาโอปิออยด์	- ได้รียขนาดยาโอปิออยด์ที่สูง	- การให้ยาระงับความรู้สึกทางช่องเหนือ
โรคทางระบบทางเดินหายใจ	- โรคอ้วน (morbid obesity)	- การให้ยาซ้ำ	ไขสันหลังระดับอก (thoracic epidural)
- โรคความดันโลหิตสูง	- ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ	- การให้ยาโอปิออยด์ร่วมหลาย	- การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจใน
- โรคเบาหวาน	(obstructive sleep	ทาง (multiple route)	ห้องพักฟื้น
- โรคตับและโรคไต	apnea) หรือผู้ป่วยกลุ่ม	- การให้ยาร่วมกับยากล่อม	- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจน
- โรคทางระบบประสาท	เสี่ยงสูงต่อภาวะหยุด	ประสาท	
- ASA class 3-4	หายใจขณะหลับ	- การให้ยาร่วมกับแมกนีเซียม	
- พันธุกรรม (OPRM1:c.118A	(STOP-Bang ≥3)		
>G polymorphism)			

อย่างไรก็ตามพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงสามารถเกิดภาวะกดการหายใจจากโอปิออยด์ได้เช่นกัน ดังนั้นการเฝ้าระวังและติดตามอย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่พึงกระทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางทุกราย รวมถึงหลีกเลี่ยงการให้ยาโอปิออยด์ซ้ำซ้อนด้วยวิธีอื่นๆ เนื่องด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกดการหายใจทั้งช่วงแรกและช่วงหลัง (early and delayed respiratory depression) และแพทย์ควรให้ยาระงับปวดด้วยหลักการให้ยาแบบผสมผสาน (multimodal analgesia) ทั้งนี้เพื่อลดขนาดการใช้ยาโอปิออยด์และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการกดหายใจ

ขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมสำหรับการบริหารยาทางระบบประสาทส่วนกลาง (optimal dose of neuraxial morphine)

ขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสม คือ ขนาดยาน้อยที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการระงับปวดที่ดีและเกิดผลข้างเคียงต่ำสุด ทั้งนี้ขนาดยาอาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นกับประเภทการผ่าตัด ลักษณะของผู้ป่วย และเทคนิคการระงับปวดร่วม เช่น การสกัดกันเส้นประสาทส่วนปลาย (regional anesthesia) ในที่นี้แยกวิธีการบริหารยามอร์พีนที่เหมาะสมทางระบบประสาทส่วนกลางออกเป็นการบริหารยาทางช่องไขสันหลังและช่องเหนือไขสันหลัง

ขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมทางช่องไขสันหลัง (intrathecal morphine dose)

สำหรับการผ่าตัดคลอด

จากการศึกษาของ Uchiyama และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบขนาดยามอร์พีนทางช่องไขสันหลัง 0.05, 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัม เพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคลอด พบว่าขนาดยา 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการระงับปวดไม่แตกต่างกันและยาทั้งสองขนาดนี้มีประสิทธิภาพในการระงับปวดเหนือกว่าการให้ยาในขนาด 0.05 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 0.2 มิลลิกรัมมีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่าขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดคลอดบุตรเท่ากับ 0.1 มิลลิกรัม⁶¹ โดยผลการศึกษา⁶² นี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาแบบ Meta-analysis⁶² พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยผ่าตัดคลอดที่ได้รับยามอร์พีนขนาดต่ำ (50-100 ไมโครกรัม) และกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง (>100-250 ไมโครกรัม) พบว่า ประสิทธิภาพในการระงับปวดช่วงที่ 12 และ 24 รวมถึงปริมาณยาโอปิออยด์ที่

ได้รับทั้งหมดใน 24 ชั่วโมงแรก ไม่มีความแตกต่างกัน และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น อาการคลื่นหรือคลื่นไส้ อาเจียนมากกว่า โดยทั้งสองกลุ่มไม่พบอุบัติการณ์กดการหายใจ

สำหรับการผ่าตัดทั่วไป

ขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดทั่วไปขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ประเภทของการผ่าตัด อายุ และโรคร่วมของผู้ป่วย วิธีการระงับความรู้สึก หรือเทคนิคการระงับปวดอื่นๆ ในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (transabdominal hysterectomy) พบว่าขนาดยามอร์พีนที่มีฤทธิ์ระงับปวดที่ดี คือ 0.2 มิลลิกรัม⁶³ หรือในการผ่าตัดได้เลื่อนบริเวณขาหนีบ การผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า พบว่าขนาดยามอร์พีนที่ให้ทางช่องไขสันหลังที่เหมาะสม ได้แก่ 0.1⁶⁴, 0.1⁶⁵⁻⁶⁶ และ 0.2⁶⁷ มิลลิกรัม

ขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมทางช่องเหนือไขสันหลัง

(optimal epidural morphine dose)

จากการศึกษาในการผ่าตัดคลอดของ palmer และคณะ พบว่าขนาดยามอร์พีนทางช่องเหนือไขสันหลัง ได้แก่ 3.75 มิลลิกรัม โดยหากเพิ่มขนาดยามอร์พีนมากกว่าปริมาณดังกล่าวไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์การระงับปวด⁶⁸ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในหญิงที่ได้รับการผ่าตัดคลอดของ Fuller พบว่าขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมของการให้ทางช่องเหนือไขสันหลัง คือ 3 มิลลิกรัม⁴⁸

การศึกษานานาชาติที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดกระดูกรยางค์ล่าง จากการศึกษเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยามอร์พีนทางช่องเหนือไขสันหลัง 0, 1, 2, 3, 4, 5 มิลลิกรัม พบว่าขนาดยาที่เหมาะสม คือ 3 มิลลิกรัม เนื่องจากพบว่าเมื่อเพิ่มขนาดยามอร์พีนมากกว่า 3 มิลลิกรัมไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าขนาดยา 5 มิลลิกรัมมีผลเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ แต่ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากขึ้น เช่น ปัสสาวะไม่ออก คื่น และระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดงที่ 12 ชั่วโมงแรกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์กดการหายใจ⁶⁹

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าขนาดยามอร์พีนที่เหมาะสมทางช่องไขสันหลังอยู่ในช่วง 0.075-0.15 มิลลิกรัม และทางช่องเหนือไขสันหลังอยู่ในช่วงระหว่าง 2.5-3.75 มิลลิกรัม

ข้อแนะนำเพื่อป้องกัน ติดตาม และการรักษา ภาวะกดการหายใจที่เกิดจากการได้รับยาโอปิ อยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง

(practice guideline for the prevention, detection,
and management of respiratory depression
associated with neuraxial opioid administration)

สมาคมวิสัญญีแพทย์ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American Society of Anesthesiologists Task Force) แนะนำแนวทางการปฏิบัติ เพื่อป้องกัน ติดตาม และรักษาภาวะกดการหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิอยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง³⁸ ดังนี้

1. ประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อภาวะกดการหายใจ

การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยประกอบด้วย การซักประวัติและการตรวจร่างกายผู้ป่วย โดยเฉพาะประวัตินอนกรนและหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea) โรคประจำตัวหรือภาวะโรคอ้วน ยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน โดยเฉพาะยาที่มีผลให้ง่วงซึม และประวัติการเกิดผลข้างเคียงจากยาโอปิอยด์ การตรวจร่างกายประกอบด้วย การตรวจร่างกายทุกระบบ โดยเน้นการประเมินระบบทางเดินหายใจและระบบประสาท

2. การป้องกันการเกิดภาวะกดการหายใจ

การป้องกันและติดตามผู้ป่วยต่อการเกิดภาวะกดการหายใจขึ้นกับชนิดของยาโอปิอยด์ ขนาดของยา และวิธีการบริหารยาโอปิอยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง

2.1 ชนิดของยาโอปิอยด์

สามารถแยกได้ 2 ชนิด ได้แก่ ยาโอปิอยด์ที่ละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) และยาโอปิอยด์ที่ละลายในน้ำได้ดี (hydrophilic) เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีกลไกและระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน จึงควรมีการติดตามผู้ป่วยที่เหมาะสมกับประเภทของยาและวิธีการบริหารยา เนื่องจากยาโอปิอยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดี มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ระยะจับปวดและกดการหายใจที่ยาวนานกว่ายาโอปิอยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี ซึ่งควรมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และไม่นำให้ในกลุ่มผู้ป่วยนอก (ambulatory surgery)

2.2 ขนาดยาโอปิอยด์ที่เหมาะสมและยาวร่วมที่พึงระวัง

แนะนำให้ยาโอปิอยด์ในขนาดต่ำสุดที่มีประสิทธิผลปลอดภัย เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกด

การหายใจ โดยขนาดยาที่เหมาะสมได้กล่าวไว้ข้างต้น นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาโอปิอยด์ในช่องทางอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิอยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงระมัดระวังการใช้ยากล่อมประสาท/ยานอนหลับ เนื่องด้วยอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกดการหายใจ

2.3 วิธีการบริหารยา

จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์กดการหายใจไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการบริหารยาโอปิอยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางแบบให้ครั้งเดียวหรือการบริหารยาโอปิอยด์ทางหลอดเลือด นอกจากนี้แนะนำให้บริหารยาโอปิอยด์ทางช่องเหนือไขสันหลังแบบต่อเนื่องมากกว่าการบริหารยาโอปิอยด์ทางหลอดเลือด เพื่อเลี่ยงการเกิดภาวะกดการหายใจ

3. การเฝ้าระวังภาวะกดการหายใจ

ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิอยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางควรมีการติดตามทางระบบทางเดินหายใจประกอบด้วย 1) ประเมินการหายใจว่าเพียงพอหรือไม่ (adequate ventilation) ได้แก่ อัตราการหายใจ ความตื้นลึกของการหายใจ 2) ระดับออกซิเจนในเลือด (oxygenation) ด้วยการวัดค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด และ 3) ระดับความรู้ตัวของผู้ป่วย โดยการติดตามนี้ขึ้นกับชนิดของยาโอปิอยด์และวิธีการบริหารยาโอปิอยด์ทางระบบประสาท ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอาจต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังเป็นพิเศษมากกว่าคำแนะนำนี้ โดยพิจารณาตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิอยด์ที่มีคุณสมบัติละลาย ในไขมันได้ดีแบบครั้งเดียวทางช่องไขสันหลัง หรือช่องเหนือไขสันหลัง

(single injection neuraxial lipophilic opioids)

แนวทางปฏิบัติแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดตามการหายใจ ระดับออกซิเจนในเลือด และระดับความรู้ตัว ดังนี้

- ระยะเวลาในการติดตามและเฝ้าระวัง: ติดตามอย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ความถี่ในการติดตาม: เฝ้าระวังอย่างต่อเนื่องใน 20 นาทีแรก หลังจากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ทั้งนี้การติดตามผู้ป่วยภายหลัง 2 ชั่วโมง พิจารณาตามอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในไขมัน ได้ดีแบบต่อเนื่องหรือแบบผู้ป่วยควบคุมด้วยตนเองทางช่องเหนือไขสันหลัง (continuous infusion or patient controlled epidural analgesia with neuraxial lipophilic opioids)

แนวทางปฏิบัติแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดตามการหายใจ ระดับออกซิเจนในเลือด และระดับความรู้ตัว ดังนี้

- ระยะเวลาในการติดตามและเฝ้าระวัง: ติดตามผู้ป่วยตลอดระยะเวลาที่มีการให้ยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง
- ความถี่ในการติดตาม: เฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง 20 นาทีแรก หลังจากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 12 ชั่วโมงหลังได้รับยา หลังจากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 2 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา จากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 4 ชั่วโมง จนกระทั่งหยุดการให้ยา ทั้งนี้ การติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติมหลังจากการหยุดยา พิจารณาตามอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีแบบครั้งเดียวทางช่องไขสันหลังหรือช่องเหนือไขสันหลัง (Single injection neuraxial hydrophilic opioids)

แนวทางปฏิบัติแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดตามการหายใจ ระดับออกซิเจนในเลือด และระดับความรู้ตัว ดังนี้

- ระยะเวลาในการติดตามและเฝ้าระวัง: ติดตามอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ความถี่ในการติดตาม: ติดตามอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 12 ชั่วโมงหลังได้รับยาและอย่างน้อยทุก 2 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมง ทั้งนี้การติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติมภายหลัง 24 ชั่วโมง พิจารณาตามอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีแบบต่อเนื่องหรือแบบผู้ป่วยกำหนดด้วยตนเองทางช่องเหนือไขสันหลัง (continuous infusion or patient controlled epidural analgesia with neuraxial hydrophilic opioids)

แนวทางปฏิบัติแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดตามการหายใจ ระดับออกซิเจนในเลือด และระดับความรู้ตัว ดังนี้

- ระยะเวลาในการติดตามและเฝ้าระวัง: ติดตามอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ความถี่ในการติดตาม: ติดตามอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 12 ชั่วโมงหลังได้รับยาและอย่างน้อยทุก 2 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมง จากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 4 ชั่วโมงจนหยุด

ยา ทั้งนี้การติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติมภายหลังจากการหยุดยา พิจารณาตามอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

4. แนวทางการจัดการและรักษาภาวะกดการหายใจ

เมื่อเกิดภาวะกดการหายใจ แนวทางการจัดการและรักษาผู้ป่วยภาวะนี้ประกอบด้วย การเตรียมออกซิเจนที่พร้อมใช้ รวมถึงยา naloxone ในหอผู้ป่วยที่ต้องดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง โดยแนะนำให้ ออกซิเจนเสริมแก่ผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยมีระดับความรู้ตัวเปลี่ยนแปลง หรือมีอาการแสดงของทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน หรือมีอัตราการหายใจช้า หรือมีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ ทั้งนี้แนะนำให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยต่อเนื่องจนกระทั่งผู้ป่วยรู้สึกตัว มีระดับออกซิเจนในเลือดเป็นปกติ และไม่มีภาวะกดการหายใจ เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกดการหายใจจากโอปิออยด์ แนะนำให้เปิดหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยทุกรายเพื่อให้ยาฉุกเฉิน เช่น naloxone เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกดการหายใจรุนแรงแนะนำให้ยา naloxone ทางหลอดเลือด และพิจารณาช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก (noninvasive positive pressure ventilation/ face mask ventilation) ในกรณีเกิดภาวะกดการหายใจรุนแรง ได้แก่ มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำหรือมีการเกิดซ้ำควรพิจารณาการใส่ท่อทางเดินหายใจและช่วยหายใจแก่ผู้ป่วย

การเฝ้าระวังและติดตามภาวะกดการหายใจในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง

เนื่องด้วยในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์เป็นกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยโรคความดัน และได้รับขนาดยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลางต่ำ ส่งผลให้ประชากรกลุ่มนี้มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะกดการหายใจจากยาโอปิ-ออยด์น้อยกว่าประชากรกลุ่มอื่น ดังนั้น การเฝ้าระวังและติดตามภาวะนี้ตามคำแนะนำของสมาคมวิสัญญีแพทย์ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American Society of Anesthesiologists Task Force) อาจเกินความจำเป็น ทั้งยังเพิ่มภาระงานให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และรบกวนการพักผ่อนของผู้ป่วย ด้วยเหตุนี้สมาคมการระับความรู้สึกลงในหญิงตั้งครรภ์ ประเทศสหรัฐอเมริกา (Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement) จึงออกคำแนะนำในการเฝ้าระวังและติดตามภาวะกดการหายใจในหญิงตั้งครรภ์ขึ้นในปี ค.ศ.2019⁷⁰ โดยมีแนวทางการปฏิบัติ ดังต่อไปนี้ (Figure 4) โดยพิจารณาติดตามผู้ป่วยตามความเสี่ยงจากการชักประวัติตรวจร่างกาย ขนาดของยามีออร์พินที่ผู้ป่วยได้รับ และความเสี่ยงที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัด

อย่างไรก็ตามข้อแนะนำสำหรับการเฝ้าระวังและติดตามภาวะกดการหายใจภายหลังได้รับยาโอปิออยด์ทั้งของสมาคมวิสัญญีแพทย์และสมาคมการระงับความรู้สึกในหญิงตั้งครรภ์

ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นเพียงข้อแนะนำเท่านั้น ซึ่งผู้ปฏิบัติงานสามารถปรับใช้โดยขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาลและวิจารณ์ฐานของทีมแพทย์ผู้ดูแล

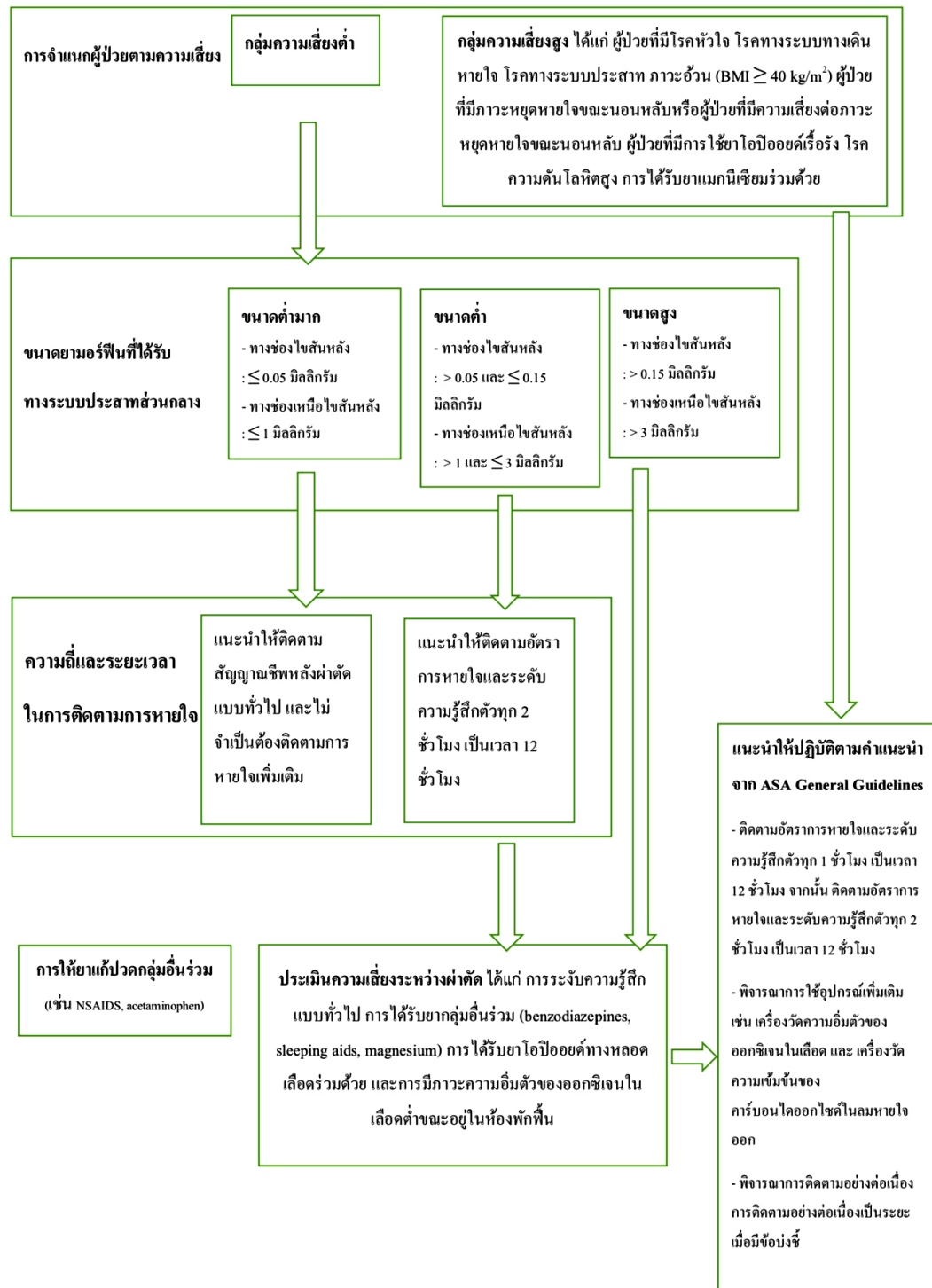


Figure 4 Respiratory monitoring algorithm following neuraxial morphine administration for post-cesarean delivery analgesia

สรุป

การให้ยามอร์ฟีนทางระบบประสาทส่วนกลางเป็นเทคนิคการระงับปวดที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีโดยไม่เพิ่มอุบัติการณ์กดการหายใจเมื่อเทียบกับการบริหารยามอร์ฟีนด้วยวิธีอื่นๆ ทั้งนี้แนวทางการป้องกันและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยามอร์ฟีนทางระบบประสาทส่วนกลางประกอบด้วย การให้ขนาดยามอร์ฟีนในขนาดที่เหมาะสมซึ่งอยู่ในช่วง 0.075-0.15 มิลลิกรัมทางช่องไขสันหลัง และ 2.5-3.75 มิลลิกรัมทางช่องเหนือไขสันหลัง อย่างไรก็ตามขนาดยาที่เหมาะสม ควรพิจารณาตามอายุ โรคประจำตัวและลักษณะของผู้ป่วย รวมถึงประเภทของการผ่าตัดและเทคนิคการระงับปวดเสริม เช่น การสกัดกันเส้นประสาทส่วนปลาย (regional anesthesia) นอกจากนี้การติดตามผู้ป่วยที่เหมาะสมยังเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องด้วยทำให้สามารถตรวจค้นและให้การรักษาแก่ผู้ป่วยได้อย่างทันทั่วทั้ง (early detection and early treatment) โดยการติดตามขึ้นกับประเภทของยาโอปิออยด์และวิธีการบริหารยา (single shot vs. continuous infusion) อย่างไรก็ตามแนวทางปฏิบัตินี้เป็นเพียงคำแนะนำเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยทั่วไป แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจต้องมีการปรับเพิ่มขึ้นตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย นอกจากนี้ในหอผู้ป่วยที่ต้องดูแลกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโอปิออยด์ทางระบบประสาทส่วนกลาง ควรมีการจัดเตรียมอุปกรณ์ช่วยหายใจ อุปกรณ์ออกซิเจน และยา naloxone ที่พร้อมใช้งานตลอดการดูแลผู้ป่วย

References

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
2. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-4.
3. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
4. Behar M, Olshwang D, Magora F, et al. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;313:527-9.
5. DeSousa KA, Chandran R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: Current trends. *World J Anesthesiol* 2014;3:191-202.
6. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999;91:1919-27.
7. Cohen SE, Woods WA. The role of epidural morphine in the postcesarean patient: efficacy and effects on bonding. *Anesthesiology* 1983;58:500-4.
8. Rosaeg OP, Lui AC, Cicutti NJ, et al. Peri-operative multimodal pain therapy for caesarean section: analgesia and fitness for discharge. *Can J Anesth* 1997;44:803-9.
9. Stoelting RK. Intrathecal morphine - an underused combination for postoperative pain management. *Anesth Analg* 1989;68:707-9.
10. Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. *Pain Pract* 2014;14:350-64.
11. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anesthesiology* 2003;99:455-65.
12. Bernards CM, Hill HF. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992;77:750-6.
13. Weddel SJ, Ritter RR. Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology* 1981;54:210-4.
14. Moulin DE, Inturrisi CE, Foley KM. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intrathecal morphine sulfate and D-Ala2-D-Leu5-enkephalin. *Annals of neurology* 1986;20:218-22.
15. Hanna MH, Peat SJ, Woodham M, et al. Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6-glucuronide: comparison with morphine. *Br J Anaesth* 1990;64:547-50.
16. Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia* 1980;35:1080-3.
17. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, et al. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984;60:448-54.
18. Sjostrom S, Tamsen A, Persson MP, et al. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987;67:889-95.
19. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain. *Pain* 1985;23:317-26.
20. Ionescu TI, Taverne RH, Drost RH, et al. Epidural morphine anesthesia for abdominal aortic surgery-pharmacokinetics. *Reg Anesth* 1989;14:107-14.
21. Bellanca L, Latteri MT, Latteri S, et al. Plasma and CSF morphine concentrations after i.m. and epidural administration. *Pharmacol Res Commun* 1985;17:189-96.
22. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs* 2011;71:1807-19.

23. Macintyre PE, Loadman JA, Scott DA. Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:545-58.
24. Hurlle MA, Mediavilla A, Florez J. Morphine, pentobarbital and naloxone in the ventral medullary chemosensitive areas: differential respiratory and cardiovascular effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220:642-7.
25. Mueller RA, Lundberg DB, Breese GR, Hedner J, Hedner T, Jonason J. The neuropharmacology of respiratory control. *Pharmacol Rev* 1982;34:255-85.
26. Pokorski M, Grieb P, Wideman J. Opiate system influences central respiratory chemosensors. *Brain Res* 1981;211:221-6.
27. Li Y, van den Pol AN. Mu-opioid receptor-mediated depression of the hypothalamic hypocretin/orexin arousal system. *J Neurosci* 2008;28:2814-9.
28. Sieker HO, Hickam JB. Carbon dioxide intoxication: the clinical syndrome, its etiology and management with particular reference to the use of mechanical respirators. *Medicine* 1956;35:389-423.
29. Overdyk FJ, Hillman DR. Opioid modeling of central respiratory drive must take upper airway obstruction into account. *Anesthesiology* 2011;114:219-20.
30. Loadman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2001;86:254-66.
31. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden 1982. *Br J Anaesth* 1998;81:86-93.
32. Stenseth R, Sellevold O, Breivik H. Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:148-56.
33. Koren G, Sandler AN, Klein J, et al. Relationship between the pharmacokinetics and the analgesic and respiratory pharmacodynamics of epidural sufentanil. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:458-62.
34. Brockway MS, Noble DW, Sharwood-Smith GH, et al. Profound respiratory depression after extradural fentanyl. *Br J Anaesth* 1990;64:243-5.
35. Bujedo BM. Recommendations for spinal opioids clinical practice in the management of postoperative pain. *J Anesth Clin Res* 2013;2.
36. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:49-59.
37. Kafer ER, Brown JT, Scott D, et al. Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. *Anesthesiology* 1983;58:418-27.
38. Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 2009;110:218-30.
39. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64:643-51.
40. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, et al. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102:156-67.
41. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, et al. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth* 2005;17:537-42.
42. Duale C, Frey C, Bolandard F, et al. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003;91:690-4.
43. Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, et al. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;95:436-40.
44. Ng K, Parsons J, Cyna AM, et al. Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section. *CDSR* 2004(2):Cd003765.
45. Abouleish E, Rawal N, Rashad MN. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth* 1991;16:137-40.
46. Ladha KS, Kato R, Tsen LC, et al. A prospective study of post-cesarean delivery hypoxia after spinal anesthesia with intrathecal morphine 150 µg. *Int J Obstet Anesth* 2017;32:48-53.
47. Crowgey TR, Dominguez JE, Peterson-Layne C, et al. A retrospective assessment of the incidence of respiratory depression after neuraxial morphine administration for postcesarean delivery analgesia. *Anesth Analg* 2013;117:1368-70.
48. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, et al. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990;37:636-40.
49. Kato R, Shimamoto H, Terui K, et al. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008;22:112-6.
50. Gwartz KH, Young JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999;88:599-604.

51. Flisberg P, Rudin A, Linner R, et al. Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:457-65.
52. Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organisation of the treatment, effects and side-effects in 2000 consecutive patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:868-76.
53. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, et al. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 1997;52:1042-7.
54. Frassanito L, Vergari A, Zanghi F, et al. Post-operative analgesia following total knee arthroplasty: comparison of low-dose intrathecal morphine and single-shot ultrasound-guided femoral nerve block: a randomized, single blinded, controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14: 589-96.
55. Duman A, Apiliogullari S, Balasar M, et al. Comparison of 50 µg and 25 µg doses of intrathecal morphine on postoperative analgesic requirements in patients undergoing transurethral resection of the prostate with intrathecal anesthesia. *J Clin Anesth* 2010;22:329-33.
56. Sharawi N, Carvalho B, Habib AS, et al. A Systematic review evaluating neuraxial morphine and diamorphine-associated respiratory depression after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2018;127:1385-95.
57. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2015;122:659-65.
58. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* 2018;8:e024086.
59. Pley H, Spigset O, Kharasch ED, et al. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:241-59.
60. Gupta K, Prasad A, Nagappa M, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue: a review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:110-9.
61. Uchiyama A, Nakano S, Ueyama H, et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1994;3:87-91.
62. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, et al. The Effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2016;123: 154-64.
63. Hein A, Rosblad P, Gillis-Haegerstrand C, et al. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:102-9.
64. Meco BC, Bermude O, Vural C, et al. A comparison of two different doses of morphine added to spinal bupivacaine for inguinal hernia repair. *Braz J Anesthesiol* 2016;66:140-4.
65. Murphy PM, Stack D, Kinirons B, et al. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;97:1709-15.
66. Slappendel R, Weber EW, Dirksen R, et al. Optimization of the dose of intrathecal morphine in total hip surgery: a dose-finding study. *Anesth Analg* 1999;88:822-6.
67. Hassett P, Ansari B, Gnanamoorthy P, et al. Determination of the efficacy and side-effect profile of lower doses of intrathecal morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2008;8:5.
68. Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, et al. Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg* 2000;90:887-91.
69. Lanz E, Kehrberger E, Theiss D. Epidural morphine: a clinical double-blind study of dosage. *Anesth Analg* 1985;64:786-91.
70. Bauchat JR, Weiniger CF, Sultan P, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement: monitoring recommendations for prevention and detection of respiratory depression associated with administration of neuraxial morphine for cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg* 2019;129:458-74.