

การทบทวนบทความของยานาลบูฟิน (Nalbuphine)

มาร์วิน เทพโสพรรณ, อินทิรา เรืองกรี

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย

Nalbuphine: A Collective Review

Marvin Thepsoparn, Intira Ruangkree

Department of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Thailand

ยานาลบูฟิน (nalbuphine) เป็นยาที่มีประวัติในการใช้ทางคลินิกมาเป็นเวลาเกือบ 40 ปี แต่ได้กลับเข้ามาในประเทศไทยเป็นระยะเวลาเพียงไม่นาน ยา nalbuphine เป็นในกลุ่ม synthetic agonist-antagonist opioid ที่ไม่มีฤทธิ์ในการเสพติดเนื่องจากออกฤทธิ์เด่นที่ kappa receptor แต่ออกฤทธิ์ต้าน mu receptor ทั้งยังสามารถลดอาการคันที่เกิดจากยาในกลุ่ม opioid ได้อย่างมีประสิทธิภาพเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะนี้ ยาจึงไม่จัดอยู่ในยาเสพติดให้โทษประเภท 2 ทำให้สามารถเข้าถึงช่องทางบริการทางการแพทย์ได้ง่ายขึ้น บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลศาสตร์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยรวมถึงการนำมาใช้ทางคลินิกที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ของยานาลบูฟินในปัจจุบันเพื่อให้เป็นประโยชน์ต่อวิสัญญีแพทย์ และแพทย์ทั่วไป

คำสำคัญ: Nalbuphine

Nalbuphine is a synthetic agonist-antagonist opioid which has been introduced to clinical used for over 40 years. It antagonized μ 2-opioid receptor while antagonized k-opioid receptor. Thai FDA has approved the use of nalbuphine for a treatment of moderate to severe pain. Opioid induced pruritus, which caused by the mu-opioid receptor activation can be effectively treated by nalbuphine, because nalbuphine is an antagonist to mu-opioid receptor. In Thai FDA does not categorized nalbuphine as not narcotics or controlled substances. There for, it more feasible to the clinical use when compare to other opioids. This collective review aims to summarize mechanism of action, pharmacology, efficacy, safety and evidence based clinical studies of nalbuphine for the benefit of anesthesiologists and general practitioners.

Keywords: Nalbuphine

ยานาลบูฟิน (nalbuphine) เป็นยาในกลุ่ม synthetic agonist-antagonist opioid มีการนำมาใช้ทางคลินิกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 ข้อบ่งชี้เพื่อเป็นยาสำหรับระงับปวดระดับปานกลาง-รุนแรง ในประเทศไทยนั้นยานาลบูฟินจัดอยู่ในบัญชียาหลัก 2563 (บัญชี ค)^{i, ii} และไม่จัดอยู่ในยาเสพติดให้โทษประเภท 2 บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลศาสตร์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยรวมถึงการทำมาใช้ทางคลินิกที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ของยานาลบูฟินในปัจจุบัน

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Nalbuphine ออกฤทธิ์ยับยั้ง μ_2 -opioid receptor และกระตุ้น k-opioid receptor โดยคุณสมบัติการแก้ปวดผ่านการกระตุ้น k-opioid receptor เป็นหลัก ด้วยคุณสมบัติของการออกฤทธิ์นี้ทำให้มีฤทธิ์ระงับปวดโดยที่มีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ morphine¹⁻³

ตารางที่ 1 แสดงชนิดและการออกฤทธิ์ของ opioid receptor^{2,4,5}

Receptors	Clinical effects
μ (μ)	μ_1 การลดปวดผ่าน supraspinal กระตุ้นความรู้สึกและความสบายใจ μ_2 การลดการหายใจ คั่น คลื่นไส้ อาเจียน การติดยา การง่วงซึม และ ทำให้มีการหลั่ง prolactin
κ (kappa)	ระงับความปวด ง่วงซึม ความรู้สึกหรืออารมณ์ที่เปลี่ยนไปจากปกติ การติดยา และการหยุดหายใจ
δ (delta)	ลดปวด และ ผลต่ออารมณ์ และ จิตใจ epileptogenic
σ (epsilon)	dysphoria, hallucinations, respiratory stimulation

ⁱ <https://www.fda.moph.go.th/sites/Narcotics/en/Shared%20Documents/NARCO-list-update-05.10.2015.pdf>

ⁱⁱ บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563. กระทรวงสาธารณสุข

โดย receptor แต่ละชนิดออกฤทธิ์แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1

มีการศึกษาเปรียบเทียบการแย่งจับ opioid receptor ชนิด μ_1 , μ_2 , κ และ δ ในยา morphine, fentanyl, butorphanol, nalbuphine, dezocine โดยศึกษาในเยื่อหุ้มสมองของหนู จากการศึกษาพบว่าใน ยา nalbuphine จับ μ_2 -opioid receptor ได้ดีกว่า morphine ซึ่งมีผลให้ยับยั้งการออกฤทธิ์ในส่วนผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม opioid เรื่องลดการหายใจ การติดยา การลดการทำงานของทางเดินอาหาร ส่วนคุณสมบัติในการแก้ปวดของ nalbuphine นั้นเกิดจากการจับกับ k-opioid receptor ได้ดี ทำให้ออกฤทธิ์ในการแก้ปวดระดับไขสันหลังได้ แต่ด้วยคุณสมบัตินี้ทำให้ฤทธิ์การระงับปวดของ nalbuphine มีเพดานการรักษา (ceiling effect) และเกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือภาวะง่วงซึม ดังแสดงในรูปที่ 1⁶ และ ตารางที่ 2

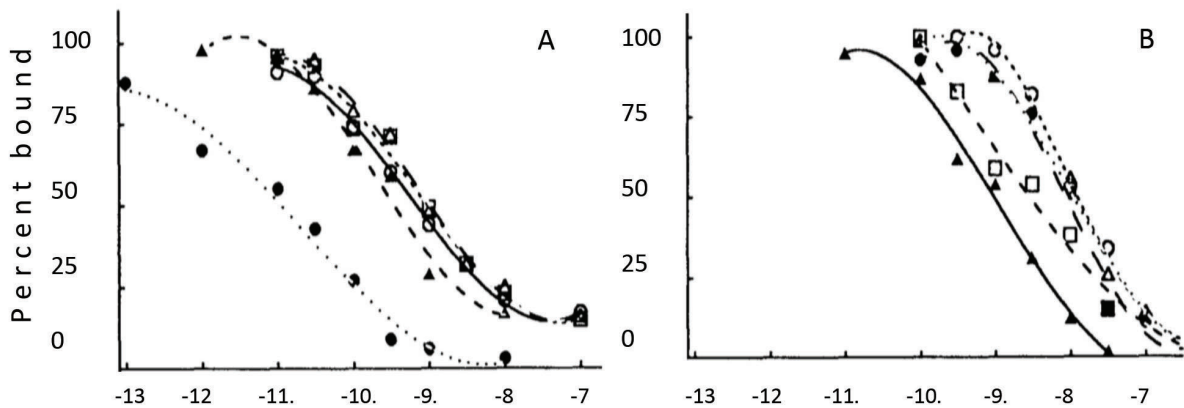
ในปี ค.ศ. 1986 ได้มีการศึกษายา nalbuphine ในการลดการหายใจโดยเทียบกับ morphine ในผู้ป่วยที่ได้รับการดมยาสลบ 40 ราย⁷ หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ

ตารางที่ 2 ความสามารถในการจับ receptor ต่างๆของยา แต่ละชนิด⁴

Receptors	Medication types
μ_1	fentanyl > butorphanol > morphine > dezocine = nalbuphine
μ_2	butorphanol > fentanyl > nalbuphine > morphine = dezocine
κ	butorphanol > nalbuphine > morphine >> dezocine > fentanyl
δ	butorphanol > nalbuphine ~ dezocine > morphine > fentanyl

โดยใช้นำสาบเป็น thiopental และยาหย่อนกล้ามเนื้อ เป็น succinylcholine แล้วรอนผู้ป่วยกลับมาหายใจด้วยตัวเอง จนเข้าสู่ระยะ steady state ของการหายใจด้วยการสังเกตจากการหายใจด้วยอัตราที่คงที่ หลังจากนั้นจึงฉีดยา nalbuphine หรือ morphine ในขนาดที่แตกต่างกัน แล้ววัดการหายใจที่ลดลงจาก tidal volume เฉลี่ยใน 10 นาที จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา

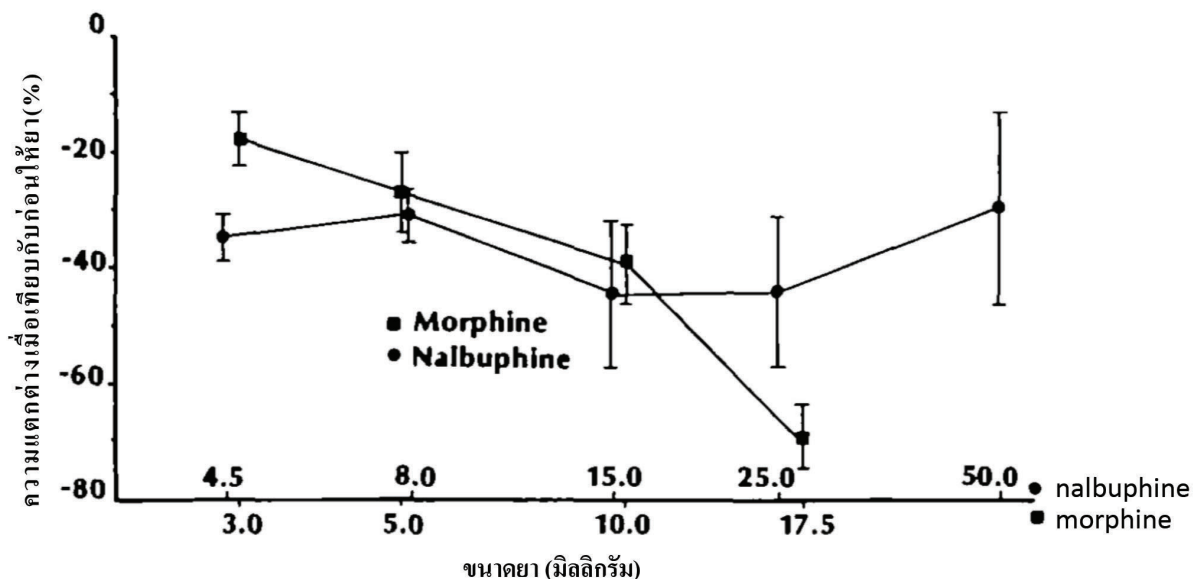
morphine นั้นเกิดการกดหายใจโดยสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับ เมื่อขนาดยามากขึ้นก็จะเกิดการกดการหายใจมากขึ้น ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยา nalbuphine นั้นพบภาวะ ceiling effect ของ respiratory depression โดยพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 25 มิลลิกรัมต่อผู้ป่วยน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม ไม่มีการกดการหายใจที่มากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 การจับของยากับ receptor ชนิดต่างๆในสมองหนู⁶

A = mu1 receptor, B = mu2 receptor

○ = morphine ● = fentanyl ▲ = butorphanol □ = nalbuphine △ = dezocine



รูปที่ 2 ความแตกต่างของการหายใจเมื่อเทียบกับ steady state โดยวัดจาก ค่าเฉลี่ยของ tidal volume เมื่อได้ morphine และ nalbuphine ในขนาดต่างๆ⁷

เภสัชจลศาสตร์

เมื่อให้ nalbuphine ทางหลอดเลือดดำ จะเริ่มออกฤทธิ์ใน 2-3 นาที nalbuphine สามารถให้ทางฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ โดยจะเริ่มออกฤทธิ์ใน 15 นาที ระยะเวลาการออกฤทธิ์ประมาณ 3-6 ชั่วโมง nalbuphine จับกับโปรตีนได้ประมาณ ร้อยละ 50 การกำจัดยานั้นยังไม่แน่นอนแต่คาดว่ายาถูกกำจัดที่ตับโดยเปลี่ยนเป็น inactive metabolite และขับออกทางไตⁱⁱⁱ ยา nalbuphine ไม่มีผลในรูปแบบของยารับประทานเนื่องจากมี bioavailability ที่ไม่ดี¹

การใช้ยาในคนกลุ่มต่างๆ ขนาดยา ผลข้างเคียงและข้อห้ามใช้

ขนาดยา nalbuphine เพื่อการระงับปวดในผู้ใหญ่ คือ 10 มิลลิกรัม ต่อผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม ขนาดสูงสุดต่อการให้ครั้งเดียวคือ 20 มิลลิกรัม และขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 160 มิลลิกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และสามารถให้ซ้ำได้ทุก 3-6 ชั่วโมง โดยขนาดยาของ nalbuphine เทียบเท่ากับขนาดยาของ morphine เป็นมิลลิกรัมต่อมิลลิกรัม ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม opioid ต่อเนื่องเป็นเวลานาน เนื่องจากอาจเกิดอาการถอนยาจากคุณสมบัติยับยั้ง μ_2 -opioid receptor หากใช้ให้ลดขนาดยาลง 1 ส่วน 4 จากขนาดปกติ^{1,3} แม้ว่า nalbuphine จะกำจัดที่ตับในรูปแบบที่เป็น inactive glucuronide แต่แนะนำให้ลดขนาดของยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง

การใช้ยาในเด็ก : ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยายังไม่ได้รับการรับรอง จาก Cochrane review พบว่ามีการใช้ nalbuphine ประมาณ 0.1-0.3 มก./กก แต่ยังไม่มีการศึกษาที่มากพอที่จะรองรับการใช้ได้⁶ มีการศึกษาการใช้ nalbuphine ในเด็กหนัก 8-15 กิโลกรัม โดยให้ยาใน

ขนาด 0.2 มก./กก. ในระยะเวลา 10 นาที ตามด้วย 0.8 มก./กก. เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการทำลายยาอยู่ที่ 2.7 ชั่วโมง และการทำลายยาลงเมื่ออายุมากขึ้น^{9,10}

ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร : มีรายงานว่า การใช้ nalbuphine 10 มก. ไม่มีความแตกต่างกับการใช้ pethidine 50 มก. ในด้านของการระงับปวดระหว่างคลอด ผลข้างเคียงที่พบบ่อยต่อมารดาในระหว่างคลอดหลังได้รับ nalbuphine คือ ง่วงซึมในขณะที่อาการคลื่นไส้ อาเจียนนั้นพบได้น้อย nalbuphine อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เกิด fetal heart rate variability และภาวะหัวใจเต้นช้าในทารกได้^{11,12} หากมีการใช้ยาควรประเมินประโยชน์ที่ได้รับจากยาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ร่วมกับพิจารณาอัตราการเต้นของหัวใจของทารกในครรภ์ และแรกคลอดการใช้ ประมาณ 10 มก. ทางหลอดเลือดดำ ความเร็วในการออกฤทธิ์อยู่ที่ 2-3 นาที ฤทธิ์ในการต้านปวดมีระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตในการทำลายยาอยู่ที่ 2-5 ชั่วโมง¹³ ในหญิงหลังคลอดให้นมบุตรสามารถให้ยา nalbuphine ได้ โดยไม่มีผลต่อการให้นมบุตร¹⁴

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ nalbuphine^{1,15}

ผลข้างเคียงของ nalbuphine	โอกาสพบ (%)
ภาวะง่วงซึม	36
เหงื่อออก	9
คลื่นไส้อาเจียน	6
เวียนศีรษะ	5
ปากแห้ง	4
ปวดศีรษะ	3
อื่นๆ: ความดันต่ำ หัวใจเต้นช้า กตการหายใจ หายใจเหนื่อย กระตุ่นโรคหอบหืด ปวดท้อง รู้สึกมีรสขมในปาก ไม่สบายตัว ซึมเศร้า สับสน รู้สึกลอย เคลิบเคลิ้ม ภาพหลอน กระสับกระส่าย ผื่นคัน แสบร้อน ลมพิษ ภาวะแพ้รุนแรง และ anaphylaxis	<1

ⁱⁱⁱ เอกสารกำกับยา nalbuphine

ข้อห้ามใช้

ไม่ใช้ nalbuphine ในผู้ป่วยที่มีภาวะกดการหายใจอย่างรุนแรง, ผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืดกำเริบ, ผู้ป่วยที่มีภาวะอุดตันของทางเดินอาหาร หรือในผู้ป่วยที่แพ้ยา nalbuphine และสารประกอบในสารละลายยา

การเฝ้าระวังและภาวะการได้ยาเกินขนาด เมื่อเริ่มให้ยา nalbuphine หรือปรับเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วย ให้เฝ้าระวังการกดการหายใจอย่างใกล้ชิดใน 24-72 ชั่วโมงแรก หากมีภาวะยาเกินขนาดหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง สามารถให้ยา naloxone เป็นยาต้านฤทธิ์ได้¹

การนำมาใช้ทางคลินิกที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์

การให้ยา nalbuphine เพื่อระงับปวดโดยเปรียบเทียบกับ morphine

มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา nalbuphine และ morphine โดยได้มีการจัดทำ meta-analysis โดย Zeng Z และคณะ³ รวบรวมทั้งหมด 10 การศึกษา ผู้ป่วยรวม 618 คน จากการศึกษาพบว่า ยา nalbuphine มีประสิทธิภาพในการระงับปวดไม่ต่างจาก morphine ในทางกลับกันอัตราการเกิดผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ คือ อาการคัน, คลื่นไส้ อาเจียน และการกดการหายใจ พบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา nalbuphine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาจึงสรุปได้ว่า nalbuphine มีประสิทธิภาพในการระงับปวดเทียบเท่า morphine แต่มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า

การให้ยา nalbuphine ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เทียบกับ Sufentanil

ในหัตถการส่องกล้องลำไส้ใหญ่นั้น ผู้ป่วยมักจะได้รับ การระงับความรู้สึกด้วยยานาสลบทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการให้ออกซิเจน ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือการกดการหายใจ จนถึงหยุดหายใจ จากยา นอนหลับและยากลุ่ม opioid ที่ให้ร่วมกัน ด้วยคุณสมบัติของยา nalbuphine ที่มีอัตราการเกิดการกดหายใจที่ต่ำกว่า และมี ceiling effect ในการกดการหายใจ จึงมีการนำมาศึกษาเปรียบเทียบกับ sufentanil การศึกษา

randomized controlled trial (RCT) จัดทำโดย Deng C. และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย 240 คนที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ แบ่งแบบสุ่มเป็น 4 กลุ่มได้รับ sufentanil 0.1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม หรือ nalbuphine 0.1, 0.15, 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพในการแก้ปวดของทุกกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) และพบภาวะการกดการหายใจได้มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ sufentanil อย่างไรก็ตามพบว่า มีอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ใน 24 ชั่วโมงหลังทำหัตถการของกลุ่ม nalbuphine มากกว่า จากการศึกษาสรุปว่า nalbuphine ที่ขนาด 0.1-0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เหมาะสมในการให้เพื่อระงับปวดในผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ และมีโอกาสเกิดการกดการหายใจที่น้อยกว่า เป็นยาที่เหมาะสม และควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางเดินหายใจ¹⁶

การให้ยา nalbuphine ร่วมกับ morphine ใน Patient Controlled Analgesia (PCA)

ถึงแม้ว่า nalbuphine จะมีคุณสมบัติ ออกฤทธิ์ยับยั้ง μ_2 -opioid receptor แต่จากการศึกษากลับพบว่า nalbuphine เพิ่มการระงับปวดเมื่อผสมกับ morphine ใน PCA มีการศึกษาที่เป็น RCT โดย Yeh YC และคณะ¹⁷ โดยศึกษาในผู้ป่วย 311 คน ที่เข้ารับการผ่าตัดทางนรีเวช สุ่มให้ได้รับ PCA ที่มีส่วนประกอบของยา morphine และ nalbuphine ในอัตราส่วนที่แตกต่างกันหลังผ่าตัด จากการศึกษาพบว่าอัตราการให้ยา PCA ใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดไม่แตกต่างกันในทุกกลุ่ม แต่ในกลุ่มที่มีส่วนประกอบของยา nalbuphine ด้วยนั้นเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ อาการคันที่น้อยกว่า โดยอัตราส่วนที่เหมาะสมของ PCA ในการศึกษาครั้งนี้คือ morphine 1 ส่วน ต่อ nalbuphine 1 ส่วน

การให้ยา nalbuphine ทางช่องไขสันหลัง

การให้ยา nalbuphine ร่วมกับยาชาเฉพาะที่ในการระงับความรู้สึกทางไขสันหลังมีประโยชน์ในการระงับปวดหลังผ่าตัดได้ การศึกษาโดย Naaz และคณะ¹⁸ ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด lower limb และได้การระงับความรู้สึกทางไขสันหลัง 90 คน โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ 0.5% hyperbaric bupivacaine 12.5 มก. ร่วมกับ fentanyl 25 ไมโครกรัม nalbuphine 0.8 มก.

หรือ nalbuphine 1.6 มก. อย่างใดอย่างหนึ่ง พบว่า onset of sensory and motor block, ลักษณะสัญญาณชีพ คะแนนประเมินภาวะง่วงซึม ไม่แตกต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ได้รับ nalbuphine นั้นมีระยะเวลาของการระงับปวดที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (300.88 ± 88.53 นาทีในกลุ่ม fentanyl และ $441 \pm 119.69, 450 \pm 103.38$ นาทีในกลุ่ม nalbuphine 0.8 และ 1.6 มก. ตามลำดับ, $P < 0.001$)

นอกเหนือไปจากนั้นการให้ยา nalbuphine ทางไขสันหลังยังแสดงถึงประโยชน์ของการลดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยากลุ่ม opioid ทางไขสันหลัง มีการศึกษาโดย Ibrahim AS และคณะ¹⁹ โดยศึกษาในหญิงที่คลอดบุตรด้วยวิธีผ่าตัดคลอดแบบไม่ฉุกเฉิน และได้รับการระงับความรู้สึกทางไขสันหลัง จำนวน 80 คน ผู้ป่วยทุกคนได้รับ 0.5% hyperbaric bupivacaine 10 มิลลิกรัม และ morphine 0.2 มิลลิกรัม และแบ่งเป็น 2 กลุ่มที่ได้รับ หรือไม่ได้รับ nalbuphine 0.5 มิลลิกรัม โดยทั้งสองกลุ่มมีปริมาณยาที่ฉีดเข้าไขสันหลังเท่ากันที่ 2.5 มิลลิลิตร จากการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และคะแนนประเมินความรุนแรงของอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการคัน ในกลุ่มที่ได้รับ nalbuphine นั้นต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ส่วน onset and duration of sensory block, ระยะเวลาการขอยาระงับปวดครั้งแรกหลังผ่าตัด คะแนนความปวด (visual analog scale for pain) และ ปริมาณยาพาราเซตามอลที่ใช้ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม ($P > 0.05$) จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้ยา nalbuphine เข้าทางไขสันหลัง ร่วมกับ bupivacaine และ morphine ช่วยลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของ คลื่นไส้ อาเจียนหลังผ่าตัดและอาการคันได้ โดยไม่เปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพในการระงับปวด

การให้ยา nalbuphine ร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (peripheral nerve block)

จากการศึกษาของ Abdelhamid BM และคณะ²⁰ พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดกระดูกบริเวณมือและแขนส่วนปลาย และได้รับการระงับความรู้สึกด้วย ultrasound-guided supraclavicular blocked

พบว่า เมื่อให้ nalbuphine 20 มก.ผสมร่วมกับยาชาเฉพาะที่ 0.25% bupivacaine ปริมาตร 20 มล. ในการระงับความรู้สึก แสดงถึงประโยชน์ในการเพิ่มระยะเวลาการระงับความรู้สึก (duration of sensory block) โดยไม่เปลี่ยนแปลงระยะเวลาของการอ่อนแรง (duration of motor block) รวมไปถึงการเพิ่มระยะเวลาของการระงับปวดหลังผ่าตัด โดยวัดจากระยะเวลาการขอยาระงับปวดอื่นตัวแรกหลังผ่าตัด

การให้ยา nalbuphine ในการรักษาและป้องกันการเกิดอาการคันจากยากลุ่ม opioid

อาการคันจากยากลุ่ม opioid (opioid-induced pruritus) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยผ่าตัดคลอดที่ได้รับการระงับความรู้สึกทางไขสันหลังร่วมกับการให้ยากลุ่ม opioid ทางไขสันหลัง โดยมีอุบัติการณ์ที่มากถึงร้อยละ 34.6 ถึง 90²¹ ซึ่งยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาการเกิดที่ชัดเจน มีทฤษฎีที่คาดว่าน่าจะเกิดจาก μ -opioid receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยา nalbuphine ที่ยับยั้ง μ -opioid receptor จึงมีการศึกษาการใช้ยาในการรักษา opioid-induced pruritus มีการรวบรวมการศึกษาจัดทำเป็น systematic review โดย Jannuzzi RG²¹ รวมทั้งหมด 10 การศึกษา โดยที่ 9 การศึกษาเป็น randomized controlled trial และ 1 การศึกษาเป็น case report จากการศึกษาสรุปได้ว่า nalbuphine มีประสิทธิภาพในการรักษา opioid-induced pruritus ได้เหนือกว่ายา placebo, diphenhydramine, naloxone, และ propofol โดยไม่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ในการระงับปวด และอัตราการใช้ยาระงับปวดตัวอื่น อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับ Nalbuphine ยังสรุปไม่ได้เรื่องการเพิ่มขึ้นของภาวะง่วงซึม ใน 2 การศึกษารายงานว่ามีคะแนนประเมินภาวะง่วงซึมมากขึ้น แต่ในอีก 4 การศึกษารายงานว่าคะแนนประเมินภาวะง่วงซึมไม่แตกต่างจากกลุ่มอื่น จากการศึกษาสรุปได้ว่า nalbuphine ควรเป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาภาวะ opioid-induced pruritus

ในประเทศไทยศึกษาการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ opioid-induced pruritus ในหญิงตั้งครรภ์ที่

เข้ารับการผ่าตัดคลอดแบบไม่ฉีดยาและได้รับการระงับความรู้สึกทางไขสันหลังร่วมกับยา morphine ทางไขสันหลัง จัดทำโดย สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์ และคณะ^{22,23} โดยทำการศึกษเปรียบเทียบยา nalbuphine 4 มิลลิกรัม, ondansetron 4, 8 มิลลิกรัมและยาหลอกให้ทางหลอดเลือดดำทันทีหลังจากทารกคลอด พบว่ายา nalbuphine และ ondansetron มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด opioid-induced pruritus ได้เหนือกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป

ยานาลบูพีน (nalbuphine) มีประโยชน์ในการนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อการระงับปวดได้มีประสิทธิภาพดีทั้งยังแสดงถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ morphine ด้วยคุณสมบัติของกลไกการออกฤทธิ์ของยา opioid ประเภท agonist-antagonist รวมไปถึงการแสดงถึงความปลอดภัยในการใช้โดยมีฤทธิ์กดการหายใจที่มี ceiling effect นอกเหนือไปจากนั้นยังมีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันอาการคันจากยาในกลุ่ม opioid ได้เหนือกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตาม morphine ยังถือเป็นยาหลักในการรักษาอาการปวดเฉียบพลันหลังการผ่าตัดยา nalbuphine เป็นยาในกลุ่ม opioid ที่วิสัญญีแพทย์สามารถใช้เป็นทางเลือก และควรสั่งใช้โดยรู้ถึงข้อบ่งชี้ขนาดยา ข้อห้ามใช้ ภาวะแทรกซ้อนและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยาอย่างครบถ้วน และมีการเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังจากเริ่มใช้ยาอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Devin L, Christopher MV. Nalbuphine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
2. John BF, John WD, David MC. Analgesic agent. In: Morgan & Mikhail's, Editors. Clinical Anesthesiology. Singapore: McGraw-Hill Education; 2013. p. 1392.
3. Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and

safety: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2015;5:10927.

4. Contet C, Kieffer BL, Befort K. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:370-8.
5. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(Suppl):S133-53.
6. Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci.* 1993;52:389-96.
7. Klepper ID, Rosen M, Vickers MD, Mapleson WW. Respiratory function following nalbuphine and morphine in anaesthetized man. *Br J Anaesth.* 1986;58:625-9.
8. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD009583.
9. Bressolle F, Khier S, Rochette A, Kinowski JM, Dadure C, Capdevila X. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children. *Br J Anaesth.* 2011;106:558-65.
10. Jaillon P, Gardin ME, Lecocq B, et al. Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:226-33.
11. Giannina G, Guzman ER, Lai YL, Lake MF, Cernadas M, Vintzileos AM. Comparison of the effects of meperidine and nalbuphine on intrapartum fetal heart rate tracings. *Obstet Gynecol.* 1995;86:441-5.
12. Nicolle E, Devillier P, Delanoy B, Durand C, Bessard G. Therapeutic monitoring of nalbuphine: transplacental transfer and estimated pharmacokinetics in the neonate. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;49:485-9.
13. Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. *J Midwifery Womens Health.* 2011;56:222-39.
14. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit.* 2007;29:815-8.
15. Dinges HC, Otto S, Stay DK, et al. Side effect rates

- of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: A systematic review and network meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019;129:1153-62.
16. Deng C, Wang X, Zhu Q, Kang Y, Yang J, Wang H. Comparison of nalbuphine and sufentanil for colonoscopy: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12:e0188901.
17. Yeh YC, Lin TF, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2008;101:542-8.
18. Naaz S, Shukla U, Srivastava S, Ozair E, Asghar A. A comparative study of analgesic effect of intrathecal nalbuphine and fentanyl as adjuvant in lower limb orthopaedic surgery. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:UC25-8.
19. Ibrahim AS, Aly MG, Thabet ME, Abdelaziz MR. Effect of adding nalbuphine to intrathecal bupivacaine with morphine on postoperative nausea and vomiting and pruritus after elective cesarean delivery: a randomized double blinded study. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85:255-62.
20. Abdelhamid BM, Omar H. Nalbuphine as an adjuvant to 0.25% levobupivacaine in ultrasound-guided supraclavicular block provided prolonged sensory block and similar motor block durations (RCT). *J Anesth*. 2018;32:551-7.
21. Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clin J Pain*. 2016;32:87-93.
22. Somrat C, Oranuch K, Ketchada U, Siriprapa S, Thipawan R. Optimal dose of nalbuphine for treatment of intrathecal-morphine induced pruritus after caesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999;25:209-13.
23. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2003;96:1789-93.