Original Article • นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา celecoxib ร่วมกับ ยา paracetamol และ ยา etoricoxib ร่วมกับยา paracetamol ให้ก่อนผ่าตัดในการช่วยลดปวดหลังผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง

ฉัตรทอง สมเจริญวัฒนา
หน่วยงานวิสัญญีและหอผู้ป่วยนรีเวช โรงพยาบาลพัทลุง

A Randomized Controlled Trial Comparing Preoperative Celecoxib vs Etoricoxib Combined with Paracetamol for Postoperative Pain Management after Total Abdominal Hysterectomy

Chattong Somcharoenwattana
Department of Anesthesiology, Phatthalung Hospital, Phatthalung, Thailand

Abstract

Background: Preemptive multimodal analgesia, particularly using COX-2 inhibitors combined with paracetamol, may effectively reduce post-operative pain and morphine consumption following abdominal hysterectomy. The study aims to compare the efficacy of preoperative celecoxib or etoricoxib combined with paracetamol in reducing postoperative pain and morphine use.

Methods: A randomized controlled trial was conducted in 63 patients undergoing abdominal hysterectomy. Participants were randomized into three groups: celecoxib 400 mg and paracetamol 500 mg, etoricoxib 90 mg and paracetamol 500 mg and a control group receiving no preoperative medication. Pain scores were assessed using the numerical rating scale (NRS) at 1, 4, 8, and 24 h, postoperatively. Morphine consumption within 24 h was recorded.

บทคัดย่อ

บทนำ: การใช้ยาแก้ปวดแบบล่วงหน้าร่วมกันหลายกลไก โดยเฉพาะ COX-2 inhibitors ร่วมกับพาราเซตามอล อาจช่วยลดความปวดและการใช้มอร์ฟีนหลังผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง การศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ celecoxib หรือ etoricoxib ร่วมกับพาราเซตามอล ให้ก่อนผ่าตัด ในการลดอาการปวด และการใช้มอร์ฟีนหลังผ่าตัด

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วย 63 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ celecoxib 400 มก ร่วมกับพาราเซตามอล 500 มก กลุ่มที่ได้รับ etoricoxib 90 มก ร่วมกับพาราเซตามอล 500 มก และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาใดก่อนผ่าตัด ประเมินคะแนนความปวดด้วย NRS ที่เวลา 1, 4, 8 และ 24 ชม และการใช้มอร์ฟีนใน 24 ชม หลังผ่าตัด วิเคราะห์ข้อมูลด้วย ANOVA Kruskal-Wallis และ Chi-square test

ผลการศึกษา: ปริมาณมอร์ฟีนที่หอผู้ป่วยใน 24 ชม แรกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม (P=0.016) โดยกลุ่ม etoricoxib ใช้น้อยที่สุด (3.4±2.9 มก) และแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.012)

Correspondence to: Chattong Somcharoenwattana, E-mail: chattongmed24@yahoo.com
Received June 6, 2025, Revised October 5, 2025, Accepted October 5, 2025

Statistical analysis included ANOVA, Kruskal-Wallis, and Chi-square tests.

Results: Morphine consumption within 24 h differed significantly among groups (P=0.016), with the etoricoxib group using the least (3.4 ± 2.9 mg) significantly lower than the control group (P=0.012). The celecoxib group did not differ significantly from the control (P=0.220). Pain scores were not significantly different among the groups.

Conclusion: Preoperative etoricoxib combined with paracetamol significantly reduces postoperative morphine use and is suitable as part of a multimodal analgesia strategy.

Keywords: analgesia, celecoxib, etoricoxib, hysterectomy, postoperative pain

ขณะที่ celecoxib ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (P=0.220) ระดับความปวดไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

สรุป: การให้ยา etoricoxib ร่วมกับพาราเซตามอล ก่อนผ่าตัด ช่วยลดการใช้มอร์ฟีนหลังผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญ เหมาะสมต่อการใช้ในแนวทางการระงับปวดแบบหลายกลไก

คำสำคัญ: การปวดหลังผ่าตัด การผ่าตัดมดลูก การระงับปวด celecoxib etoricoxib

บทนำ

อาการปวดหลังผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง เป็นปัญหาทางคลินิกที่พบบ่อยและส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยทั้งในด้านการเคลื่อนไหว การหายใจ และคุณภาพชีวิตโดยรวม[1,2] การควบคุมอาการปวดที่มีประสิทธิภาพจึงเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลหลังผ่าตัด[3] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผ่าตัดใหญ่ เช่น การผ่าตัดมดลูก (total abdominal hysterectomy) ที่มีการกระตุ้น nociceptive pathways อย่างมาก ซึ่งภายใน 24 ชม แรก ผู้ป่วยจะมีอาการปวดแผลค่อนข้างมาก ส่งผลต่อจำนวนวันนอนและอาจเกิดผลแทรกซ้อน เช่น ผลต่อการหายใจ ผู้ป่วยหายใจเร็วตื้น ไม่สามารถไออย่างมีประสิทธิภาพ เสมหะคั่ง ปอดแฟบ (atelectasis) ได้[2]

ยาในกลุ่ม opioids เป็นแนวทางหลักในการควบคุมอาการปวดหลังผ่าตัด แต่การใช้ opioids มีข้อจำกัดจากผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และเสี่ยงต่อการกดการหายใจ ด้วยเหตุนี้ จึงมีการพัฒนาแนวทางที่เรียกว่า multimodal analgesiaซึ่งเน้นการใช้ยาแก้ปวดหลายกลไกเพื่อลดการพึ่งพา opioids[4,5] และเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมอาการปวดตลอดจนลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม opioids ที่มากเกินไป ในกลุ่มยาแก้ปวด non-opioid ยายับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2 inhibitors) เช่น celecoxibและetoricoxibได้รับความสนใจอย่างมากจากคุณสมบัติที่ลดการอักเสบและอาการปวดโดยไม่รบกวนการทำงานของเกล็ดเลือด จึงมีความปลอดภัยและเหมาะสมต่อการใช้ใน perioperative period[6-8]

การศึกษาของ Møiniche และคณะเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาในกลุ่ม COX2- inhibitors ก่อนผ่าตัดกับการให้หลังผ่าตัด พบว่าการให้ยาก่อนผ่าตัดสามารถยับยั้งกระบวนการ central sensitization ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่า ส่งผลให้ลดความต้องการใช้ยา opioid ภายหลังการผ่าตัด ลดระดับความปวด ฟื้นตัวได้เร็ว และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า[9] โดยยา celecoxib ออกฤทธิ์ภายใน 1-2 ชม ขนาดที่ใช้ คือ 200-400 มก/วัน การให้ 1-2 ชม ก่อนผ่าตัดเป็น

preemptive analgesia ช่วยลด opioid consumption และคะแนนความปวดแผลหลังผ่าตัดได้ ส่วน etoricoxib ออกฤทธิ์ภายใน 1 ชม ขนาดที่ใช้คือ 60-120 มก/วัน สามารถให้เป็น preemptive analgesia ได้ผลใกล้เคียงกัน กลไกการระงับปวดของยากลุ่ม COX-2 คือ ยับยั้งการสร้าง prostaglandins โดยเฉพาะ PGE2 ที่ปลายประสาท และลด central sensitization โดยยับยั้งการทำงานของ COX-2 enzyme ที่ glial cell และ dorsal horn neurons[6,7] ซึ่งยาทั้งสองชนิดมีผลด้านรบกวนต่อระบบทางเดินอาหารต่ำ แต่ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไต โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง สำหรับยา paracetamol มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยยับยั้งเอนไซม์ COX แบบไม่จำเพาะ โดยเฉพาะ COX-3 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง prostaglandin ที่มีบทบาทต่อการถ่ายทอดความปวด เพิ่มระดับ serotonin ในสมอง ซึ่งช่วยเสริมฤทธิ์ในการระงับปวด[10,11] ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเด่นชัด ต่างจากกลุ่ม NSAIDs ไม่มีผลข้างเคียงระคายเคืองกระเพาะอาหาร และไม่ส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือด เมื่อให้ก่อนการผ่าตัดจะช่วยลด central sensitization ลดคะแนนความปวดหลังผ่าตัด และลดความจำเป็นในการใช้ opioid ในช่วงพักฟื้นได้ โดยขนาดที่ให้รับประทานก่อนผ่าตัดคือ 500-1000 มก รับประทานก่อนผ่าตัดประมาณ 1-2 ชม

ในประเทศไทย Chau-in และคณะ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการให้ etoricoxib ขนาด 120-180 มก ก่อนผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง และพบว่าสามารถลดการใช้มอร์ฟีนหลังผ่าตัดใน 24 ชม แรกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของ etoricoxib ในการใช้เป็นยาระงับปวด preemptive analgesia12 อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวยังไม่ได้เปรียบเทียบกับยา celecoxib ซึ่งเป็น COX-2 inhibitor อีกชนิดหนึ่งที่มีความปลอดภัยดีและนิยมใช้ในบริบท perioperative จึงยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา COX-2 ทั้งสองชนิดร่วมกับ paracetamol อย่างชัดเจนในผู้ป่วยผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยา celecoxib 400 มก หรือยา etoricoxib 90 มก ร่วมกับยา paracetamol 500 มก ก่อนการผ่าตัด 2 ชม ในการป้องกันและลดอาการปวดแผลผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมศึกษาวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพัทลุง ให้ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง แบบไม่ฉุกเฉิน ระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2567 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2567 จำนวน 63 คน โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกรายได้รับการอธิบายถึงรายละเอียดของการศึกษาและได้ลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมใช้รูปแบบ randomized controlled trial โดยการสุ่มแบบ block randomization ด้วยคอมพิวเตอร์ในสัดส่วน 1:1:1 การแจกจ่ายยาทำโดยเภสัชกรที่ไม่เกี่ยวข้องกับการประเมินผล ผู้ประเมินผลไม่ทราบกลุ่มการทดลอง เพื่อป้องกันอคติในการประเมินผลลัพธ์ ในขณะที่ ผู้ป่วยไม่ได้ปิดบังกลุ่มการรักษา ทำการศึกษาในผู้ป่วย จำนวน 63 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดัง consort diagram แผนภาพที่ 1 คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา celecoxib 400 มก ร่วมกับยา paracetamol 500 มก รับประทานก่อนผ่าตัด 2 ชม กลุ่มที่ 2 ได้รับยา etoricoxib 90 มก ร่วมกับยา paracetamol 500 มก รับประทานก่อนผ่าตัด 2 ชม และกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่ม conventional (control) ไม่ได้รับยารับประทานใดก่อนการผ่าตัด เกณฑ์การคัดเลือกประชากรคือ ผู้ป่วยอายุ 25-65 ปี เข้ารับการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง แบบไม่ฉุกเฉิน และ ASA classification I-II เกณฑ์คัดออก คือ มีข้อห้ามใช้ยา Coxibs ได้แก่ โรคไต โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคหัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ มีปัญหาเกี่ยวกับแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม Coxibs ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม จะได้รับการอธิบายถึงวิธีการให้คะแนนความปวดในช่วงก่อนผ่าตัด (numerical rating scales: NRS) เป็น 0 ถึง 10 คะแนน โดย 0 หมายถึง ไม่มีความเจ็บปวดเลย 10 หมายถึง มีความเจ็บปวดมากที่สุด

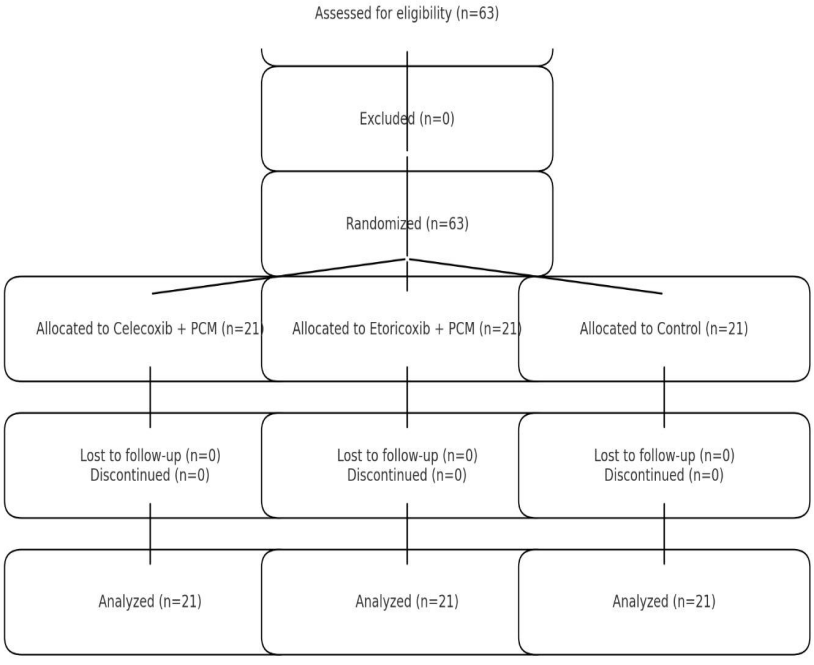


Figure 1 CONSORT diagram

ผู้ป่วยได้รับการนำสลบด้วย propofol 2 มก/กก ร่วมกับ morphine 0.15 มก/กก และใส่ท่อหายใจด้วย cisatracurium 0.2 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ รักษาระดับการสลบต่อด้วย N_2O:O_2 = 1:1 และ sevoflurane 1-2% ให้ cisatracurium ครั้งละ 2 มก ทุก 40 นาที และเติม morphine ครั้งละ 3-5 มก ทุก 30-40 นาที เมื่อการผ่าตัดเสร็จให้ยาต้านฤทธิ์ยาคลายกล้ามเนื้อ เป็น prostigmine ขนาด 0.05 มก/กก ร่วมกับ atropine ขนาด 0.02 มก/กก บันทึกข้อมูลทั่วไป ระยะเวลาที่ผ่าตัด และปริมาณ morphine ทั้งหมดที่ใช้ในช่วงระหว่างผ่าตัดที่ห้องพักฟื้น ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน NRS เมื่อตื่นดี ถ้า NRS มากกว่า 3 คะแนน จะให้ morphine 3 มก และประเมินซ้ำทุก 15 นาที ที่หอผู้ป่วยจะบันทึกปริมาณยา morphine ที่ผู้ป่วยจะได้รับครั้งละ 3 มก เมื่อ NRS มากกว่า 3 คะแนน และให้ซ้ำได้ทุก 3 ชม และรวมปริมาณทั้งหมดใน 24 ชม มีการบันทึก NRS ที่ 1, 4, 8 และ 24 ชม หลังผ่าตัด ทั้งขณะพักและขณะขยับตัว รวมถึงผลข้างเคียงของยาระงับปวด (คลื่นไส้/อาเจียน มึนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม ผื่นคันและมีการใช้ยาแก้อาเจียน) sedation scores (0-3 คะแนน โดย 0 = ตื่นรู้สึกตัวดี 1 = ง่วงเล็กน้อย 2 = ง่วงซึม 3 = หลับตลอดเวลา) ที่หอผู้ป่วย (4 ชม หลังผ่าตัด) มีการประเมินความพึงพอใจต่อภาพรวมการให้ยาแก้ปวดที่ 24 ชม หลังผ่าตัด (ควรปรับปรุง พอใช้ได้ ดี ดีมาก และยอดเยี่ยม)

ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ อ้างอิงจากการศึกษาแบบสุ่มโดย Chau-in และคณะ[12] ซึ่งศึกษาผลของการให้ยา etoricoxib ขนาดเดียวก่อนผ่าตัดต่อการใช้มอร์ฟีนหลังผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา etoricoxib ใช้มอร์ฟีนเฉลี่ยภายใน 24 ชม หลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 10.2 มก โดยมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานประมาณ 10.5 มกเมื่อคำนวณโดยใช้ค่าความแตกต่างที่ต้องการตรวจพบ (Δ = 10.2) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD = 10.5) ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 และพลังการทดสอบที่80%พบว่าจำเป็นต้องมีจำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 17 คน ต่อกลุ่ม เพื่อให้สามารถตรวจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เพื่อลดความเสี่ยงจากการสูญหายของข้อมูล และเพื่อให้สามารถเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้ครบถ้วนทั้ง 3 กลุ่ม ในการศึกษานี้ จึงกำหนดให้มีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจำนวน 21 คน รวมทั้งหมด 63 คน

การวิเคราะห์สถิติพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลปริมาณ morphine ที่ใช้ระหว่างการผ่าตัดในห้องพักฟื้น ที่หอผู้ป่วยใน 24 ชม และคะแนน NRS ในแต่ละช่วงเวลาหลังผ่าตัด วิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ ANOVA Kruskal-Wallis หรือ Chi-square test ตามลักษณะข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่ม และแสดงผลด้วยกราฟ boxplot พร้อมรายงานค่าเฉลี่ยของ pain scores และการใช้ morphine แยกตามกลุ่มการรักษา

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด 63 คน อยู่ในกลุ่ม celecoxib ร่วมกับ paracetamol 21 คน กลุ่ม etoricoxib ร่วมกับ paracetamol 21 คน และกลุ่มควบคุม 21 คน ทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย และระยะเวลาการผ่าตัด ดังตารางที่ 1

จากการศึกษาพบว่า ปริมาณ morphine ที่ให้ระหว่างการผ่าตัด ในห้องพักฟื้น พบว่าทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ในหอผู้ป่วยหลังผ่าตัด 24 ชม พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม (P = 0.015) โดยกลุ่มควบคุมใช้ morphine สูงที่สุด 6.7 มก ตามด้วยกลุ่ม celecoxib ร่วมกับ paracetamol 4.9 มก และ กลุ่ม etoricoxib ร่วมกับ paracetamol ใช้ต่ำสุด 3.4 มก ดังตารางที่ 2

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายคู่ (post-hoc comparison) โดยใช้วิธี Tukey HSD test เพื่อวิเคราะห์

ตารางที่ 1 Baseline characteristics

	Celecoxib and Paracetamol	Etoricoxib and Paracetamol	Control	*P*-value
Age (yr)	47.4 ± 8.5	44.9 ± 6.7	46.2 ± 6.8	0.555
Body weight (kg)	62.1 ± 9.4	63.7 ± 10.6	64.0 ± 10.8	0.808
Height (cm)	156.6 ± 5.3	157.4 ± 5.1	157.5 ± 6.3	0.848
Body mass index (kg/m^2)	25.4 ± 3.6	25.9 ± 5.1	25.7 ± 3.9	0.929
Duration of surgery (min)	136.2 ± 39.8	125.2 ± 24.9	141.2 ± 38.3	0.325

Data is presented as mean ± SD. *P*-values were calculated using one-way ANOVA.

ตารางที่ 2 Morphine consumption during surgery, in recovery room, and at ward within 24 hours, postoperatively

Morphine consumption (mg)	Celecoxib and Paracetamol	Etoricoxib and Paracetamol	Control	*P*-value
Intraoperative				0.354
Mean ± SD	16.6 ± 3.4	16.1 ± 4.0	17.6 ± 2.9	
95% CI (IQR)	(15.1-18.0)	(14.4-17.8)	(16.4-18.9)	
Recovery room				0.922
Mean ± SD	2.4 ± 2.7	2.8 ± 3.0	2.5 ± 3.0	
95% CI (IQR)	(1.3-3.6)	(1.5-4.0)	(1.2–3.8)	
At ward (within 24 h)				0.016*
Mean ± SD	4.9 ± 4.7	3.4 ± 2.9	6.7 ± 2.8	
95% CI (IQR)	(2.9-6.9)	(2.2-4.7)	(5.5-7.9)	

P-values were calculated using one-way ANOVA. *P < 0.05 was considered statistically significant.

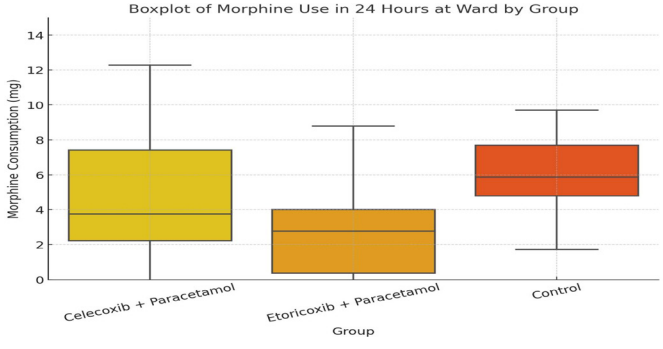
ความแตกต่างระหว่างกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับ etoricoxib ร่วมกับ paracetamol มีการใช้ morphine ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference -3.3, 95% CI -5.9 ถึง -0.6, *P* = 0.012) ดังตารางที่ 3

จากแผนภาพที่ 2 ผลการวิเคราะห์พบว่าทั้งกลุ่ม celecoxib และ etoricoxib มีค่ามัธยฐานของการใช้ Morphine ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน สำหรับผลการวิเคราะห์เรื่องคะแนนความปวดขณะพักและขณะขยับตัวที่ช่วงเวลาต่างๆ หลังผ่าตัดพบว่า คะแนนความปวดที่ช่วงเวลาต่างๆ ระหว่าง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4 และแผนภาพที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 Post-hoc comparison for morphine consumption within 24 hours postoperatively

	Mean difference (mg)	95% CI	*P*-value
Celecoxib and Paracetamol vs Control	+1.9	-0.8 to 4.5	0.220
Etoricoxib and Paracetamol vs Control	-3.3	-5.9 to -0.6	0.012*
Celecoxib and Paracetamol vs Etoricoxib and Paracetamol	-1.4	-4.1 to 1.2	0.404

Post-hoc analysis was conducted using the Tukey Honestly Significant Difference (HSD) test.
* *P* < 0.05 was considered statistically significant.

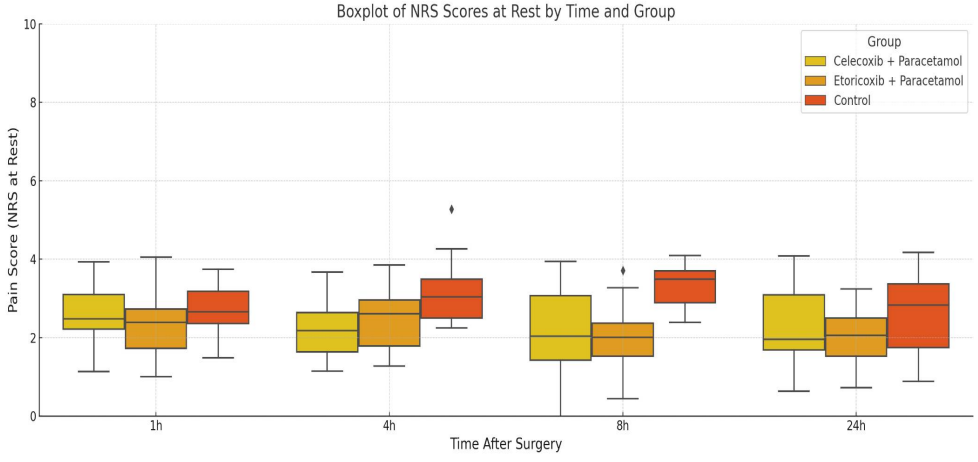


แผนภาพที่ 2 Boxplot comparing amount of morphine used at ward within 24 h after surgery

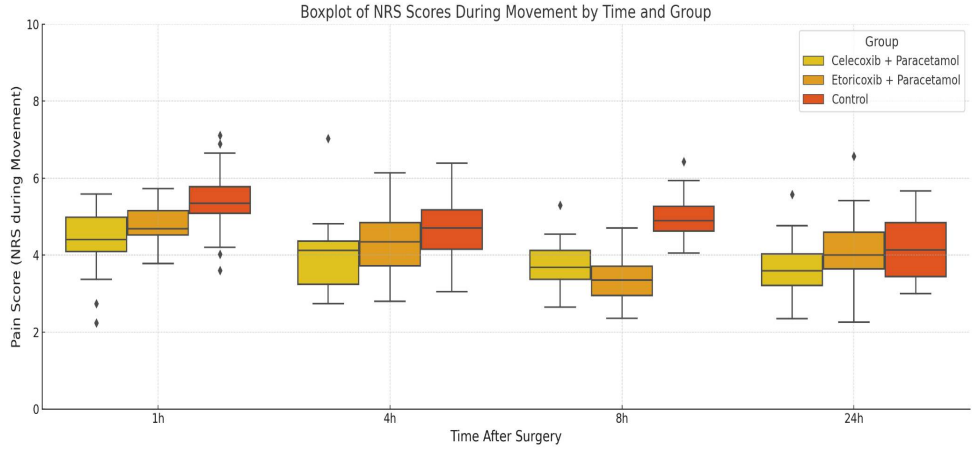
Table 4 Postoperative pain scores (NRS) at different time points

	Celecoxib and Paracetamol	Etoricoxib and Paracetamol	Control	*P*-value
Pain at rest-1 h	2.7 ± 2.1	2.6 ± 2.3	2.9 ± 2.3	0.867
Pain on movement-1 h	4.3 ± 2.5	4.9 ± 3.0	5.1 ± 2.8	0.698
Pain at rest-4 h	2.4 ± 2.2	2.3 ± 2.0	3.1 ± 2.1	0.331
Pain on movement-4 h	3.9 ± 2.4	4.3 ± 2.3	4.7 ± 2.4	0.595
Pain at rest-8 h	2.2 ± 1.4	2.0 ± 1.1	3.1 ± 1.7	0.136
Pain on movement-8 h	3.6 ± 1.7	3.5 ± 1.7	4.7 ± 1.8	0.080
Pain at rest-24 h	2.3 ± 1.2	2.0 ± 0.9	2.5 ± 1.7	0.813
Pain on movement-24 h	4.0 ± 1.6	4.1 ± 1.7	4.1 ± 2.0	0.930

Data is presented as mean ± SD. *P*-values were calculated using the Kruskal-Wallis test.



แผนภาพที่ 3 Boxplot showing pain scores at rest at 1, 4, 8 and 24 h after surgery



แผนภาพที่ 4 Boxplot showing pain scores during movement at 1, 4, 8 and 24 h after surgery

ผลข้างเคียงของการให้ยา morphine พบว่ามีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 9.5-14.3 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งใน 3 กลุ่ม สำหรับอาการข้างเคียงอื่นๆ เช่น มึนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงซึม ผื่นคัน พบได้น้อย การประเมินความพึงพอใจต่อภาพรวมการให้ยาแก้ปวดที่ 24 ชม หลังผ่าตัด พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.04) โดยกลุ่มที่ได้รับ etoricoxib ร่วมกับ paracetamol มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ให้คะแนนความพึงพอใจระดับยอดเยี่ยมมากที่สุด (ร้อยละ 23.8) ดังตารางที่ 5

วิจารณ์

การให้ยาแก้ปวดในรูปแบบ preemptive analgesia หรือการให้ยาแก้ปวดก่อนการผ่าตัด มีจุดมุ่งหมายเพื่อลด central sensitization และลดความรุนแรงของอาการปวดภายหลังผ่าตัด[4] โดยการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ยา celecoxib หรือ etoricoxib ร่วมกับ paracetamol ก่อนการผ่าตัด พบว่า กลุ่มที่ได้รับ celecoxib ร่วมกับ paracetamol และ etoricoxib ร่วมกับ paracetamol มีการใช้ปริมาณ morphine ที่หอผู้ป่วยภายใน 24 ชม แรก แตกต่างจาก

Table 5 Patient satisfaction

	Celecoxib and Paracetamol (%)	Etoricoxib and Paracetamol (%)	Control (%)
Needs Improvement	0	0	0
Fair	0	0	0
Good	23.8	9.5	33.3
Very Good	76.2	66.7	61.9
Excellent	0	23.8	4.8

กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะกลุ่ม etoricoxib ร่วมกับ paracetamol ที่ใช้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมเกือบร้อยละ 50 ซึ่งแสดงถึงผลของ preemptive analgesia ในการลดความจำเป็นของ opioid ตามแนวคิดของ Kehlet และ Dahl[4] ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ post-hoc comparison แบบ Tukey HSD test พบว่าเฉพาะกลุ่มที่ได้รับ etoricoxib ร่วมกับ paracetamol เท่านั้นที่มีการใช้ morphine ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนผลต่อระดับความปวด (NRS) ค่า pain scores ในช่วงเวลา 1, 4, 8 และ 24 ชม หลังผ่าตัดพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นผลจากลักษณะของการใช้ยาแก้ปวดแบบ preemptive ที่มีผลต่อ การลดการใช้ opioid มากกว่าผลโดยตรงต่อระดับความปวดที่ผู้ป่วยรายงานในช่วงเวลาเหล่านี้ และอาจสะท้อนว่า ตัวชี้วัดด้าน pain score เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ควรพิจารณาร่วมกับปริมาณ opioid ที่ใช้และระดับความพึงพอใจของผู้ป่วย[4,10] การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า etoricoxib ขนาด 90 มก ร่วมกับ paracetamol 500 มก มีประสิทธิภาพมากกว่า celecoxib ขนาด 400 มก ร่วมกับ paracetamol 500 มก โดยประเมินจากความต้องการปริมาณ morphine ที่ใช้ในหอผู้ป่วยใน 24 ชม โดยกลุ่ม etoricoxib มีความต้องการปริมาณ morphine น้อยกว่ากลุ่ม celecoxib และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติของ etoricoxib ที่ออกฤทธิ์เร็ว มี half-life ที่ยาวนาน บริหารยาง่าย จึงเหมาะกับ pre-op single dose[7] และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Boonriong และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ celecoxib 400 มก และ etoricoxib 120 มก ก่อนผ่าตัด ACL reconstruction พบว่า etoricoxib ให้ผลลดปวดได้เด่นกว่า celecoxib[13] สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ รวมถึงการมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ให้คะแนนความพึงพอใจระดับยอดเยี่ยมมากที่สุด

การศึกษาของ Chau-in และคณะ เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ etoricoxib ขนาด 120 และ 180 มก รับประทานก่อนการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง พบว่าสามารถลดปริมาณการใช้ morphine ใน 24 ชม แรกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา[12] ซึ่งแม้ว่าในการศึกษาของ Chau-in และคณะจะไม่ได้ใช้ paracetamol ร่วมด้วย แต่ผลลัพธ์ที่ได้มีแนวโน้มในทิศทางเดียวกันกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาของ Chau-in และคณะ อยู่ที่ 120 และ 180 มก ซึ่งสูงกว่าขนาด 90 มก ที่ใช้ในการศึกษานี้ แต่อัตราการลด opioid consumption ที่ได้กลับมีแนวโน้มใกล้เคียงกัน อาจเนื่องมาจากการให้ paracetamol ร่วมด้วยก่อนผ่าตัดมีบทบาทสนับสนุนในการควบคุมอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (multimodal analgesia) และอาจช่วยลดความจำเป็นในการใช้ยา COX-2 ในขนาดสูง[5,10] การศึกษาของ Tzortzopoulou และคณะ พบว่าการให้รูปแบบ paracetamol ชนิด intravenous single dose ก็สามารถลดปวดและลด opioid

consumption ได้ดีและมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกันกับชนิดรับประทาน ส่วนการศึกษาของ Remy และคณะ พบว่าการใช้ paracetamol ให้ก่อนผ่าตัด ช่วยลด morphine consumption และความปวดได้หลังการผ่าตัดแบบ major[11,14]

ในการศึกษาของ Arponrat และคณะ พบว่าการให้ยา parecoxib ซึ่งเป็นยากลุ่ม COX-2 inhibitors ให้ทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้องสามารถลดคะแนนความปวด และการใช้ meperidine ใน 24 ชม แรกหลังผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผลข้างเคียงต่ำ[15] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yang และคณะ[16] แสดงให้เห็นว่า COX-2 inhibitors ทั้งในรูปแบบฉีดและรับประทานมีประสิทธิภาพในการลดความปวดหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามการให้ยาแบบรับประทาน เช่น celecoxib และ etoricoxib อาจมีความสะดวกมากกว่าในบางบริบทของการรักษา เช่น การให้ในรูปแบบ premedication รวมถึงค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยไม่ต้องจ่ายเพิ่มเติมทำให้คุ้มค่าในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Kehlet และ Dahl ชี้ให้เห็นว่า pain relief ที่ดีนั้นไม่ควรพิจารณาเฉพาะ pain score หรือ opioid usage เท่านั้น แต่ควรประเมิน functional recovery และคุณภาพชีวิตร่วมด้วย[4]

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ participant blinding การให้ rescue pain โดยวิธีการขอ morphine จากพยาบาล ซึ่งอาจมีการล่าช้าในการบริหารยา เมื่อเทียบกับการใช้ morphine PCA นอกจากนี้การศึกษานี้เน้นวัดคะแนนความปวดกับการใช้ morphine หลังผ่าตัด 24 ชม เป็นหลัก แต่ไม่ได้ดูผลด้านอื่นๆ ของการฟื้นตัว เช่น ความสามารถในการลุกเดิน การกลับไปทำกิจวัตรประจำวัน หรือคุณภาพชีวิตโดยรวม ซึ่งควรศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

สรุป

การให้ etoricoxib 90 มก ร่วมกับ paracetamol 500 มก รับประทานก่อนผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณ morphine ที่ใช้ใน 24 ชม หลังผ่าตัดได้และอาจมีส่วนช่วยจัดการอาการปวดได้ดีหลังผ่าตัด ทั้งยังมีส่วนต่อความพึงพอใจของผู้ป่วยและลดผลข้างเคียงของการใช้ opioid

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเป็นอย่างสูงสำหรับหน่วยงานวิสัญญีและหอผู้ป่วยนรีเวช โรงพยาบาลพัทลุง ที่ให้การสนับสนุนและร่วมมือในการเก็บข้อมูลวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg. 2003;97:534-40.
2. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. Pain Med. 2010;11:1859-71.
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline. J Pain. 2016;17:131-57.
4. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg. 1993;77:1048-56.
5. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:588-93.
6. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2000;38:225-42.
7. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX_2 inhibitor. Expert Opin Pharmacother. 2003;4:265-84.
8. Stephan AS. The role of COX-2 inhibitors in the treatment of postoperative pain. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(Suppl):S82-6.
9. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role

of timing of analgesia. Anesthesiology. 2002;96: 725-41.
10. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 2010;110:1170-9.
11. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:562-5.
12. Chau-in W, Thienthong S, Pulnitiporn A, Tantanatewin W, Prasertcharoensuk W, Sriraj W. Prevention of postoperative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib. J Med Assoc Thai. 2008;91:68-73.
13. Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Nimmaanrat S. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:246.
14. 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;2016:CD007126.
15. Arponrat P, Kongdan Y, Luecha A. Effect of preoperative parecoxib on postoperative pain in major gynecologic surgery: a randomized double-blind controlled trial. J Med Assoc Thai. 2015;98:790-6.
16. Yang S, Xiao W, Wang S, et al. Parecoxib shortens the duration of acute postoperative pain after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. Front Pharmacol. 2019;10:689.