Efficacy of perioperative administration of duloxetine for prevention of post-mastectomy pain syndrome

Aunthika Mantay*, Koravee Pasutharnchat, Sutthinee Pukwilai***

* Department of Anesthesiology, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan 60000, Thailand

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

Abstract

Background: Post-mastectomy pain syndrome (PMPS) is a neuropathic pain syndrome following breast surgery. It can produce severe pain and limit daily activities, resulting impairment of quality of life. Peri-operative analgesia has been shown to be efficacious in reducing post-operative pain, and may be effective in reducing the incidence of certain type of neuropathic pain. Duloxetine, a selective serotonin and nor-epinephrine reuptake inhibitor (SNRI), has demonstrated efficacy in several chronic pain conditions such as painful diabetic neuropathy, chronic low back pain and fibromyalgia. ***Objectives:*** The objective of this study was to evaluate the efficacy of duloxetine for prevention of PMPS and its side effects in post-mastectomy patients. ***Methods:*** Fifty patients scheduled for modified radical mastectomy (MRM) were randomized to receive either 60 mg of duloxetine or placebo on the night before surgery then continued every morning for 7 days postoperatively. Pain was assessed at 24 hr, 48 hr, day thirtieth (D30) and day ninetieth (D90) after surgery by 11- points numeric rating scale (NRS). Additionally, side effects of duloxetine were recorded at day seventh after the operation. ***Results:*** Compared with placebo group, duloxetine group reported no significant difference in incidence of PMPS on D90 (28%vs 40%, $p = 0.37$). However, dizziness and dry mouth were common side effects with significant higher rate in duloxetine group ($p < 0.0001$ and $p < 0.004$ respectively) ***Conclusion:*** Perioperative administration of duloxetine had no effect to prevent PMPS at three months after operation.

Keywords: *duloxetine, prevention, post-mastectomy pain syndrome*

Correspondence to: Koravee Pasutharnchat
E-Mail: kpasuth@yahoo.com

Thai J Anesthesiol. 2016;42(4):279-90.

_17-0153(279-290)7 P2.indd 279 3/2/60 BE 3:16 PM

ประสิทธิภาพของยา duloxetine ในการป้องกันการเกิดความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม

อันทิกา มั่นต่าย*, กรวีร์ พสุธารชาติ, สุทธินี พัควิลัย***

* กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์ 60000 ประเทศไทย

** ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมเป็นความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่มักเกิดภายหลังการผ่าตัดเต้านม ความปวดนี้มักรุนแรงและมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง มีการศึกษาให้ยาปวดระงับต่างๆ แก่ผู้ป่วยในช่วงการผ่าตัดเพื่อลดปวด และหวังว่าจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดได้ ยา duloxetine เป็นยาต้านการซึมเศร้าที่ใช้ในการบรรเทาปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทแบบเรื้อรังได้ เช่น ความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่เกิดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ภาวะปวดหลังเรื้อรัง และภาวะไฟโบรมัยอัลเจีย ***วัตถุประสงค์:*** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา duloxetine ในการป้องกันภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคมะเร็งเต้านม รวมทั้งศึกษาอาการข้างเคียงจากยา ***วิธีการศึกษา:*** เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยการสุ่ม ผู้ป่วยหญิงที่มาทำผ่าตัดเต้านมเนื่องจากโรคมะเร็งเต้านม 50 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา duloxetine 60 มิลลิกรัม รับประทานคืนก่อนผ่าตัดและต่อเนื่องอีก 7 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก รับประทานแบบเดียวกัน จากนั้นมีการประเมินความปวดที่ 24 ชั่วโมง ที่ 48 ชั่วโมง ที่ 30 วัน และที่ 90 วันหลังการผ่าตัด ด้วยการใช้ numeric rating scale นอกจากนี้ มีการประเมินอาการข้างเคียงของยา duloxetine ที่วันที่ 7 หลังการผ่าตัด ***ผลการศึกษา:*** อุบัติการณ์ความปวดปานกลางถึงรุนแรงวันที่ 90 หลังผ่าตัด ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 28 และร้อยละ 40 ตามลำดับ, $p = 0.37$) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ duloxetine มีอาการเวียนศีรษะและปากแห้งมากกว่ากลุ่มควบคุม ($p < 0.001$ และ $p < 0.004$ ตามลำดับ) ***สรุป:*** การใช้ duloxetine 60 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานคืนก่อนผ่าตัดและต่อเนื่องหลังผ่าตัด 7 วัน ไม่ลดอุบัติการณ์ของความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม

คำสำคัญ: *duloxetine, การป้องกัน, ความปวดเรื้อรังหลังผ่าตัดเต้านม*

_17-0153(279-290)7 P2.indd 280 3/2/60 BE 3:16 PM

บทนำ

การเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด (chronic postsurgical pain syndrome: CPSP) พบได้ในการผ่าตัดหลายชนิด แต่ละการผ่าตัดมีอุบัติการณ์ที่แตกต่างกัน เช่น การตัดแขน/ขา (amputation) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 30-85 การผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจ (coronary bypass) ร้อยละ 30-50 และการผ่าตัดไส้เลื่อน ร้อยละ 5-6[3] เป็นต้น[1,2] เมื่อภาวะนี้เกิดขึ้น จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการดำเนินชีวิต สมรรถภาพในการทำงานลดลง ส่งผลต่อสภาวะจิตใจ สุดท้ายคุณภาพชีวิตลดลง[3]

ในผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม หลังการผ่าตัดเต้านมมักเกิดภาวะความปวดเรื้อรังได้บ่อย อุบัติการณ์แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา โดยมีอุบัติการณ์ผันแปรระหว่าง ร้อยละ 11-57 และมีอุบัติการณ์ของความปวดรุนแรงที่ร้อยละ 5-10[1] ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการให้คำนิยามความหมายและการให้ระดับคะแนนความปวด ความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม (post-mastectomy pain syndrome: PMPS) เป็นภาวะความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) ที่เกิดขึ้นบริเวณหน้าอกด้านหน้า รักแร้ และต้นแขน ภาวะความปวดจะคงอยู่นานเกิน 2 เดือนหลังการผ่าตัด และระดับความปวดจะอยู่ในขั้นปานกลางถึงรุนแรง ความปวดนี้จะมีอิทธิพลมากรบกวนการนอนหลับและการทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ทันท่วงทีหรือดีพอ จะส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวแขนข้างที่ปวดได้ เกิดภาวะบวมน้ำเหลือง (lymphedema) ข้อไหล่ติด หรือบางครั้งเกิดเป็นความปวดที่เรียกว่า complex regional pain syndrome (CRPS) ขึ้นได้[4]

ดังนั้นการป้องกันและการรักษาภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมจึงเป็นสิ่งที่ควรตระหนักและให้ความสำคัญ การรักษาเริ่มต้นยังคงต้องอาศัยการรักษาด้วยยาเป็นหลัก และเนื่องจากการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมเป็นความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท การตอบสนองต่อยา วิธีการอื่นๆ เช่น paravertebral blockade ใน mastectomy หรือการใช้ยาชาเฉพาะที่ด้วยวิธีต่างๆ ยังไม่พบว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมได้[1]

กลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น (opioids) และกลุ่มยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) มักจะได้ผลไม่ดี จากการศึกษาก่อนหน้านี้มี การให้ยาต้านภาวะซึมเศร้า (tricyclic antidepressants; TCAs) ถือเป็นยากลุ่มแรกที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เลือกใช้รักษาผู้ป่วยที่มีความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท มีการศึกษาการใช้ยา amitriptyline พบว่ามีประสิทธิภาพในการช่วยลดความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมได้ดี แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถใช้ยาได้อย่างต่อเนื่องเพราะยามีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก[5,6]

นอกจากยากลุ่ม TCAs แล้วยังมีการศึกษาการยากลุ่ม serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) ซึ่งเป็นยาที่ไม่มีผลข้างเคียงในด้าน antihistaminergic, anticholinergic หรือ alpha adrenergic effect เหมือนที่พบในยากลุ่ม TCAs และมีประสิทธิภาพลดความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้[7,8] ยา venlafaxine มีประโยชน์ช่วยลดความปวดในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทหลังการผ่าตัดเต้านมได้ดีกว่ายาหลอก โดยที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงและอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงไม่ได้แตกต่างจากยาหลอก[9,10]

นอกจากการให้ความสำคัญของการเริ่มรักษาภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมให้ทันท่วงทีแล้ว การป้องกันการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมก็มีบทบาทสำคัญมากด้วย มีการศึกษาที่พบว่าการให้ยาระงับปวดแบบ preventive

_17-0153(279-290)7 P2.indd 281 3/2/60 BE 3:16 PM

analgesia จะช่วยลดอุบัติการณ์ภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมลงได้เช่นกัน[11,12]

ยา duloxetine เป็นยาในกลุ่ม SNRI เช่นเดียวกับยา venlafaxine และจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ายา duloxetine มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะความปวดเรื้อรังแบบปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทในหลายกรณี[13-15] เช่น ภาวะความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathic pain) ปวดหลังเรื้อรัง (chronic low back pain)[16] และความปวดไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia)[17,18] duloxetine ออกฤทธิ์ยับยั้งความปวดโดยกลไกเพิ่มการทำงานของระบบการยับยั้งความปวดในก้านสมองและไขสันหลัง

แม้ว่า duloxetine จะเป็นยาที่ระงับปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้ผลดี แต่ยังไม่มีข้อมูลว่า duloxetine สามารถป้องกันภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมได้หรือไม่ ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาผลของยา duloxetine ในการช่วยป้องกันการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม โดยให้ยาแบบ preventive analgesia ในกลุ่มผู้ป่วยที่มาผ่าตัดมะเร็งเต้านม

วิธีการศึกษา

หลังจากได้รับการอนุมัติให้ทำการวิจัยในผู้ป่วยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในผู้ป่วยโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์แล้ว งานวิจัยเริ่มต้นตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2557 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2558 เกณฑ์คัดผู้เข้าร่วมวิจัยคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเต้านมและนัดมาผ่าตัดเต้านมแบบ modified radical mastectomy ภายใต้การระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกายในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ผู้ป่วยอายุระหว่าง 18-80 ปี จัดอยู่ใน ASA physical status class I-III ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติได้รับยาต้านภาวะซึมเศร้า (antidepressants) ยากันชัก (anticonvulsants) ยาแก้ปวดกลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่น (opioids) และกลุ่มยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) การผ่าตัดครั้งนี้ไม่ใช่การผ่าตัดซ้ำ ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม opioids และ duloxetine ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา duloxetine และไม่ใช่ผู้ป่วยตั้งครรภ์

แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม โดยใช้ computer -generated table ดังนี้

1. กลุ่ม duloxetine (duloxetine group) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา duloxetine 60 มิลลิกรัม (Cymbalta® 30 mg/cap, Lilly) 2 เม็ดรับประทานคืนก่อนผ่าตัดและให้ต่อเนื่องหลังอาหารเช้าทุกวันหลังผ่าตัดเป็นเวลา 7 วัน

2. กลุ่มยาหลอก (control group) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีลักษณะภายนอกเหมือนยาที่ศึกษา ให้รับประทานคืนก่อนผ่าตัดและให้ต่อเนื่องหลังอาหารเช้าทุกวันหลังผ่าตัดเป็นเวลา 7 วัน เช่นเดียวกัน

ในการวิจัย ศัลยแพทย์ผู้ทำผ่าตัด วิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาลประจำห้องพักฟื้น และพยาบาลผู้ประเมินความปวดจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (general anesthesia) ด้วยยานำสลบทางหลอดเลือดดำด้วย propofol หรือ thiopental และใส่ท่อช่วยหายใจด้วยการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ หลังจากนั้นจะคงการสลบต่อด้วยยาสลบชนิดสูดดม; sevoflurane, desflurane หรือ isoflurane ร่วมกับไนตรัสออกไซด์ในออกซิเจน (N_2O:O_2 สัดส่วนร้อยละ 70:30 หรือ 50:50) ให้ยาคลายกล้ามเนื้อต่อ และให้ยากลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่นเป็นยาลดปวด ได้แก่ morphine หรือ fentanyl ในระหว่างการผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนทันทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจเสร็จ และต่อเนื่องทุก 8 ชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

_17-0153(279-290)7 P2.indd 282 3/2/60 BE 3:16 PM

หลังผ่าตัดเสร็จ หลังจากเสร็จการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายได้รับการถอดท่อหายใจ และส่งไปยังห้องพักฟื้นเพื่อประเมินความปวด และดูแลภาวะแทรกซ้อนหลังการระงับความรู้สึก

หลังการประเมินที่ห้องพักฟื้น ผู้ป่วยถูกส่งตัวกลับไปยังหอผู้ป่วย และได้รับการประเมินเรื่องความปวดต่อเนื่อง และได้รับการรักษาดังนี้คือ ยา ondansetron 4 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ยา มอร์ฟีน 3 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 ชั่วโมง เฉพาะเวลาปวดมาก และยา paracetamol 325 มิลลิกรัมผสมกับ tramadol 37.5 มิลลิกรัม (Ultracet®, Janssen) 1 เม็ด รับประทานทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน

การประเมินความปวด ประเมินโดยใช้ numeric rating scale (NRS) ตั้งแต่ 0 คะแนน คือไม่มีความปวดเลย ถึง 10 คะแนนคือมีความปวดรุนแรงมากที่สุด ประเมินโดยพยาบาลที่ได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับการประเมินความปวดที่ห้องพักฟื้นและหอผู้ป่วย ด้วยการสอบถามผู้ป่วยโดยตรงในขณะผู้ป่วยอยู่ในห้องพักฟื้น 24 ชั่วโมง 48 ชั่วโมง วันที่ 30 และ 90 หลังการผ่าตัด การประเมินเป็นความปวดโดยรวม สำหรับวันที่ 30 และ 90 หลังการผ่าตัด ประเมินโดยพยาบาลหน่วยระงับปวดคนเดียว โดยวิธีโทรศัพท์สอบถาม ถ้าผู้ป่วยมีความปวดจะถามถึงลักษณะความปวดว่าเป็นลักษณะใด ในกรณีที่ไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยในวันที่กำหนด จะโทรศัพท์สอบถามย้อนหลังทันทีในวันถัดมา

นอกจากนี้ยังมีการบันทึก ผลข้างเคียงของยาโดยการโทรศัพท์สอบถามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังการผ่าตัดว่าเกิดผลข้างเคียงใดบ้าง

การคำนวณขนาดผู้เข้าร่วมวิจัยได้มาจากการคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษานำร่องจำนวน 20 ราย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ duloxetine มีโอกาสเกิดความปวดใน 90 วัน น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ duloxetine อยู่ร้อยละ 40 เมื่อพิจารณาเพิ่มจำนวนเพื่อชดเชยการขาดหายระหว่างการวิจัยอีกร้อยละ 20 แล้ว ปรากฏว่าขนาดตัวอย่างที่เพียงพอสำหรับการศึกษานี้ คือ กลุ่มละ 25 ราย โดยให้ type I error เป็น 0.05 ให้อำนาจการทดสอบเป็นร้อยละ 80

การวิเคราะห์ทางสถิติ ผู้วิจัยใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS V.18 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด ข้อมูลแบบต่อเนื่อง จะถูกทดสอบความเป็นโค้งปกติของการกระจายโดย Shapiro-Wilk test เมื่อมีลักษณะเป็นโค้งปกติจะทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย independent t-test แต่เมื่อไม่เป็นโค้งปกติจะทดสอบด้วย Mann-Whitney test ส่วนข้อมูลแบบ categorical จะทดสอบโดย chi-square test ส่วนคะแนนความปวด NRS ซึ่งเป็นข้อมูลวัดซ้ำจะทดสอบโดย repeated measures ANOVA จากนั้นทดสอบความแตกต่างในแต่ละช่วงเวลาด้วย Mann-Whitney test ค่า p น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย 50 ราย ได้รับการเก็บข้อมูลจบครบในวันที่ 90 หลังผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ติดตามข้อมูลไม่ได้ โดยมีผู้ป่วยกลุ่มละ 25 ราย นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างในเรื่อง อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และระยะเวลาการผ่าตัด (ตารางที่ 1)

_17-0153(279-290)7 P2.indd 283 3/2/60 BE 3:16 PM

Table 1. Patient and surgery characteristics

	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
Age (yrs)	55.6±8.31	56±12.64	0.895
Weight (kg)	60.2±10.45	61.4±13.85	0.731
Height (cm)	155.12±6.15	155±6.66	0.948
BMI ($kg*m^{-2}$)	25.08±4.57	25.58±5.65	0.732
ASA physical status class, n (%)			
I	7 (28%)	8 (32%)	
II	18 (72%)	16 (64%)	
III	–	1 (4%)	
Operation time (min), median (min–max)	90 (75–110)	80 (75–110)	0.637

Data are mean±SD unless otherwise specified; BMI: body mass index; ASA: American society of anesthesiologist

คะแนนความปวดที่เวลา 24 ชั่วโมง ที่ 30 และที่ 90 วันหลังการผ่าตัด ไม่มีความแตกต่าง แต่พบความแตกต่างของคะแนนความปวดที่เวลา 48 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเมื่อพิจารณาลักษณะและคะแนนความปวดของแต่ละกลุ่มแล้วไม่มีความแตกต่างทางคลินิก (ตารางที่ 2 และ 3)

Table 2. Pain severity and characters

	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
NRS, median (min–max)			
Pain score, median (min-max)			
PACU	3 (3–7)	5 (3–7)	0.487
24 hr	3 (3–5)	4 (2–5)	0.546
48 hr	3 (1–5)	2 (1–5)	0.047*
Day 30	2 (1–2)	1 (1–2)	0.259
Day 90	1(0–6)	1 (0–6)	0.754
Throbbing			
Day 30	5 (20%)	6 (24%)	0.733
Day 90	3 (12%)	4 (16%)	>0.999
Aching			
Day 30	13 (52%)	14 (56%)	0.777
Day 90	10 (40%)	12 (48%)	0.569
Tender			
Day 30	12 (48%)	10 (40%)	0.569
Day 90	10 (40%)	8 (32%)	0.556

_17-0153(279-290)7 P2.indd 284 3/2/60 BE 3:16 PM

Table 2. (cont.)

	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
Burning			
Day 30	–	–	–
Day 90	–	–	–
Numbness			
Day 30	3 (12%)	2 (8%)	>0.999
Day 90	3 (12%)	2 (8%)	>0.999

Data are n (%) unless otherwise specified; p<0.05; NRS: numeric rating score; PACU: postanesthetic care unit*

Table 3. Number of patients having intensity of pain at various postoperative times

Severity of pain	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
PACU			0.376
No pain (0)	–	–	
Mild (1–3)	13 (52%)	9 (36%)	
Moderate (4–6)	8 (32%)	12 (48%)	
Severe (7–10)	4 (16%)	4 (16%)	
24 hr			0.156
No pain (0)	–	–	
Mild (1–3)	17 (68%)	12 (48%)	
Moderate (4–6)	8 (32%)	13 (52%)	
Severe (7–10)	–	–	
48 hr			0.162
No pain (0)	–	–	
Mild (1–3)	24 (96%)	21 (84%)	
Moderate (4–6)	1 (4%)	4 (16%)	
Severe (7–10)	–	–	
Day 30			>0.999
No pain (0)	–	–	
Mild (1–3)	25 (100%)	25 (100%)	
Moderate (4–6)	–	–	
Severe (7–10)	–	–	
Day 90			0.642
No pain (0)	10 (40%)	10 (40%)	
Mild (1–3)	5 (20%)	8 (32%)	
Moderate (4–6)	10 (40%)	7 (28%)	
Severe (7–10)	–	–	

PACU: postanesthetic care unit

_17-0153(279-290)7 P2.indd 285 3/2/60 BE 3:16 PM

ในวันที่ 30 หลังผ่าตัด ทั้งสองกลุ่มไม่มีความปวดปานกลางถึงรุนแรง นอกจากนี้อุบัติการณ์ภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมระดับปานกลางถึงรุนแรงในวันที่ 90 หลังการผ่าตัด ก็ไม่แตกต่างกัน คือ 10/25 ราย (ร้อยละ 40) และ 7/25 ราย (ร้อยละ 28) ในกลุ่มควบคุมและกลุ่ม duloxetine ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

Table 4. Numbers (percentage) of patients who had moderate-to-severe pain

	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
Moderate to severe pain			0.376
Day 30	0	0	–
Day 90	10 (40.0%)	7 (28.0%)	0.370

พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องผลข้างเคียงของยา (ตารางที่ 5)

Table 5. Side effects of the treatment

	Control group (n=25)	Duloxetine group (n=25)	P value
Nausea	16 (64%)	19 (76%)	0.355
Dizziness	14 (56%)	25 (100%)	<0.001*
Insomnia	5 (20%)	8 (32%)	0.333
Dry mouth	5 (20%)	15 (60%)	0.004*
Constipation	–	–	–

*Data are n (%) * p<0.05*

ผู้ป่วยในกลุ่ม duloxetine มีอาการมึนศีรษะ และปากแห้งมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 56 กับ 100, p<0.001 และ ร้อยละ 20 กับ 60, p<0.004 ตามลำดับ)

วิจารณ์

ภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด เช่น การผ่าตัดเต้านมในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมนั้น มีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากการบาดเจ็บบริเวณที่ผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบาดเจ็บของประสาทส่วนปลาย ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทส่วนกลาง และเปลี่ยนแปลงไปเป็นความปวดเรื้อรัง ผู้ป่วยจะมีอาการปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท และ/หรือ การรับความรู้สึกผิดปกติไป เป็นลักษณะที่เรียกว่า neuropathic pain การศึกษาโดย neuroimaging และกระบวนการเรียนรู้เกี่ยวกับความปวดแสดงให้เห็นว่า การที่ผู้ป่วยเรียนรู้ประสบการณ์ความปวดที่ต่อเนื่องอยู่นานๆ ทำให้สมองมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและหน้าที่การทำงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ sensorimotor, limbic และ frontal นอกจากนี้ยังพบว่าความเปลี่ยนแปลงในสมองดังกล่าว เกิดร่วมกับการสูญเสียอารมณ์และความรู้สึก ทำให้ภาพลักษณ์ของตัวตน การปรับตัวของสมองและการตอบสนองต่อ

_17-0153(279-290)7 P2.indd 286 3/2/60 BE 3:16 PM

การรับรู้เสียหายไป และกลายเป็นความปวดเรื้อรังไปในที่สุด[19] ดังนั้นแนวความคิดในการจัดการปัญหาความปวดนี้ จึงเป็นการกำจัดความทรงจำที่น่ารังเกียจเหล่านี้ออกไป การเสริมสร้างภาพลักษณ์ที่ดีและการทำงานของสมองของผู้ป่วยให้กลับคืนมา

ยากลุ่มต้านภาวะซึมเศร้าช่วยลดอาการปวดเส้นประสาทโดยการยับยั้งการเก็บกลับ serotonin และ noradrenaline ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีการคั่งของสารเหล่านี้ที่ synaptic cleft ในระบบ descending inhibitory pathways ของความปวดและให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดี[21] ลดอาการซึมเศร้าทำให้ผู้ป่วยอารมณ์แจ่มใส ปัจจุบันได้มีการศึกษานำยากลุ่มต้านภาวะซึมเศร้ารุ่นใหม่มารักษาภาวะความปวดเรื้อรังและความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด พบว่าลดความปวดได้ดีและลดผลข้างเคียงของยารุ่นก่อนลงได้ สำหรับยา duloxetine เป็นยาต้านภาวะซึมเศร้า กลุ่ม serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) มีการศึกษายืนยันว่าใช้รักษาภาวะความปวดเรื้อรังได้ดีในหลายภาวะ เช่น ปวดหลังเรื้อรัง ปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากโรคเบาหวานและกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia)[15,18,21] การรวบรวมการศึกษาใน Cochrane review สนับสนุนประสิทธิภาพของยา duloxetine 60 มิลลิกรัม และ 120 มิลลิกรัม ในการรักษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากโรคเบาหวานและกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia)[22]

สำหรับกรณีของภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา duloxetine แต่มีการศึกษาในยา venlafaxine ที่จัดอยู่ในกลุ่มยาเดียวกัน venlafaxine ช่วยลดอุบัติการณ์ความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมที่เวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัดได้[10,11] ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ยา duloxetine ขนาด 60 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาที่ไม่สูงเกินไปสำหรับคนไทย และเนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าขนาดยาที่น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมไม่มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดเรื้อรังแบบปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้ นอกจากนี้ ผู้ทำการวิจัยได้เทียบเคียงจากขนาดยา venlafaxine ที่มีผู้ทำการศึกษาแล้วพบว่าได้ผลในการลดปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม[8,11] ส่วนขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้มีผลข้างเคียงมากขึ้นตามมาเช่นกัน[22]

จากการวิจัยในครั้งนี้ไม่พบว่าการใช้ยา duloxetine มีผลป้องกันการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมที่เวลา 90 วันหลังผ่าตัดได้เมื่อเทียบกับยาหลอก เมื่อพิจารณาที่ลักษณะความปวดพบว่าลักษณะความปวดจะเป็นทั้งแบบปวดตื้อ ปวดทิ่มแทง และทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ความปวดในวันที่ 90 ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาไม่สูงนัก กล่าวคือ ปวดตุ้บๆ ร้อยละ 12 และ 16 ปวดทิ่มแทงร้อยละ 40 และ 48 ปวดเจ็บ ร้อยละ 40 และ 32 ไม่มีผู้ป่วยปวดแสบร้อน แต่มีอาการชาร้อยละ 12 และ 8 ตามลำดับ ความปวดดังกล่าวบางรายยังไม่อาจวินิจฉัยได้ว่าเป็นความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) ความรุนแรงของการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อเป็นหนึ่งในหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัด[1-3] อาจเป็นไปได้ว่าในการผ่าตัดของศัลยแพทย์กลุ่มนี้มีความระมัดระวังและทำให้มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อน้อย และโดยบังเอิญที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีผู้ที่ร่างกายตอบสนองต่อการบาดเจ็บของเส้นประสาทในทางรุนแรง (neuropathic-prone) นอกจากนี้ปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้หลังการผ่าตัดคือเคมีบำบัดเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งเป็นไปตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย และเคมีบำบัดก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับความปวดที่ผู้ป่วยอาจมีได้ อย่างไรก็ตามการที่พบว่า duloxetine ไม่ช่วยลด

_17-0153(279-290)7 P2.indd 287 3/2/60 BE 3:16 PM

อุบัติการณ์ดังกล่าว อาจเกิดจากข้อจำกัดในเรื่องเวลาการเก็บข้อมูลเพียง 3 เดือน แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ แต่จากการศึกษาอื่นใช้เวลาที่ 6 เดือนหลังการผ่าตัด อาจเป็นไปได้ว่าในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เมื่อเวลาผ่านไปที่ 6 เดือนหลังผ่าตัด อาจจะเห็นความแตกต่างของอุบัติการณ์ดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่มีความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมบางครั้งอาการทุเลาไปแล้วก็กลับมาปวดใหม่ได้ในหลายๆ ปีต่อมา[23] ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจด้วยว่ายาที่ใช้นี้อาจมีผลทำให้การดำเนินของความปวดสั้นลงได้หรือไม่

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีผลข้างเคียงคือ เวียนศีรษะและปากแห้ง หลังผ่าตัด 7 วันแรก มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่ได้สร้างปัญหาจนทำให้ผู้ป่วยหยุดการรับประทานยาที่ทำการศึกษาอุบัติการณ์ผลข้างเคียงที่พบอาการเวียนศีรษะและปากแห้งนี้มากกว่าที่พบในการศึกษาอื่น[21,22] เป็นไปได้ว่า ตั้งแต่หลังผ่าตัดวันแรกจนถึงวันที่เจ็ดหลังการผ่าตัด อาจมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้อง เช่น ผลจากการระงับความรู้สึก การพร่องน้ำหรือเลือด หรือผลจากยาที่ให้หลังผ่าตัดเพื่อลดอาการปวดแผลผ่าตัด ซึ่งได้แก่ยา paracetamol/tramadol (ultracet®) อาจเพิ่มอาการเวียนศีรษะและปากแห้งมากขึ้นได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้วิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาแก้ปวดในระยะหลังผ่าตัดใหม่ๆ ว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่การสอบถามคะแนนความปวด เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายที่ติดต่อไม่ได้ในวันที่กำหนดอาจเป็นการสอบถามย้อนหลังว่าผู้ป่วยมีความปวดอย่างไร และถามหลายช่วงเวลาทำให้มีปัจจัยเรื่องของเวลา ความรู้สึกของผู้ป่วย ลักษณะคำถามของผู้สอบถามแตกต่างกันไปในแต่ละครั้งของการประเมิน อย่างไรก็ตามผู้วิจัยอาศัยผู้สอบถามผู้ป่วยคนเดียวซึ่งเป็นพยาบาลของหน่วยระงับปวด ทำให้จำกัดความแปรปรวนจากผู้ประเมินหลายคนลง

สรุป

การใช้ยา duloxetine วันละ 60 มิลลิกรัม ตั้งแต่คืนก่อนผ่าตัดต่อเนื่องไปจนหลังผ่าตัด 7 วัน ไม่ช่วยป้องกันการเกิดภาวะความปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านม แม้ว่าผลการวิจัยนี้ยังไม่สามารถสรุปชัดเจนได้ว่ายา duloxetine สามารถลดอุบัติการณ์ปวดเรื้อรังหลังการผ่าตัดเต้านมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมได้ แต่จากกลไกการเกิดความปวดและกลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดของ duloxetine ทำให้ยานี้ยังเป็นที่น่าสนใจที่จะทำการศึกษาต่อไป ผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่นำมาสู่การศึกษาต่อไปในการปรับขนาดยาที่ใช้ให้สูงขึ้น เช่น 90-120 มิลลิกรัม ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาเป็นนาน 1-2 สัปดาห์ และระยะเวลาประเมิน เช่น 6 เดือนขึ้นไป เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศัลยแพทย์ วิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยศัลยกรรมหญิง และหอผู้ป่วยพิเศษ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ในความร่วมมือเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Schug SA, Pogatzki-Zahn EM. Chronic pain after surgery or injury. Pain: Clinical Updates. 2011;19(1):1-5.
2. Postoperative pain: other postoperative pain syndrome. In: Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J, editors. Acute pain management: scientific evidence, 4th ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of

_17-0153(279-290)7 P2.indd 288 3/2/60 BE 3:16 PM

Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2015. p.285-8.

3. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DL, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain. 2006;7(9):626-34.
4. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. Cancer. 1998;83(7):1362-8.
5. Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. Pain. 1989;38(2):171-6.
6. Kwekkeboom K. Postmastectomy pain syndromes. Cancer Nurs. 1996;19(1):37-43.
7. Low PA, Dotson RM. Symptomatic treatment of painful neuropathy. JAMA. 1998;280(21): 1863-4.
8. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. Pharmacotherapy. 1990;10(4):262-70.
9. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. Biochem Pharmacol. 1986;35(24): 4493-7.
10. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. Eur J Pain. 2002;6(1):17-24.
11. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain. 2010;26(5):381-5.
12. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993;77(2):362-79.
13. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology. 2006;67(8):1411-20.
14. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med. 2005;6(5):346-56.
15. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005;116(1-2):109-18.
16. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol. 2009;16(9):1041-8.
17. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum. 2004;50(9):2974-84.

_17-0153(279-290)7 P2.indd 289 3/2/60 BE 3:16 PM

18. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain. 2005;119(1-3):5-15.
19. Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. Curr Opin Psychiatry 2012;25:109–13.
20. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. Anesthesiology. 2006;104(3):601-7.
21. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomized trials. BMC Neurol. 2008;8:29-36.
22. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007115.
23. Mejdahl MK, Andersen KG, Gartner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow up study. BMJ 2013;346:f1865.

_17-0153(279-290)7 P2.indd 290 3/2/60 BE 3:16 PM