

# การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทาง เปรียบเทียบการใช้มอร์ฟีน 0.2 มิลลิกรัมและ 0.1 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง ควบคู่กับการใช้พาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำ ในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมแบบทั้งหมดข้างเดียว

## Randomized Double-Blind Controlled Trial Comparing 0.2 mg and 0.1 mg Intrathecal Morphine Combined with Intravenous Paracetamol Infusion for Unilateral Total Knee Arthroplasty

สุทัตนา ชัยมานะการ, พ.บ.

Suthussana Chaimanakarn, M.D.

### Abstract

**Objective:** To compare the efficacy of postoperative unilateral total knee arthroplasty pain reduction and the side effects of intrathecal morphine 0.1 mg and 0.2 mg with intravenous paracetamol infusion.

**Methods:** This randomized double-blind controlled trial was conducted at Krathumbaen Hospital. Patients undergoing total knee arthroplasty were randomized into 2 groups : Intrathecal morphine 0.1 mg ( $M_1$ ) and 0.2 mg ( $M_2$ ). All patients received intravenous paracetamol infusion. Postoperative pain scores, side effects of intrathecal morphine, and patient satisfaction were compared.

**Results:** The trial enrolled 50 patients :  $M_1$  (n = 25) and  $M_2$  (n = 25). The postoperative pain scores and rescue analgesic consumption of group  $M_1$  and  $M_2$  did not differ significantly within 6-48 hours. Postoperative

nausea and vomiting in whom did not receive tramadol were observed more frequently in group  $M_2$  than  $M_1$  within 6 hours (52% and 16% respectively;  $p$ -value = 0.02) and within 6-24 hours (28% and 4% respectively;  $p$ -value = 0.04). Postoperative pruritus was observed more frequently in group  $M_2$  than  $M_1$  within 6 hours (44% and 12% respectively;  $p$ -value = 0.02). Respiratory depression was not observed in any participant in this study. Patient satisfaction did not differ significantly.

**Conclusion:** Postoperative pain control achieved with intravenous paracetamol infusion combined with intrathecal morphine 0.1 mg after unilateral total knee arthroplasty was effective. The frequency of postoperative nausea and vomiting and pruritus were also lower.

**Keywords:** Total Knee Arthroplasty, Paracetamol, Intrathecal, Morphine, Postoperative pain, Side effects

วันที่รับ (received) 12 พฤษภาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 22 กรกฎาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 27 กรกฎาคม 2566

Published online ahead of print 9 ตุลาคม 2566

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลกระทุ่มแบน จังหวัดสมุทรสาคร  
Department of Anesthesiology, Krathumbaen Hospital, Samutsakhon province

Corresponding Author: สุทัตนา ชัยมานะการ

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลกระทุ่มแบน จังหวัดสมุทรสาคร

Email: neungnoi\_su@hotmail.com

doi: .....

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เปรียบเทียบประสิทธิผลการระงับปวดหลังผ่าตัด และผลข้างเคียงของการใช้มอร์ฟีน 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง ควบคู่กับการใช้พาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำ ในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมแบบทั้งหมดข้างเดียว

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทางในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมแบบทั้งหมดข้างเดียว ในโรงพยาบาลกระทุ่มแบน ผู้ป่วยถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังขนาด 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัม

ทุกรายได้รับยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบคะแนนความปวดหลังผ่าตัด ผลข้างเคียงของมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง และคะแนนความพึงพอใจหลังการได้รับการระงับความรู้สึก

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 50 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง 0.1 มิลลิกรัม และ 0.2 มิลลิกรัม จำนวนกลุ่มละ 25 ราย พบว่าคะแนนความปวด การขอยาแก้ปวดเพิ่มเติมไม่แตกต่างกันในช่วง 6-48 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด อาการคลื่นไส้อาเจียนพบในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังขนาด 0.2 มิลลิกรัมมีมากกว่ากลุ่ม 0.1 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแก้ปวดทรามาดอลเพิ่มเติมทั้งในช่วง 6 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด (52% และ 16% ตามลำดับ;  $p$ -value = 0.02) และ 6-24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด (28% และ 4% ตามลำดับ;  $p$ -value = 0.04) อาการค้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังขนาด 0.2 มิลลิกรัมมีมากกว่ากลุ่ม 0.1 มิลลิกรัมในช่วง 6 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด (44% และ 12% ตามลำดับ;  $p$ -value = 0.02) ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนการกดการหายใจ คะแนนความพึงพอใจหลังการได้รับการระงับความรู้สึกไม่แตกต่างกัน

**สรุป:** การให้ยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำควบคู่กับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังขนาด 0.1 มิลลิกรัม ให้การระงับปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีผลข้างเคียงเรื่องคลื่นไส้อาเจียนและคลื่นน้อยกว่า

**คำสำคัญ:** การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมแบบทั้งหมดข้างเดียว, พาราเซตามอล, มอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง, ความปวดหลังผ่าตัด, ผลข้างเคียง

## บทนำ

การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าแบบทั้งหมด (Total knee arthroplasty) เป็นการผ่าตัดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความปวดจากข้อเข่าเสื่อมที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้จากการใช้ยา เพื่อช่วยให้การเคลื่อนไหวของข้อเข่าดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการผ่าตัดชนิดนี้ก่อให้เกิดความเจ็บปวดได้ในระดับปานกลางถึงมาก<sup>1</sup> และอาจมีอาการปวดเรื้อรังได้หากไม่ได้รับการระงับปวดที่ดีหลังการผ่าตัด<sup>2,3</sup> นอกจากนี้อาการปวดหลังการผ่าตัดยังทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมยกขาขึ้น ทำให้ฟื้นตัวช้า และเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอีกด้วย การระงับปวดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าแบบทั้งหมดจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยปัจจุบันแนะนำให้ใช้หลายวิธีร่วมกันตามแนวทางของสมาคมข้อ<sup>4</sup> เพราะไม่เพียงแต่ลดความเจ็บปวด ลดความต้องการยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ และลดผลข้างเคียง ยังช่วยเพิ่มความพึงพอใจกับผู้ป่วยและ

ลดระยะเวลาอนโรงพยาบาลได้<sup>5,10,11</sup> ยาพาราเซตามอลเป็นยาต้านอักเสบแบบไม่ใช้สเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการระงับปวด<sup>6</sup> กลไกการทำงานทั้งหมดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสในสมอง ทำให้สามารถระงับปวดและลดไข้ได้<sup>7</sup> ยามีทั้งรูปแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำ มีการศึกษาพบว่าพาราเซตามอลรูปแบบการให้ทางหลอดเลือดดำมีความปลอดภัย ช่วยลดอาการปวดลดการใช้ยาโอปิออยด์หลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า<sup>8,13,14,15</sup> และอาจช่วยลดผลข้างเคียงได้ด้วย<sup>19</sup> ยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาว่าการให้พาราเซตามอลรูปแบบการให้ทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้มอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง จะสามารถลดปริมาณของมอร์ฟีนลงจากมาตรฐาน 0.2 มิลลิกรัม เหลือ 0.1 มิลลิกรัมได้หรือไม่ เพื่อลดผลข้างเคียงของมอร์ฟีนหลังผ่าตัด จึงนำมาสู่งานวิจัยในครั้งนี้ โดยตั้งสมมติฐานไว้ว่า การให้ยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้ยาระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาในช่องน้ำไขสันหลังร่วมกับยาแก้ปวดมอร์ฟีน จะมีประสิทธิภาพในการระงับปวดในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีน 0.1 มิลลิกรัมเท่ากับกลุ่มปกติที่ได้รับมอร์ฟีน 0.2 มิลลิกรัม โดยที่ลดผลข้างเคียงของยา มอร์ฟีนได้ ผู้ป่วยเกิดความพึงพอใจในการระงับความรู้สึก

## วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทาง (Randomized double-blind controlled trial) ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ของโรงพยาบาลกระทู้มแบนเลขที่ 006/65 และได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าแบบทั้งหมดข้างเดียวในโรงพยาบาลกระทู้มแบน อายุระหว่าง 45-80 ปี และ ASA (American Society of Anesthesiologists) classification 1-3 คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้โดยการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Hassett P และคณะ<sup>3</sup> พบว่าระดับความปวดแบบ Visual Analogue Scale (VAS) หลังผ่าตัด 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง 0.1 มิลลิกรัม มีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 1.3 (SD 0.3) และกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง 0.2 มิลลิกรัม มีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 1.05 (SD 0.2) ซึ่งสามารถนำมาคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[ \sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r} \right]}{\Delta^2}$$

$$R = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2$$

กำหนดค่า  $n$  = จำนวนขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$  = probability of type I error ( $\alpha = 0.05$ ) ดังนั้น  $Z(0.975)$  จะได้ 1.96

$Z_{1-\beta}$  = probability of type II error ( $\beta = 0.10$ ) ดังนั้น  $Z(0.80)$  จะได้ 1.28

$\Delta$  = ค่าผลต่างระหว่าง  $\mu_1 - \mu_2$  จะได้  $1.3 - 1.05 = 0.25$

$\sigma_1^2$  = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มทดลองเท่ากับ 0.3

$\sigma_2^2$  = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 0.2

$r$  = สัดส่วนของกลุ่มตัวอย่าง โดยกำหนดให้เท่ากันจะเท่ากับ 1 หรือ  $n_1 = n_2$

จะได้จำนวนกลุ่มละ 22 ราย เพื่อลดการถอนตัวของกลุ่มตัวอย่างจึงเพิ่มขนาดตัวอย่างร้อยละ 10 จึงได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากับกลุ่มละ 25 ราย หรือจำนวนทั้งหมด 50 ราย

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษาได้แก่ ผู้ที่ไม่สามารถให้ยาาระงับความรู้สึกด้วยวิธีการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลัง แพทย์พยาบาลชาตามอล, บูพิวาเคน, มอร์ฟีน มีประวัติการแพ้ยาแก้ปวดโอปิออยด์ต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน มีปัญหาจิตเวชอย่างรุนแรง ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี Child-pugh score class B ขึ้นไป ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะได้รับการขอความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นจะสุ่มแบ่งกลุ่มโดยวิธีการเปิดซองจดหมายโดยระบุว่าจะเป็นกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง 0.1 หรือ 0.2 มิลลิกรัม เปิดซองจดหมายโดยวิธีสุญญากาศที่ได้รับมอบหมายให้ดูแลให้ยาาระงับความรู้สึกผู้ป่วยรายนั้น โดยที่ผู้ป่วยและผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับมอร์ฟีนปริมาณเท่าไร ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามประเมินผลตามแผนการวิจัยตามมาตรฐานต่างๆ ได้แก่ ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ได้รับการให้ยาาระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาบูพิวาเคน 15 มิลลิกรัม ผสมกับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง ขนาด 0.1 มิลลิกรัม ( $M_1$ ) ขนาด 0.2 มิลลิกรัม ( $M_2$ ) ไม่มีการให้ยาาระงับปวดอื่นๆ ก่อนผ่าตัด ขณะผ่าตัดสามารถให้ยากลายกัณวลชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวสั้นได้ เมื่อเริ่มทำการเย็บปิดแผล ให้เริ่มให้ยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำขนาด 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้หยุดซ้ำๆ จนหมดในเวลา 15 นาที ที่ห้องพักฟื้นผู้ป่วยจะได้รับการติดเครื่องให้ยาาระงับปวดด้วยตนเอง (Patient-controlled analgesia; PCA) โดยใช้ยาเฟนทานิล ผสมที่ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตั้งขนาดยาให้กดได้ครั้งละ 10 ไมโครกรัม ตั้งเวลาที่เครื่องจะไม่จ่ายยาครั้งถัดไปแม้มีการกดซ้ำ 5 นาที กำหนดปริมาณยาสูงสุดที่ได้รับคือ 300 ไมโครกรัมใน 4 ชั่วโมง โดยไม่มีการให้ยาหยุดต่อเนื่องเพื่อป้องกันการเกิดโอปิออยด์เกินขนาดจากนั้นจะให้ผู้ป่วยเริ่มกดยาด้วยตนเองจากเครื่องที่หอบุป่วย

โดยให้ผู้ป่วยกดเมื่อรู้สึกปวด เพื่าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยประเมินจากระดับความง่วงซึม (Sedation score) โดยพยาบาลที่หอบุป่วย และเตรียมยาแก้คลื่นไส้อาเจียนหากมีอาการการหายใจ หลังจากนั้นหากผู้ป่วยยังมีอาการปวด คะแนนความปวดมากกว่า 3 ผู้ป่วยจะได้รับยาพาราเซตามอลขนาด 50 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำได้ตามความต้องการทุก 6 ชั่วโมงโดยพยาบาลที่หอบุป่วย หากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการได้รับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังคือ มีอาการคลื่นไส้อาเจียน คัน ผู้ป่วยจะได้รับยาบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนออนแดนซีทรอน ขนาด 8 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ยาบรรเทาอาการคันคลอร์ เฟนิรามีนขนาด 10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำได้ตามความต้องการทุก 6 ชั่วโมง

#### การบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย

1. ข้อมูลเบื้องต้น ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว ASA Classification คะแนนความเจ็บปวดก่อนการผ่าตัดทั้งขณะพักและขณะงอเข่า ระยะเวลาการผ่าตัดและระดับความรู้สึก
2. ระดับคะแนนความปวดที่ 6, 24, 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ประเมินโดยใช้ Numeric rating scale (NRS)
3. ปริมาณการใช้ยาเฟนทานิล จากการจ่ายผ่านเครื่องจ่ายยาแก้ปวดด้วยตนเอง ที่ 6, 24, 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด
4. ปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลที่ 6, 24, 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด
5. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงคือ คลื่นไส้อาเจียนและอาการคัน และได้รับยาบรรเทาอาการ ที่ 6, 24, 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด
6. ปริมาณยาออนแดนซีทรอน และคลอร์เฟนิรามีน ที่ผู้ป่วยได้รับที่ 6, 24, 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด
7. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยามอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังคือ การกดการหายใจ
8. คะแนนความพึงพอใจหลังการได้รับการระงับความรู้สึกโดยประเมินจากระดับมากที่สุดคือ 10 คะแนนไปจนถึงน้อยที่สุดคือ 1 คะแนน

การวิเคราะห์ข้อมูล โดยข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณานำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติเชิงอนุมานใช้ independent t-test, chi-square test โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ  $p$ -value < 0.05

#### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 50 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยามอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลังขนาด 0.1 มิลลิกรัม ( $M_1$ ) และ 0.2 มิลลิกรัม ( $M_2$ ) ควบคุมด้วยยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำ ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านข้อมูลทั่วไป ดังแสดงตามตารางที่ 1 ในการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา

ตารางที่ 1 Patients demographics

	Group M <sub>1</sub> (n = 25)	Group M <sub>2</sub> (n = 25)	p-value
Age (yr)	69.9 ± 6.7	68.8 ± 7.1	0.58
Gender (M/F) (n)	16/9	10/15	0.09
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	25.8 ± 3.9	25.7 ± 3.7	0.94
ASA* classification 1/2/3 (n)	2/16/7	2/17/6	0.95
Preoperative NRS# at rest	6.4 ± 0.9	6.8 ± 0.9	0.23
Preoperative NRS at flexion	8.2 ± 0.7	8.3 ± 0.7	0.69
Operative time (min)	101.0 ± 17.0	95.4 ± 11.3	0.18
Anesthetic time (min)	115.4 ± 14.2	108.6 ± 14.9	0.10

\*American Society of Anesthesiologists, #Numeric rating scale

การประเมินคะแนนความปวดหลังการผ่าตัด พบว่าที่ 0-6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดมีคะแนนความปวดทั้งขณะพักและขณะงอเข้าแตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลังมีคะแนนความเจ็บปวดน้อยกว่ากลุ่มที่

ได้รับมอร์ฟีน 0.1 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่ 6-24 ชั่วโมงและ 24-48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด คะแนนความปวดทั้งขณะพักและขณะงอเข้าไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Postoperative pain score

Postoperative pain score (NRS#)	Group M <sub>1</sub> (n = 25)	Group M <sub>2</sub> (n = 25)	p-value
At 0-6 hour			
NRS at rest	1.4 ± 0.8	1.0 ± 0.8	0.03*
NRS at flexion	2.6 ± 1.0	2.0 ± 0.7	0.03*
At 6-24 hour			
NRS at rest	4.7 ± 1.1	4.3 ± 0.9	0.17
NRS at flexion	6.0 ± 1.2	5.6 ± 1.0	0.16
At 24-48 hour			
NRS at rest	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.8	0.11
NRS at flexion	3.8 ± 0.8	3.5 ± 0.8	0.10

Values are mean ± SD, \*p-value < 0.05, #Numeric rating scale

การใช้ยาระงับปวดเพนทานิลจากเครื่องให้ยาระงับปวดด้วยตนเอง พบว่าที่ 0-6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง มีการใช้ยาระงับปวดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีน 0.1 มิลลิกรัมอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ แต่ที่ 6-24 ชั่วโมงและ 24-48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกัน สำหรับการได้รับยาแก้ปวดทรามาดอลเพิ่มเติม พบว่าปริมาณการได้รับยาของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Postoperative analgesic drug

	Group M <sub>1</sub> (n = 25)	Group M <sub>2</sub> (n = 25)	p-value
PCA# Fentanyl (mcg)			
At 0-6 hour	29.2 ± 9.5	21.2 ± 11.3	0.01*
At 6-24 hour	300.0 ± 46.5	299.2 ± 46.0	0.95
At 24-48 hour	68.0 ± 18.3	59.6 ± 19.0	0.12

**ตารางที่ 3** Postoperative analgesic drug (ต่อ)

	Group M <sub>1</sub> (n = 25)	Group M <sub>2</sub> (n = 25)	p-value
Tramadol dose (mg)			
At 0-6 hour	10.0 ± 20.4	6.0 ± 16.6	0.45
At 6-24 hour	38.0 ± 36.2	36.0 ± 33.9	0.84
At 24-48 hour	4.0 ± 13.8	2.0 ± 10.0	0.56

Values are mean ± SD, \*p-value < 0.05, #Patient-controlled analgesia

ผลข้างเคียงหลังได้รับมอร์ฟีน พบว่ากลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่ไม่ได้รับยาแก้ปวดทรามาดอลเพิ่มเติมและขอยาบรรเทาอาการมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทั้งที่ 0-6 และ 6-24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด มีอาการคันและขอยา

บรรเทาอาการมากกว่าในช่วง 0-6 หลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้มอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง ไม่พบ ผู้ป่วยรายใดมีภาวะกตการหายใจ คณะแนวความพึงพอใจหลัง การได้รับการระงับความรู้สึกพบว่าไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** Postoperative adverse effect and Patient satisfaction score

	Group M <sub>1</sub> (n = 25)	Group M <sub>2</sub> (n = 25)	p-value
Nausea and vomiting (n, %)			
At 0-6 hour			
With tramadol for rescue drugs	3 (12)	3 (12)	1.00
Without tramadol for rescue drugs	4 (16)	13 (52)	0.02*
At 6-24 hour			
With tramadol for rescue drugs	1 (4)	2 (8)	1.00
Without tramadol for rescue drugs	1 (4)	7 (28)	0.04*
At 24-48 hour	0 (0)	0 (0)	NA
Ondansetron dose (mg)			
At 0-6 hour	2.2 ± 3.7	4.8 ± 4.0	0.02*
At 6-24 hour	0.6 ± 2.2	1.9 ± 3.5	0.13*
At 24-48 hour	0	0	NA
Pruritus (n, %)			
At 0-6 hour	3 (12)	11 (44)	0.02*
At 6-24 hour	2 (8)	8 (32)	0.07
At 24-48 hour	0 (0)	0 (0)	NA
Chlorpheniramine dose (mg)			
At 0-6 hour	1.2 ± 3.3	4.4 ± 5.1	0.01*
At 6-24 hour	0.8 ± 2.8	2.00 ± 4.1	0.23
At 24-48 hour	0	0	NA
Respiratory depression (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Patient satisfaction score	8.3 ± 0.9	8.3 ± 0.7	0.86

Values are mean ± SD, number (n) and percentage (%), \*p-value < 0.05

**วิจารณ์**

การให้การระงับปวดที่ดีหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม จะช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวเร็ว ทั้งยังอาจลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ลดระยะเวลาอนโรงพยาบาลได้ การให้ยามอร์ฟีนทางหลอด

เลือดดำหรือทางช่องน้ำไขสันหลังเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการระงับปวด มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่า มอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมสามารถให้การระงับปวดได้ดีเทียบเท่ากับขนาด 0.3 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง<sup>3,16</sup> ดังนั้นมอร์ฟีน 0.2 มิลลิกรัม

จึงเป็นขนาดที่นิยมใช้ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามก็ยังมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์คือ อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจนำไปสู่การฟื้นตัวของผู้ป่วยได้<sup>17,18</sup> มีการศึกษาที่ลดขนาดของมอร์ฟีนลงเหลือ 0.1 มิลลิกรัม ทางช่องน้ำไขสันหลังควบคู่กับการฉีดยาชารอบข้อเข่าร่วมด้วย พบว่าให้การระงับปวดได้เทียบเท่ากับมอร์ฟีนขนาดปกติ และยังลดผลข้างเคียงของมอร์ฟีนได้<sup>19</sup> พาราเซตามอลเป็นยาที่มีใช้มายาวนานและใช้กันอย่างแพร่หลาย สามารถใช้ระงับปวดจากแผลผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย การให้ยาในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำออกฤทธิ์ได้เร็ว ออกฤทธิ์ได้นานกว่ารูปแบบรับประทาน โดยเริ่มออกฤทธิ์ระงับปวดประมาณ 5 นาที ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 15 นาที ขนาดที่ใช้คือ 15 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม<sup>22</sup> เนื่องจากไม่ต้องดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารและถูกทำลายที่ตับในครั้งแรก<sup>12</sup> มีการศึกษาพบว่า พาราเซตามอลรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถให้การระงับปวดได้เร็วตั้งแต่ชั่วโมงแรกหลังการใช้ในการผ่าตัดข้อสะโพกและข้อเข่า<sup>20</sup> จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้คือการนำพาราเซตามอลแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 15 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมมาใช้ควบคู่กับการฉีดมอร์ฟีนเข้าช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดข้อเข่าแบบทั้งหมด ซึ่งพบว่ามอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัม สามารถให้การระงับปวดได้ดีเทียบเท่ากับขนาด 0.2 มิลลิกรัม ในระยะเวลา 6-48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด โดยเปรียบเทียบจากคะแนนความปวด และปริมาณการกดยาเพนทานิลจากเครื่องให้ยาระงับปวดด้วยตนเอง แต่ในช่วงเวลา 0-6 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด พบว่ามอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมยังให้การระงับปวดได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการให้ยาแก้ปวดทรามาดอลเพิ่มเติม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทุกช่วงเวลา

ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้ยาอมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาทรามาดอลเพิ่มเติมที่ได้รับยาขนาด 0.1 มิลลิกรัมมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนน้อยกว่า ส่วนผู้ที่ได้รับยาทรามาดอลพบอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่แตกต่างกัน ทรามาดอลจึงอาจไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยคลื่นไส้ อาเจียนมากขึ้นในการศึกษานี้ การขยายบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนพบน้อยกว่ากลุ่ม 0.2 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ส่วนอาการคันพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.1 มิลลิกรัมมีอาการและขยายบรรเทาอาการน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าในช่วง 6-24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีน 0.1 มิลลิกรัมจะมีอาการคันและการขยายบรรเทาอาการคันไม่แตกต่างกับกลุ่ม 0.2 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สามารถนำข้อมูลนี้มาใช้อ้างอิงในทางคลินิกได้ เนื่องจากสามารถลดอาการและ

การขยายบรรเทาอาการได้ประมาณ 25% จากกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัม การกดการหายใจซึ่งเป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่น่ากังวลที่สุด การศึกษานี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะกดการหายใจ อุบัติการณ์การเกิดภาวะกดการหายใจจากการใช้มอร์ฟีนปริมาณน้อยทางช่องน้ำไขสันหลัง พบว่าเกิดได้น้อยซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gehling และ Tryba<sup>2</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำควบคู่กับมอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลังให้คะแนนความพึงพอใจทั้งในด้านการระงับปวดและผลข้างเคียงได้ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาขนาด 0.2 มิลลิกรัมที่ให้กันตามปกติ มีการศึกษาของ Gonvers และคณะที่แสดงให้เห็นว่า ในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อในส่วนของร่างกาย ปริมาณมอร์ฟีน 0.1 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลังเป็นขนาดที่เหมาะสมที่สุดในการให้การระงับปวดโดยไม่มีผลข้างเคียง นอกจากนี้ยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนคือกดการหายใจอีกด้วย<sup>21</sup>

ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำควบคู่กับมอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลัง จะมีคะแนนความปวดมากกว่าในช่วง 6 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อติดตามไปจนถึงช่วง 6-48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดพบว่าไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาพร้อมกับผลข้างเคียงแล้ว มอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัมสามารถลดการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนและอาการคันได้ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด ผู้วิจัยจึงคิดว่ามอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัมมีข้อดีและสามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้ ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือเรื่องของอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ ในขณะที่หรือหลังการผ่าตัด สำหรับการศึกษานในอนาคต อาจศึกษาโดยเพิ่มเติมยาแก้ปวดนอกเหนือจากพาราเซตามอลเช่น เนโฟแพม (Nefopam) ซึ่งเป็นยาแก้ปวดกลุ่มที่ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทซีโรโทนิน นอร์อีพิเนเฟริน โดพามีน ร่วมกับมอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง เพื่อเปรียบเทียบผลการระงับความปวด รวมถึงผลข้างเคียง ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

## สรุป

การใช้ยาพาราเซตามอลทางหลอดเลือดดำควบคู่กับมอร์ฟีนขนาด 0.1 มิลลิกรัมทางช่องน้ำไขสันหลังสามารถให้การระงับปวดหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าแบบทั้งหมดได้ดี ทั้งยังสามารถลดผลข้างเคียงของมอร์ฟีนคือ อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียนได้อีกด้วยเมื่อเทียบกับการให้มอร์ฟีนขนาด 0.2 มิลลิกรัมตามปกติ ผู้ป่วยมีความพึงพอใจ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่องการกดการหายใจ

**เอกสารอ้างอิง**

1. Cheah JW, Sing DC, Hansen EN, Aleshi P, Vail TP. Does intrathecal morphine in spinal anesthesia have a role in modern multimodal analgesia for primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty* 2018; 33(6) : 1693-98.
2. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia : a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009; 64(6) : 643.
3. 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. *BMC Anesthesiol* 2008; 8 : 5.
4. Grape S, Kirkham KR, Baeriswyl M, Albrecht E. The analgesic efficacy of sciatic nerve block in addition to femoral nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a systemic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2016; 71(10) : 1198-1209.
5. Ilfeld BM, Loland VJ, Sandhu NS, Suresh PJ, Bishop MJ, Donohue MC, et al. Continuous femoral nerve blocks: the impact of catheter tip location relative to the femoral nerve (anterior versus posterior) on quadriceps weakness and cutaneous sensory block. *Anesth Analg* 2012; 115(3) : 721-7.
6. Bauer M, Wang L, Onibonoje OK, Parrett C, Sessler DI, Mounir-Soliman, et al. Continuous femoral nerve blocks : decreasing local anesthetic concentration to minimize quadriceps femoris weakness. *Anesthesiology* 2012; 116(3) : 665-72.
7. Andersen LO, Kehlet H. Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty : a systemic review. *Br J Anaesth* 2014; 113 : 360-74.
8. Seangleulur A, Vanasbodeekul P, Prapaitrakool S, Worathongchai S, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. The efficacy of local infiltration analgesia in the early postoperative period after total knee arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33 : 816-31.
9. C. Pathonsamit, I. Onklin, N. Hongku, P. Chaiyakit. Randomized Double-Blind Controlled Trial Comparing 0.2 mg, 0.1 mg, and No Intrathecal Morphine Combined With Periarticular Injection for Unilateral Total Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today* 2021; 7 : 253-9.
10. Turnbull ZA, Sastow D, Giambone GP, Tedore T. Anesthesia for the patient undergoing total knee replacement : current status and future prospects. *Local Reg Anesth* 2017; 10:1-7.
11. Webb CA, Mariano ER. Best multimodal analgesic protocol for total knee arthroplasty. *Pain Manag* 2015; 5 : 185-96.
12. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014; 71(1) : 11-23.
13. Liqing Yang, Shuai Du, Yuefeng Sun. Intravenous acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee and hip arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 47 : 135-46.
14. Murata-Ooiwa M, Tsukada S, Wakui M. intravenous Acetaminophen in Multimodal Pain Management for Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Arthroplasty* 2017; 32(10) : 3024-8.
15. O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, Jiang Y, Zhang C, Gu Y, et al. Intravenous vs Oral Acetaminophen as an Adjunct to Multimodal Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Arthroplasty* 2017; 32(10) : 3029-33.
16. Rathmell J.P., Pino C.A., Taylor R., Patrin T., and Viani B.A. : Intrathecal morphine for postoperative analgesia : a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003; 97(5) : 1452-57.
17. Moraitis, A., Hultin, M., and Wallden, J. Risk of postoperative nausea and vomiting in hip and knee arthroplasty : a prospective cohort study after spinal anaesthesia including intrathecal morphine. *BMC Anesthesiology* 2020; 20 : 242.
18. M. Gehling, and M. tryba. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia : a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009; 64 : 643-51.

19. 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.
20. Politi JR, Davis RL, Matka AK. Randomized Prospective Trial Comparing the Use of Intravenous versus Oral Acetaminophen in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017; 32(4): 1125-7.
21. Gonvers E, El-Boghdadly K, Grape S, Albrecht E. Efficacy and safety of intrathecal morphine for analgesia after lower joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2021; 76(12): 1648-58.
22. Krittin Kittikornchaichan. Acute Pain Management with Intravenous Paracetamol. *Thai J Anesthesiol* 2019; 45(3): 117-23.