

# การศึกษาเปรียบเทียบ Nefopam และ Tramadol ต่อการระงับปวดหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

## Comparison of Intravenous Nefopam and Tramadol for Postoperative Analgesia in Patients Receiving Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial

ชมพูนิก เจียมจิตพลชัย, พ.บ., จุฬาลักษณ์ ปิ่นวัฒนะ, พย.บ.

Chompoonik Jiemjitpolchai, M.D., Chulalak Pinwattana, M.N.S.

### Abstract

**Objective:** To compare the effectiveness between nefopam vs. tramadol in reducing post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy surgery at Sawanpracharak Hospital and to compare the incidence rate of side effects from these drugs.

**Method:** This was a prospective randomized controlled trial study. We enrolled patients between the ages of 18 and 65 who had laparoscopic cholecystectomy scheduled at Sawanpracharak Hospital between July 2023 and October 2023. There were seventy patients in total. These patients were split into two groups: thirty-five patients were in the Nefopam group, and thirty-five patients were in the Tramadol group. We compared and evaluated the efficacy of tramadol and nefopam in lowering post-operative pain following laparoscopic cholecystectomy surgery using the Numeric Rating Scale (NRS).

**Results:** The pain score was significantly lower in the Nefopam group than in the Tramadol group. The difference in mean NRS scores between the two groups

was statistically significant at 30 min, three h, six h, 12 h, and 24 h after postoperatively ( $p$ -value<0.05). This study's three most common side effects were nausea/vomiting, dizziness, and dry mouth. The Nefopam group had a statistically significant lower incidence of nausea and vomiting (25.7%) than the Tramadol group, which had a 51.4% incidence ( $p$ -value=0.03). The rest of the side effects in this study showed no statistically significant difference in the incidence of side effects in both groups.

**Conclusion:** Intravenous nefopam (20 mg) provided better post-operative pain relief and reduced the incidence of nausea and vomiting during the first twenty-four hours after laparoscopic cholecystectomy surgery when compared to 50 mg of tramadol.

**Keywords:** Laparoscopic cholecystectomy, post-operative pain, nefopam, tramadol

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องของยา Nefopam และ Tramadol และอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังกล่าว ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

**วิธีการศึกษา:** เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมโดยมีการปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (Double-blind randomized controlled trial) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยไทยอายุ 18-65 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2566 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2566 ทั้งหมด 70 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Tramadol จะได้รับยา Tramadol เพื่อควบคุมความปวดหลังผ่าตัด 35 คน และกลุ่ม Nefopam จะได้รับยา Nefopam

วันที่รับ (received) 20 พฤศจิกายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 19 ธันวาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 20 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 20 กุมภาพันธ์ 2567

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์  
Department of Anesthesiology, Sawanpracharak Hospital,  
Nakhonsawan

Corresponding Author: ชมพูนิก เจียมจิตพลชัย

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: chompoonik.jiem@gmail.com

doi: .....

หลังผ่าตัด 35 คน และเปรียบเทียบประสิทธิผลจากยา 2 กลุ่ม โดยประเมินจากผู้ป่วยบอกคะแนนความปวดด้วยตัวเองโดยใช้ Numeric Rating Scales (NRS)

**ผลการศึกษา:** จากการประเมินความปวดหลังการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง พบว่าคะแนนความปวดขณะพักของกลุ่ม Nefopam ที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าคะแนนความปวดของกลุ่ม Tramadol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) และพบว่าอาการข้างเคียงที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกในทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ และปากแห้ง โดยพบว่ากลุ่ม Nefopam มีอุบัติการณ์คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 25.7 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ซึ่งมีอุบัติการณ์คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 51.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.03) ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม

**สรุป:** การให้ Nefopam 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลสามารถลดระดับความปวด 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง และอุบัติการณ์เกิดคลื่นไส้ อาเจียน น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Tramadol 50 มิลลิกรัม

**คำสำคัญ:** ผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง, ความปวดหลังผ่าตัด, Nefopam, Tramadol

## บทนำ

การผ่าตัดถุงน้ำดีมี 2 วิธี คือ การผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง (Open cholecystectomy) และการผ่าตัดโดยใช้กล้อง (Laparoscopic cholecystectomy) ปัจจุบันการผ่าตัดโดยใช้กล้องถือเป็น Gold Standard ในการรักษานิวในถุงน้ำดี<sup>1</sup> และยังถูกใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับถุงน้ำดี เช่น ถุงน้ำดีอักเสบ เนื่องจากถุงน้ำดี ทั้งนี้เนื่องจากการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องมีข้อดี คือ เป็นหัตถการที่มีแผลผ่าตัดขนาดเล็ก ความปวดหลังผ่าตัดน้อย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลสั้น และการพักฟื้นหลังผ่าตัดเร็ว เมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง<sup>2-8</sup> จากข้อมูลปี พ.ศ.2564-2566 โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์มีการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง 256, 307 และ 336 ราย ตามลำดับ ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 55.17, 58.81 และ 61.76 ของการผ่าตัดถุงน้ำดีทั้งหมดในแต่ละปี โดยมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

แม้ว่าการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องจะมีความปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่าการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง แต่ผู้ป่วยหลายรายยังพบความปวดหลังผ่าตัดจนต้องได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม Opioids และ Non-opioids ปริมาณมากในการบรรเทาความปวดนี้ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50-70 ที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องมีความปวดหลังผ่าตัดระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>9</sup> การควบคุมความปวดหลังผ่าตัดที่ไม่เพียงพอจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ จำกัดการเคลื่อนไหวหลังผ่าตัด เพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolic events) พ่นตัวหลังผ่าตัดซ้ำ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา เป็นต้น<sup>10</sup>

ยาระงับปวดกลุ่ม Opioids ถูกใช้อย่างกว้างขวางเนื่องจากสามารถควบคุมความปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องอย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีผลข้างเคียงได้แก่ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร อาการคัน การกดการหายใจ และเพิ่มระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล<sup>11</sup> ส่วนยาระงับปวดกลุ่ม Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาระงับปวดที่มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน แต่มีผลข้างเคียงได้แก่ เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ชัดขวางการทำงานของเกล็ดเลือด มีผลต่อการทำงานของไต และอาจทำให้แผลผ่าตัดหายช้าในบางการศึกษา<sup>12</sup>

Tramadol เป็นยาระงับปวดในกลุ่ม Weak opioid มี Onset หลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30-60 นาที ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมง (Time to peak effect) และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ง่วงซึม และกดการหายใจ<sup>13</sup> แต่กดการหายใจน้อยกว่า Morphine โดยมีการศึกษาพบว่าสามารถควบคุมความปวดหลังการผ่าตัดนิวในถุงน้ำดีโดยใช้กล้องได้ดี และมีผลต่อการคลื่นไส้ อาเจียนไม่ต่างจาก Ketorolac<sup>14</sup>

Nefopam เป็นยาระงับปวดในกลุ่มอนุพันธ์ Benzoxazocine ซึ่งไม่จัดอยู่ในกลุ่ม Opioids และ NSAIDs ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Serotonin และ Norepinephrine Transporters มีฤทธิ์ Block Voltage Sensitive Sodium Channels (VSSCs) ยับยั้ง Voltage Sensitive Calcium Channels และ Calcium-mediated pathways มี onset หลังฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 30-60 นาที ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 1-3 ชั่วโมง และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง<sup>15</sup> มีการศึกษาพบว่า Nefopam สามารถช่วยลดคะแนนความปวด และลดปริมาณการใช้ยา Opioids หลังผ่าตัดนิวในถุงน้ำดีโดยใช้กล้องได้<sup>10</sup> ที่ผ่านมามีทั้ง Nefopam และ Tramadol ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการระงับปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องโดยใช้กล้องในหลายชนิดการผ่าตัด<sup>16</sup> แต่ยังมีการศึกษาปริมาณน้อยสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาประสิทธิผลในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol โดยวัดจากคะแนนความปวด (Numeric Rating Scale: NRS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงในการระงับปวดหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol

## วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทาง และมีกลุ่มควบคุม (Randomized double blind controlled trial) ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่เอกสารรับรอง COA.23/2566 และได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย สถานที่ทำการวิจัยคือ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่ กรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2566

## การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาที่มีความใกล้เคียงกันที่ผ่านมา<sup>16</sup> คือ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการระงับปวดหลังผ่าตัดของยา Nefopam และ Tramadol ในผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้อง โดยใช้กล้อง พบว่าค่า NRS ที่ 3 ชั่วโมงของกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol เท่ากับ 1.67 และ 2.41 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.05) โดยรายงานค่าความคลาดเคลื่อน (Standard deviation) อยู่ที่ 1.1 จากข้อมูลข้างต้นเมื่อใช้สูตรคำนวณ Parallel Design ใช้ค่าผลต่างที่คาดว่าจะพบ (Effect size) ขนาดของความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิก ( $\delta$ ) ของค่า VAS จากการใช้ยา 2 ชนิด ที่ 3 ชั่วโมงเป็น 2.41-1.67 ใช้ค่า Effect size 0.47 กำหนดค่า Type I error เท่ากับ 0.05 และค่า Power เท่ากับ 90% ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 70 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Tramadol 35 ราย และกลุ่ม Nefopam 35 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) ได้แก่

1. อายุ 18-65 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้อง
2. ผู้ป่วยที่มี ASA physical status I-III

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัยออกจากโครงการ (Exclusion criteria) ได้แก่

1. ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา
2. มีประวัติได้รับยาระงับปวด ยานอนหลับ หรือยาต้านซึมเศร้าภายใน 24 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด
3. เสพติดยาในกลุ่ม Opioids สารเสพติดอื่น หรือติดแอลกอฮอล์
4. มีประวัติเมารถง่าย หรือมีประวัติภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด
5. มีโรคประจำตัวเป็นโรคลมชัก ต้อหิน หรือมีโรคทางจิตเวช
6. มีประวัติแพ้ยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ยาที่ใช้ในการศึกษา
7. หลงตั้งครรถ์ หรือกำลังให้นมบุตร
8. มีประวัติได้รับยาที่เพิ่มระดับ Serotonin เช่น Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs), Serotonin Norepinephrine

Reuptake Inhibitors (SNRIs), Tricyclics Antidepressants (TCAs) เป็นต้น

เกณฑ์ให้อาสาสมัครวิจัยเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria for participant) ได้แก่

1. พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหลังได้รับยา
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถตัดสินใจถอนตัวได้อย่างอิสระในทุกขั้นตอนของการวิจัย และไม่มีผลต่อการรักษา

ก่อนระงับความรู้สึกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจเย็บและประเมินอาการโดยวิสัญญีพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายขั้นตอนการระงับความรู้สึก การปฏิบัติตัว และอาการข้างเคียงที่อาจพบได้หลังการระงับความรู้สึก รวมทั้งจะได้รับการอธิบายเรื่องการประเมินระดับความปวด (Pain score) ด้วยวิธี Numeric Rating Scale (NRS) และให้ผู้ป่วยทดลองประเมินระดับความเจ็บปวด

วันผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย โดยนำสลบด้วยยา Propofol 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ใส่ท่อช่วยหายใจด้วย Succinylchloride 1.5-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รักษาระดับความลึกของการสลบด้วยยาดมสลบชนิดไอระเหย Sevoflurane จนกระทั่งความเข้มข้นของยาอยู่ที่ ร้อยละ 1-2 เปิด Oxygen 1 ลิตรต่อนาที เปิด Nitrous oxide 1 ลิตรต่อนาที ใช้ยาคลายกล้ามเนื้อ Cisatracurium 0.15-0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้ยาเพิ่ม 2 มิลลิกรัมทุก 30 นาที ยาระงับปวด Fentanyl 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม และยาแก้คลื่นไส้อาเจียน Ondansetron 8 มิลลิกรัม ในระยะฟื้นจากยาสลบผู้ป่วยจะได้รับ Neostigmine 2.5 มิลลิกรัม และ Atropine 1.2 มิลลิกรัม เมื่อผู้ป่วยตื่นดีจึงถอดท่อหายใจ ระหว่างการระงับความรู้สึกผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวัง ตามมาตรฐาน ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันโลหิต ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ค่าความเข้มข้นของคาร์บอนไดออกไซด์ ออกซิเจน และ Sevoflurane ในลมหายใจเข้าและออก หลังเสร็จผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการดูแลที่ห้องพักฟื้นตามมาตรฐานการบริการทางวิสัญญีก่อนส่งกลับหอผู้ป่วย

ทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 กลุ่ม Tramadol (Tramadol group) ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด Tramadol 50 มิลลิกรัมเจือจางกับ 0.9% NaCl เป็น 100 มิลลิลิตร ให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 60 นาที

กลุ่มที่ 2 กลุ่ม Nefopam (Nefopam group) ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด Nefopam 20 มิลลิกรัมเจือจางกับ 0.9% NaCl เป็น 100 มิลลิลิตร ให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 60 นาที

วิสัญญีแพทย์จะเป็นผู้เตรียมและให้ยาวิจัยตามข้อมูลในซองที่บรรจุชื่อยา ให้ยาทั้งหมด 3 ครั้ง ได้แก่ 1 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัดเสร็จ หลังการผ่าตัด 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง วิสัญญีพยาบาลที่เป็นผู้บันทึกข้อมูลจะไม่ทราบชนิดของยา ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (BMI) และ ASA Physical Status ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด บันทึกคะแนนความปวดขณะพักโดยใช้ Numeric Rating Scale (NRS) 0-10 คะแนน ที่ระยะเวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด โดยที่คะแนน 0 หมายถึง ไม่ปวด (No pain) คะแนน 1-3 หมายถึง ปวดระดับเล็กน้อย (Mild pain) คะแนน 4-6 หมายถึง ปวดระดับปานกลาง (Moderate pain) คะแนน 7-10 หมายถึง ปวดระดับรุนแรง (Severe pain) ผู้ป่วยที่ให้คะแนนมากกว่า 4 จะได้รับยาแก้ปวดเสริมด้วย Ketorolac 30 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เฉพาะมีอาการปวด และทำการบันทึกเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเสริม ก่อนและหลังให้ยาหมดทุกครั้งผู้ป่วยจะได้รับการวัดและบันทึกข้อมูลสัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจ บันทึกอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ปากแห้ง ค้นตามร่างกาย ผื่นผิวหนัง เหงื่อออกมาก ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะหัวใจเต้นเร็ว

#### ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (Demographic profile)

| ข้อมูล                     | Tramadol group (n=35)<br>mean±SD/n(%) | Nefopam group (n=35)<br>mean±SD/n(%) | p-value |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| อายุ (ปี)                  | 47.5±13.5                             | 45.5±13.5                            | 0.58    |
| เพศ:                       |                                       |                                      | 0.60    |
| หญิง                       | 24(68.8)                              | 26(74.3)                             | -       |
| ชาย                        | 11(31.4)                              | 9(25.7)                              | -       |
| BMI (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) | 25.6±3.8                              | 25.6±3.6                             | 0.99    |
| ASA physical status:       |                                       |                                      | 0.18    |
| I                          | 7(20.0)                               | 12(34.3)                             | -       |
| II                         | 28(80.0)                              | 23(65.7)                             | -       |
| Operation time             | 68.6±18.9                             | 71.6±20.9                            | 0.27    |

\*SD - standard deviation; n - numbers; BMI - body mass index; ASA - American Association of Anesthesiologist

การประเมินความปวดหลังการผ่าตัดถูกน้ำดีโดยใช้กล้องที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัด คะแนนความปวดเฉลี่ยขณะพักของกลุ่ม Nefopam มีค่า 1.9±1.1, 2.4±1.3, 2.5±1.2, 2.3±1.0 และ 2.0±1.1

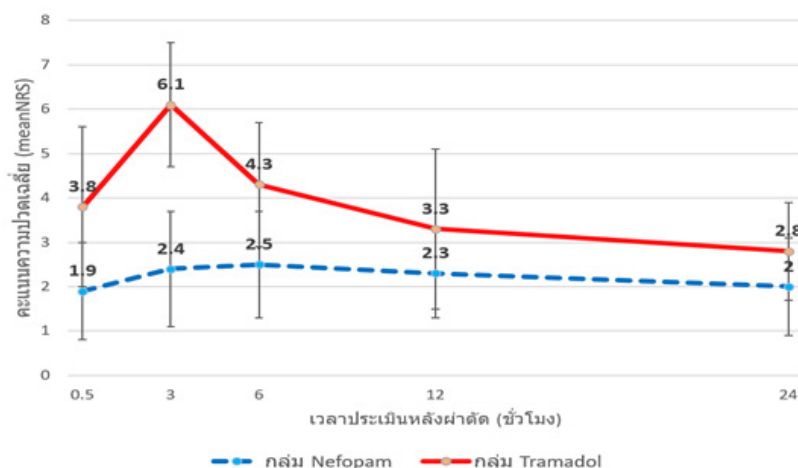
#### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการศึกษา ส่วนที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (Categorical variables) ใช้ Absolute Numbers, Percent การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, S.D.) หรือค่ามัธยฐาน (Median) และ Interquartile Range ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล โดยค่า Confidence Interval 95% และ Statistics Significant ที่ p-value น้อยกว่า 0.05 คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ

#### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัยจำนวนทั้งหมด 70 คน ไม่พบกลุ่มตัวอย่างออกจากงานวิจัย แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม Tramadol จำนวน 35 คน และกลุ่ม Nefopam จำนวน 35 คน ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (BMI) ASA physical status และระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตามลำดับ โดยพบว่าคะแนนต่ำกว่าความปวดเฉลี่ยขณะพักของกลุ่ม Tramadol ซึ่งมีค่า 3.8±1.8, 6.1±1.4, 4.3±1.4, 3.3±1.8 และ 2.8±1.1 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.01) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงคะแนนความปวดเฉลี่ย (NRS) ที่ช่วงเวลาต่าง ๆ หลังการผ่าตัด

จำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยกลุ่ม Tramadol ที่ต้องได้รับยา Ketorolac 30 มิลลิกรัม เสริมที่เวลา 30 นาที 3 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมงหลังผ่าตัด พบร้อยละ 37.1, 97.1, 45.7 และ 28.6 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม Nefopam จำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยได้รับยาเสริมมีเฉพาะที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเท่านั้น พบ

ร้อยละ 5.7 ซึ่งน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value<0.01) ในขณะที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังผ่าตัดจำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยมีเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol ที่ต้องได้รับยาเสริม ร้อยละ 5.7 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม Nefopam ( $p$ -value=0.15) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ที่ได้รับยาแก้ปวดเสริมจากยารวิจัย (NRS>4)

| ช่วงเวลาหลังผ่าตัด | Tramadol group (n=35) n(%) | Nefopam group (n=35) n(%) | p-value |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| 30 นาที            | 13(37.1)                   | 0                         | <0.01** |
| 3 ชั่วโมง          | 34(97.1)                   | 2(5.7)                    | <0.01** |
| 6 ชั่วโมง          | 16(45.7)                   | 0                         | <0.01** |
| 12 ชั่วโมง         | 10(28.6)                   | 0                         | <0.01** |
| 24 ชั่วโมง         | 2(5.7)                     | 0                         | 0.15    |

\*n - numbers; \*\* p-value < 0.05

สัญญาณชีพได้แก่ ความดันโลหิตเฉลี่ย อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย และอัตราการหายใจเฉลี่ย ทั้งก่อนและหลังให้การ

ให้ยารวิจัยทั้ง 3 ช่วงเวลา ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สัญญาณชีพก่อนและหลังให้ยารวิจัย

| สัญญาณชีพจร                       | Tramadol group (n=35) mean±SD | Nefopam group (n=35) mean±SD | p-value |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| <b>ก่อนให้ยา</b>                  |                               |                              |         |
| ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)   | 131.4±17.3                    | 129.8±17.3                   | 0.70    |
| ความดันไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท) | 83.3±11.5                     | 79.3±12.7                    | 0.17    |
| อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที)  | 72.1±11.3                     | 76.8±13.6                    | 0.12    |
| อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)      | 15.6±9.8                      | 13.9±2.5                     | 0.33    |
| <b>หลังให้ยา</b>                  |                               |                              |         |
| ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)   | 122.7±13.5                    | 119.8±7.4                    | 0.26    |



ตารางที่ 3 สัญญาณชีพก่อนและหลังให้ยาวิจัย (ต่อ)

| สัญญาณชีพ                        | Tramadol group (n=35)<br>mean±SD | Nefopam group (n=35)<br>mean±SD | p-value |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)     | 73.1±11.0                        | 71.5±6.2                        | 0.46    |
| อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที) | 71.8±6.4                         | 70.5±9.2                        | 0.51    |
| อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)     | 16.9±1.3                         | 16.9±1.1                        | 0.85    |

\*SD - standard deviation; n - numbers

อาการข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับยาวิจัยที่พบในการศึกษาครั้งนี้พบว่า อาการคลื่นไส้ อาเจียน กลุ่ม Nefopam พบอุบัติการณ์ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.7 ต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ซึ่งพบอุบัติการณ์ 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.03) อาการเวียนศีรษะ ปากแห้ง ปวดศีรษะ

พบอุบัติการณ์รองลงมา แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ Hypertension กลุ่ม Nefopam พบอุบัติการณ์ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.6 แต่ไม่พบอุบัติการณ์ในกลุ่ม Tramadol อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อาการข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับยาวิจัย

| อาการข้างเคียง      | Tramadol group<br>(n=35) n(%) | Nefopam group<br>(n=35) n(%) | p-value |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| ไม่มี               | 9(25.7)                       | 14(40.0)                     | 0.20    |
| คลื่นไส้ อาเจียน    | 18(51.4)                      | 9(25.7)                      | 0.03**  |
| ปวดศีรษะ            | 3(8.6)                        | 1(2.9)                       | 0.30    |
| เวียนศีรษะ          | 11(31.4)                      | 8(22.9)                      | 0.42    |
| ปากแห้ง             | 7(20.0)                       | 12(34.3)                     | 0.18    |
| คันตามร่างกาย       | 0                             | 0                            | -       |
| ผื่นผิวหนัง         | 0                             | 1(2.9)                       | 0.31    |
| เหงื่อออกมาก        | 0                             | 0                            | -       |
| ภาวะความดันโลหิตสูง | 0                             | 3(8.6)                       | 0.08    |
| ภาวะความดันโลหิตต่ำ | 0                             | 0                            | -       |
| ภาวะหัวใจเต้นเร็ว   | 0                             | 0                            | -       |

n - numbers; \*\*  $p$ -value < 0.05

## วิจารณ์

Nefopam เป็นยาระงับปวดระดับปานกลาง ใช้รักษาอาการปวดเฉียบพลันและอาการปวดหลังผ่าตัด จากการศึกษานี้พบว่า ที่เวลา 30 นาที หลังการผ่าตัดขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในห้องพักฟื้น ทั้งผู้ป่วยกลุ่ม Nefopam และกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย สาเหตุอาจเกิดจากยาระงับปวด Fentanyl ที่ให้ในระหว่างผ่าตัดยังมีฤทธิ์เหลืออยู่ และการให้ยาระงับปวดเป็นแบบ Pre-emptive analgesia คือ เริ่มบริหารยา เพื่อให้ออกฤทธิ์ระงับปวดก่อนมีการบาดเจ็บหรือก่อนมีอาการปวดเกิดขึ้น ซึ่งสามารถลดความรุนแรงและระยะเวลาของความปวดลง ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ให้ยาระงับปวดหลังผ่าตัดที่ต้องรอยาออกฤทธิ์ 15-20 นาที ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับ

ยาเสริมปริมาณมาก

ที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดปานกลาง ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย ซึ่งเป็นเวลาที่มียาระงับปวดเฉลี่ยสูงสุดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอด 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด สาเหตุอาจเกิดจากยาระงับปวด Fentanyl ที่ให้ในระหว่างผ่าตัดหมดฤทธิ์ และยาระงับปวดทั้ง Tramadol และ Nefopam ที่ให้ก่อนการผ่าตัดเสร็จเริ่มหมดฤทธิ์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยหลังผ่าตัดต่ำกว่ากลุ่ม Tramadol ในผู้ป่วยผ่าตัดหน้าท้องโดยใช้กล้อง (Laparoscopic abdominal surgeries)<sup>16</sup>

ที่เวลา 6 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดปานกลาง ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย แม้ว่าจะเป็นช่วงเวลาที่ให้ยาระงับปวดหลังผ่าตัดก็ตาม สาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยเริ่มมีการเคลื่อนไหว ลุกจากเตียง (Ambulation) และยา Tramadol มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมงหลังจากให้ยา ซึ่งนานกว่ายา Nefopam ที่มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 1-3 ชั่วโมง

ที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนนความปวดเฉลี่ยลดลงอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อย สาเหตุอาจเกิดจากการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องเป็นการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (Minimal invasive surgery) เป็นการผ่าตัดที่ฟื้นตัวได้ไว โดยเมื่อระยะเวลาผ่านไปนานขึ้นอาการปวดจะลดลง สอดคล้องกับการศึกษาการผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องที่ประสบความสำเร็จในการผ่าตัดแบบวันเดียวกลับ (ODS) สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ใน 24 ชั่วโมง ในกรณีหลังผ่าตัดถ้าผู้ป่วยยังมีการปวดมาก นานเกิน 24 ชม. ควรพิจารณาว่าความปวดนั้นอาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมากกว่าประสิทธิภาพของยาในการรักษา<sup>17</sup>

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ Ketorolac เสริมพบมากในผู้ป่วยกลุ่ม Tramadol group ที่เวลา 3 และ 6 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เป็นไปตามคะแนนความปวดเฉลี่ย ที่พบสูงสุดในกลุ่มและช่วงเวลานี้ ในขณะที่กลุ่ม Nefopam มีคะแนนความปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับปวดเล็กน้อยตลอด 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เนื่องจากการศึกษานี้ใช้วิธีให้ยาแก่ปวดตามเวลา (Around the clock) ซึ่งมีข้อดี คือได้รับยาต่อเนื่อง และระดับยาจะไม่ต่ำกว่าระดับรักษา และควบคุมความปวดได้ดีกว่าการให้ยาแบบเฉพาะเมื่อต้องการ (Pro re nanta) จึงพบผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่ต้องได้รับยาแก้ปวดเสริม (Breakthrough pain) มีการศึกษาพบว่า Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) เป็นยาที่ช่วยลดการบวมและการอักเสบรอบรอยแผลผ่าตัดจึงเสริมฤทธิ์การระงับปวดได้ดี การให้ Strong Opioid หลังการผ่าตัด Laparoscopic จะสัมพันธ์กับระยะฟื้นตัวที่นานขึ้น และ พบอุบัติการณ์คลื่นไส้อาเจียนมากจึงควรหลีกเลี่ยง<sup>17</sup>

ในการศึกษานี้อาการคลื่นไส้อาเจียน พบได้ทั้ง 2 กลุ่ม เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด ได้แก่ จากตัวผู้ป่วยเอง จากการผ่าตัดโดยวิธีใช้กล้องจากการให้ยา Opioid แก๊ส Nitrous oxide ยา Neostigmine ระหว่างการผ่าตัด<sup>18</sup> และจากความปวดหลังผ่าตัด พบว่ากลุ่ม Tramadol มีอุบัติการณ์มากกว่ากลุ่ม Nefopam เนื่องจากการรายงานผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดจากยา Tramadol พบคลื่นไส้ ร้อยละ 10-20 และ อาเจียน ร้อยละ 3-9<sup>19</sup>

การศึกษานี้พบ Hypertension ในกลุ่ม Nefopam แต่ไม่มีอาการรุนแรงและตรวจพบที่ห้องพักรักษา เนื่องจากมีไข้ ระวังตามมาตรฐาน แต่ไม่พบที่หอผู้ป่วยเนื่องจากไม่ได้ตรวจวัดความดันแบบต่อเนื่อง คล้ายกับการศึกษาที่พบ Tachycardia ระหว่างอยู่ห้องพักรักษา<sup>20</sup> สาเหตุอาจเกิดจากโรคประจำตัวของผู้ป่วย เนื่องจากยา Nefopam จะมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง ปากแห้ง เหงื่อออกมากผิดปกติ แต่อาการจะลดลงถ้าให้ยาด้วยอัตราเร็วคงที่นาน 45-60 นาที จากการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เนื่องจากมีการควบคุมอัตราการให้ยานาน 60 นาทีอย่างเคร่งครัด โดยให้ผ่านทางเครื่องควบคุมให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ (Infusion pump)

### ข้อจำกัด

การศึกษานี้คือ ไม่ได้ลงรายละเอียดของโรคประจำตัวผู้ป่วย แต่ดูตาม ASA physical status ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลระยะเวลาที่ใช้รักษาตัวในโรงพยาบาลไว้จึงไม่สามารถเปรียบเทียบผลลัพธ์ในส่วนนี้ได้ อีกทั้งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เพียงแห่งเดียว (Single center) อาจมีบริบทต่างจากโรงพยาบาลอื่น

### สรุป

การให้ Nefopam 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพสามารถลดระดับความปวด 24 ชั่วโมง แรกหลังผ่าตัดถุงน้ำดีโดยใช้กล้องและอุบัติการณ์การเกิด คลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Tramadol 50 มิลลิกรัม

### ข้อเสนอแนะ

ปัจจุบันมีการพัฒนาระบบบริการการผ่าตัดแบบวันเดียวกลับ (ODS) และการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (Minimal invasive surgery) สามารถดำเนินการครอบคลุมโรคเพิ่มมากขึ้น โดยที่ความปวด และอาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ผู้ป่วยกลับบ้านช้าลง ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาการระงับปวดด้วยวิธีผสมผสาน (Multimodal analgesia) เช่น การให้เทคนิคระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน การฉีดยาชาที่แผลผ่าตัด และการใช้ยาแก้ปวดอย่างน้อยสองตัว 2 ชนิด ขึ้นไป ในผู้ป่วยทุกราย เพื่อประสิทธิผลในการระงับปวดที่ดีขึ้นและอาการข้างเคียงที่ลดลง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลลักษณะความปวดเพิ่ม อาจช่วยจำแนกประเภทความปวดจากการผ่าตัดถุงน้ำดีที่มีทั้งความปวดแบบ Somatic และ Visceral ซึ่งตอบสนองต่อยาระงับปวดต่างกันสำหรับการศึกษาในอนาคตได้

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสุพรรณบุรีประจำรักษ และผู้วิจัยขอขอบคุณ ศัลยแพทย์ทั่วไป วิทยาลัยแพทย์ วิทยาลัยพยาบาลพยาบาลประจำหอผู้ป่วยศัลยกรรมที่มีส่วนเกี่ยวข้องของทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

- Edward ND, Barclay K, Catling SJ, et al. Day care laparoscopy: A survey of post-operative pain and assessment of the value of diclofenac. *Anaesthesia* 1991;46:1077-80.
- Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, et al. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? *Arch Surg* 1992;127:917.
- Schirmer BD, Edge SB, Dix J, et al. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg* 1991;213:665.
- Wiesen SM, Unger SW, Barkin JS, et al. Laparoscopic cholecystectomy: the procedure of choice for acute cholecystitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:334.
- Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394.
- Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1993;217:233.
- Johansson M, Thune A, Nelvin L, et al. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44.
- Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:91.
- Zhao T, Shen Z, Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0089.
- TobiasJD. Pain management following laparoscopy: Can we do better? *Saudi J Anaesth* 2013;7:3-4.
- Redan JA, Wells T, Reeder S, et al. Reducing opioid adverse events: A safe way to improve outcomes. *Surg Technol Int* 2016;28:101-9.
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-18.
- Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167.
- Putland AJ, McCluskey A. The analgesic efficacy of tramadol versus ketorolac in day-case laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia* 1999;54:382-5.
- Philippe G, Marcel C, Marc V. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016 Jan;43(1):3-12.
- Swarnkar YK, Gupta R, Arora AM, et al. Comparison of Intravenous Nefopam and Tramadol for Post-operative Analgesia in Adult Patients Scheduled for Laparoscopic Abdominal Surgeries under General Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Indian Anaesth Forum* 2022;23:25-30.
- Sudsayam M, Aumjit W, Somboon T, et al. Perioperative Pain Management for One Day Surgery (ODS) and Minimally Invasive Surgery (MIS) by the Royal College of Anesthesiologists of Thailand. *Thai J Anesthesiol* 2021;47(4):395-407.
- Malinee W. Post-operative Nausea and Vomiting: An Update. *Srinagarind Med J* 2000;15(4):282-6.
- Palaian S, Mishra P, Chhetri AK, et al. Vomiting due to tramadol: a short report from the regional pharmacovigilance center, Western Nepal. *J Clin of Diagn Res.* 2008;2(1):709-711.
- Phakaporn C, Pityaporn C, Petcharat T. Analgesia after Administration of One or Two Dose of Nefopam for Appendectomy: a Randomized Controlled Trial. *Thai J Anesthesiol* 2019;45(1):27-33.