

COMBAT ACUTE PAIN FOR DESIRABLE OUTCOMES

TUESDAY 26TH NOVEMBER 2019

GRAND HYATT ERAWAN BANGKOK HOTEL



SPEAKER :

JUTAMAS SAORAYA, MD.

DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE,
KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

SPEAKER :

ASSOC.PROF.VARUT LOHSIRIWAT, MD.

DEPARTMENT OF SURGERY,
FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY

เนื้อหาในการนำเสนอวันนี้คือ เรื่อง “Combat Acute Pain for Desirable Outcomes” ซึ่งครอบคลุมเรื่องความปวดเฉียบพลัน (Acute pain) ในบริบทของเวชศาสตร์ฉุกเฉินและความปวดหลังการผ่าตัด (Postoperative surgical pain) ในส่วนของศัลยกรรมศาสตร์

CHALLENGES OF ACUTE PAIN MANAGEMENT IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

JUTAMAS SAORAYA, MD.

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยมาแผนก ER (แผนกฉุกเฉิน) ด้วยเรื่องความปวดสูงถึง 70%¹ ซึ่งก็อาจมาด้วย chest pain, abdominal pain หรือ pain ของ extremities ต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม การรักษาเรื่องความปวดมักมีประเด็นปัญหา (challenges) ที่สำคัญหลายประการ คือ

ประเด็นปัญหาที่ 1: การได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอสำหรับอาการปวด (Oligoanalgesia)

Oligoanalgesia ยังเป็นประเด็นปัญหาสำคัญในปัจจุบันทั่วโลก ตัวอย่างเช่น ที่แผนกฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับ pain control ของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยมาด้วยกระดูกหักหรือเคล็ด และมีความปวดระดับรุนแรง จะได้รับการรักษาอาการปวด 63% แต่มีผู้ป่วยเพียงแค่ 3% ที่ได้รับการรักษาอาการปวดภายใน 30 นาที โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะ Oligoanalgesia ในแผนก ER คือ 1. มีผู้ป่วยรอรับการรักษามาก 2. อัตราส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยกับจำนวนเตียงในแผนก ER (Occupancy rate) สูง 3. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี 4. ผู้ป่วยเพศหญิง 5. ผู้ป่วยผิวขาวมีโอกาสได้รับการรักษามากกว่าชนชาติอื่น 6. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะรับการระงับปวดที่น้อยกว่า และผู้ป่วยจะมีโอกาสได้รับการระงับปวดที่ล่าช้ามากกว่า 1 ชั่วโมง นับจากเริ่มการคัดกรองหรือเมื่อเข้ามาในแผนก ER แล้ว หากขณะนั้นมี Occupancy rate ที่สูง² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าอายุของผู้ป่วยก็เป็นปัจจัยสำคัญต่อการได้รับการระงับปวด ผู้ป่วยที่อายุน้อยมีโอกาสได้รับยาแก้ปวดสูงถึง 83.5% ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี มีโอกาสได้รับยาแก้ปวดเพียง 69.7%³

การศึกษา meta-analysis ล่าสุดพบว่าการให้ยาแก้ปวด Opioids ในผู้ป่วยที่มาด้วยปวดท้องไม่ได้มีผลให้เกิดการวินิจฉัยที่ผิดพลาดเพิ่มขึ้น จึงแนะนำว่าสามารถให้ยาแก้ปวดได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากในปัจจุบันมีการส่งตรวจทาง imaging ร่วมด้วย จึงเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยที่แม่นยำได้⁴ อย่างไรก็ตาม ในที่ที่ไม่มี imaging การให้ยา Opioids อาจมีผลให้การตรวจหน้าท้องของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไปได้ 5-10%⁵ ซึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกาเองมีอัตราการให้ยาระงับปวดแก่ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้องเพิ่มมากขึ้นจาก 24% ในปี ค.ศ. 1997 เป็น 97% ในปี ค.ศ. 2005

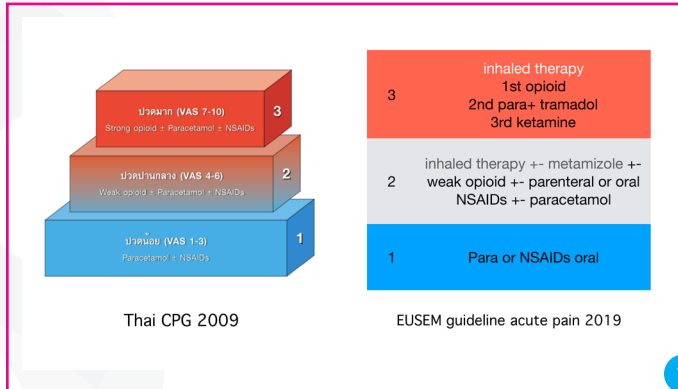
ประเด็นปัญหาที่ 2: การประเมินและรักษาอาการปวดและการเลือกใช้ยาระงับปวดที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

การระงับปวดตามแนวทางของ European Society of Emergency Medicine (EUSEM) ปี ค.ศ. 2019 แนะนำว่าการให้ยาระงับปวดควรเป็นไปตามโรคและสภาพของผู้ป่วย ให้ยาเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน โดยพิจารณาว่ามีข้อห้าม (Contraindication) หรือไม่ คำนึงถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดหลังให้ยา ให้การรักษาด้วยความเห็นอกเห็นใจ (Empathy) ให้การรักษาเป็น multiple modalities อาจมีการรักษาโดยไม่ใช้ยา ร่วมด้วย รวมทั้งต้องประเมินซ้ำหลังการให้ยาเพื่อการระงับปวดอย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดควรมีการประเมินเบื้องต้นภายใน 20 นาที และมีการประเมินซ้ำอีก 60 และ 30 นาที ในผู้ป่วย mild to moderate และ severe pain ตามลำดับ⁶ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรงมากควรได้รับการระงับปวดภายใน 20 นาทีของการมาถึงแผนก ER

การระงับปวดที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพจะทำให้

1. ลดความทุกข์ทรมาน
2. ป้องกันการพัฒนาเป็นอาการปวดเรื้อรัง
3. ลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแผนก ER มีการศึกษาของประเทศแคนาดา

พบว่า การให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอาการปวดภายใน 90 นาที จะสามารถลดระยะเวลาการอยู่ในแผนกฉุกเฉินได้ถึง 1.6 ชั่วโมง จาก 2 guidelines ที่กล่าวมา ไม่ว่าจะเป็น CPG 2009 หรือ EUSEM 2019 ได้บอกเป็นแนวทางเดียวกันว่าควรให้ยาที่ตรงกับความรุนแรงของอาการปวด (รูปที่ 1) ยาที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งได้ ดังนี้

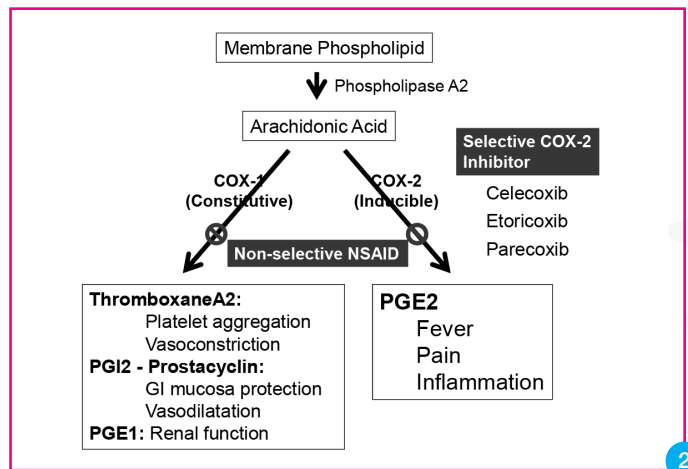


1. Opioids ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยไม่มีผลต่อ local inflammation เหมือนกับยาชา หรือยาในกลุ่ม NSAIDs ยา Opioids ที่มีใช้ในแผนก ER ได้แก่ Morphine, Pethidine, Fentanyl และ Tramadol ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ ลดปวดได้ดี และออกฤทธิ์เร็ว แต่ในขณะเดียวกันก็มีอาการไม่พึงประสงค์มากมายที่อาจจะเกิดขึ้นได้ ไม่ว่าจะเป็นคลื่นไส้ อาเจียน หรือลดการหายใจ ควรระมัดระวังในการใช้ยาในกลุ่มนี้กับผู้ป่วยโรคตับและไต ด้วยเหตุนี้เองประเทศสหรัฐอเมริกาเคยประสบปัญหา Opioid epidemic กล่าวคือ ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการใช้ Opioids เป็นจำนวนมาก ดังนั้น จึงมีนโยบายจาก American College of Emergency Physicians ให้ใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ Opioids เป็นตัวเริ่มต้นในการระงับอาการปวดต่าง ๆ แทน

2. NSAIDs มีกลไกยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxygenase (COX) มีฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ ต้านการอักเสบ เหมาะกับโรคที่มีการอักเสบ เช่น ปวดฟัน ปวดประจำเดือน หรือปวดจากนิ้วในไต ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คือ ระคายเคืองกระเพาะอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหาร ไตเสื่อม แม้ว่าใน guideline NSAIDs ถูกจัดให้อยู่ในอันดับ 2 แต่ในบางโรคที่มีการอักเสบมาก เช่น นิ่วในไต มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับยา NSAIDs และ Opioids พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs จะมี rescue medication ที่น้อยกว่าอีกกลุ่ม กล่าวคือ ผู้ป่วยหายปวดโดยไม่ต้องฉีดยาเพิ่มอีก และอาการคลื่นไส้ อาเจียน พบได้น้อยกว่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ระหว่าง Parecoxib และ Opioids ในผู้ป่วย trauma พบว่า มีประสิทธิภาพในการลดปวดได้เท่าเทียมกัน

ยาในกลุ่ม classical NSAIDs จะยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ส่งผลให้มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร ไต และเกิดเลือดออก กลุ่ม selective COX-2 inhibitors จะไม่มีผลต่อทางเดินอาหารและเกิดเลือดออก แต่จะมีผลต่อแมคโครฟาจ เซลล์บุผนังหลอดเลือด สมออง และไตอยู่บ้าง (รูปที่ 2)

ยา NSAIDs รูปแบบฉีดที่มีใช้ในแผนก ER ได้แก่ Parecoxib ซึ่งมีฤทธิ์เป็น COX-2 inhibitors มากกว่า และ Ketorolac มีฤทธิ์เป็น COX-1 inhibitor มากกว่า มีการศึกษา



เปรียบเทียบความปลอดภัยของยาทั้งสองในกลุ่มผู้ป่วยสุขภาพดี พบว่า Ketorolac มีผลทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้มากขึ้น ซึ่งต่างจาก Parecoxib ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เกิดแผลในทางเดินอาหาร หากใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน (รูปที่ 3)

Safety profile

Table 5 Risk difference (parecoxib vs placebo) of important safety risks during the 28 randomized placebo-controlled trials, adjusted for study

Risk	Parecoxib (weighted % of patients)	Placebo (weighted % of patients)	Weighted risk difference (95% CI)	P-value
GI-related event*				
Hemorrhage	0.16	0.14	0.02 (-0.14, 0.19)	0.78
Perforation	0.00	0.07	-0.07 (-0.15, 0.02)	0.13
Ulceration	0.17	0.05	0.12 (-0.02, 0.26)	0.09
Renal failure and impairment**	1.27	0.63	0.64 (0.23, 1.04)	<0.01
Embolic and thrombotic event*				
Arterial	0.37	0.20	0.18 (-0.05, 0.40)	0.13
Venous	0.19	0.14	0.05 (-0.12, 0.23)	0.55
Mixed or unspecified	0.21	0.16	0.06 (-0.13, 0.24)	0.55
Hypersensitivity reaction				
Anaphylactic (all types)†	9.04	8.86	0.18 (-1.03, 1.39)	0.77
Hypotension**	2.88	2.06	0.82 (0.17, 1.47)	0.01
Angioedema (all types)†	2.67	2.53	0.14 (-0.53, 0.81)	0.68
Severe cutaneous reaction†	0	0	-	-
Masking signs of inflammation				
Skin and soft tissue infections‡	0.00	0.10	-0.10 (-0.20, 0.00)	0.06
Incision site infection†	0.02	0.00	0.02 (-0.02, 0.07)	0.29

Notes: *Based on the MedDRA version 17.1 SMQs of GI hemorrhage, GI perforation, and GI ulceration. †Based on the MedDRA version 17.1 HLT of renal failure and impairment. ‡Based on the MedDRA version 17.1 SMQs of embolic and thrombotic events arterial, embolic and thrombotic events venous, and embolic and thrombotic events vessel type unspecified and mixed arterial and venous. §Based on the MedDRA version 17.1 SMQ of anaphylactic reaction. ¶Based on the MedDRA version 17.1 PT of hypotension. ††Based on the MedDRA version 17.1 SMQ of angioedema. †††Based on the MedDRA version 17.1 SMQ of severe cutaneous adverse reactions. ††††Based on the MedDRA version 17.1 HLT of skin structures and soft tissue infections. †††††Based on the MedDRA version 17.1 PT of incision site infection. **A majority of the events in the renal failure impairment group were classified as oliguria. ***A majority of cases of hypotension were classified as mild or moderate to severe. Abbreviations: GI, gastrointestinal; HLT, high-level term; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SMQs, standard MedDRA queries.

3. Paracetamol IV ยาในรูปแบบบริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถใช้รักษา mild to moderate pain ได้ เมื่อเทียบกับรูปแบบรับประทาน ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงคือ ผื่นแดง คัน หัวใจเต้นเร็ว มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเสื่อมรุนแรง

ประเด็นปัญหาที่ 3: การพิจารณาทางเลือกอื่นของการให้ยาระงับปวด

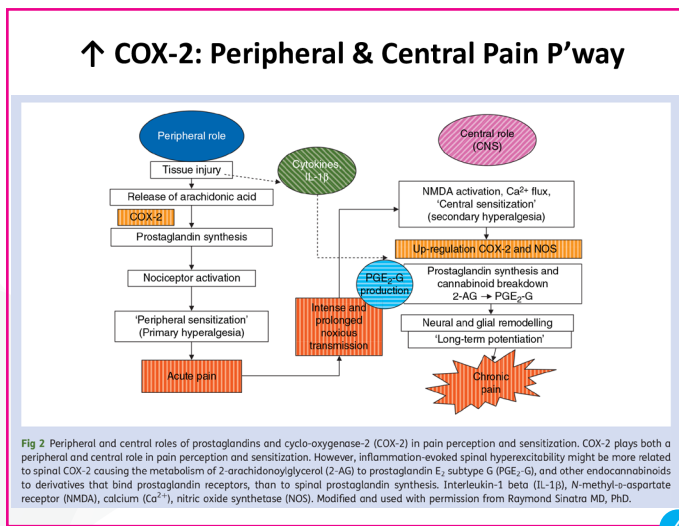
นอกจากนี้ยังมีวิธีการให้ยาระงับปวดอีกหลายวิธีในแผนก ER เช่น การให้ Intranasal Ketamine หรือ Fentanyl ในผู้ป่วยเด็ก, Patient Control Analgesia (PCA), Procedural sedation เช่น การให้ยา pain control และ sedation ในหัตถการ Reduction of shoulder dislocation และ Regional anesthesia เช่น ankle block เป็นต้น นอกจากนี้การระงับปวดโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic management) ในแผนก ER ที่สามารถทำได้ก็มีหลายวิธี เช่น การฝังเข็ม ประคบเย็น อัลตราซาวนด์ การปรับท่าทางผู้ป่วย การพูดคุย (psychological intervention)

MULTIMODAL ANALGESIA FOR ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS)

ASSOC.PROF.VARUT LOHSIRIWAT, MD.

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้ช้าหลังการผ่าตัดคือ 1. มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม หรืออายุรกรรม 2. การทำหน้าที่ของทางเดินอาหารผิดปกติ โดยเฉพาะในรายที่ผ่าตัดลำไส้ อาจมี postoperative ileus รับประทานไม่ได้ คลื่นไส้ อาเจียน 3. การระงับปวดที่ไม่เพียงพอ 4. ผู้ป่วยช่วยเหลือตนเองยังไม่ได้ 5. ไม่มีญาติมารับ แต่ปัจจัยหลักน่าจะมาจากการระงับปวดที่ไม่เพียงพอ อันเนื่องมาจากการใช้ Opioids เป็นหลัก

Pain mediator ตัวหนึ่งที่สำคัญคือ prostaglandin E2 (PGE2) ถูกสร้างโดยเอนไซม์ COX-2 ในการผ่าตัดจะเป็นการกระตุ้นระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) บริเวณผิวหนังที่สัมผัส ทำให้มีการ uptake ของเอนไซม์ COX-2 ผู้ป่วยจะรู้สึกปวดเกิดเป็นความปวดเฉียบพลัน (acute pain) หลังผ่าตัด หากความปวดนี้ดำเนินต่อไปจะกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) เกิด upregulation ของ COX-2 และนำไปสู่ความปวดเรื้อรัง (chronic pain) ในที่สุด¹⁰ (รูปที่ 4)



ถ้ารักษาอาการปวดหลังการผ่าตัดได้ไม่เพียงพออาจทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนทางคลินิกต่าง ๆ เช่น hypercatabolism cardiac event, muscle spasm & joint stiffness, DVT & PE, bowel ileus, urinary retention, hypoxia & pneumonia, psychological suffering เป็นต้น ซึ่งอาการเหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้ช้าลง

การรักษา acute และ chronic pain มีแนวทางไม่เหมือนกัน การรักษา chronic pain ที่ยึดหลักตาม The World Health Organization (WHO) ซึ่งแนะนำให้เริ่มจาก NSAIDs หากยังปวดมากจึงเพิ่มการใช้ Opioids¹¹

ในทางกลับกันการพิจารณาใช้ยาใน acute postoperative pain จะเริ่มจากการใช้ strong opioids เพื่อระงับปวด แต่ทั้งนี้ในปัจจุบันมีหลักฐานอ้างอิงว่าสามารถให้ NSAIDs ร่วมด้วยได้ตั้งแต่ขั้นแรกเพื่อเป็นการลดการใช้ Opioids (Opioid sparing

effect) ซึ่งจะทำให้ผลข้างเคียงของ Opioids ลดลงไปด้วย โดยแนวทางนี้จะตรงกับหัวข้อหนึ่งใน ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) Protocol

พื้นฐานของโปรแกรมส่งเสริมการฟื้นตัวหลังการผ่าตัด (ERAS) ประกอบด้วย 1. Preoperative education 2. Reduction of stress 3. Pain relief 4. Exercise 5. Enteral nutrition¹²

จากองค์ประกอบนี้จะเห็นได้ว่าการควบคุมความปวดที่ดีเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ ERAS ประสบผลสำเร็จ ERAS แนะนำให้ใช้ Multimodal analgesia (MMA) ในระยะหลังการผ่าตัด เชื่อว่า MMA สามารถควบคุมความปวด, ลดการใช้ Opioids และลดผลข้างเคียงของ Opioids¹³⁻¹⁵ ยาที่แนะนำให้ใช้ตาม Level 1 Evidence ของ MMA ได้แก่ Paracetamol, NSAIDs/COX-2 inhibitors, Gabapentin, Pregabalin, Ketamine, Clonidine, Dexamethasone และ Regional anesthesia¹⁴ โดยมีการศึกษาแบบ network meta-analysis เกี่ยวกับการใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดใหญ่ พบว่าการใช้ COX-2 inhibitors, NSAIDs หรือ Paracetamol + NSAIDs/COX-2 inhibitors ร่วมด้วยจะสามารถลดการใช้ Morphine ได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังมีฤทธิ์ระงับปวดเพิ่มขึ้นอีกด้วย โดยถ้าใช้ COX-2 inhibitors จะสามารถลดปริมาณ Morphine ได้ 10.9 mg และไม่เพิ่ม surgical bleeding แต่ในทางกลับกันถ้าให้ NSAIDs อาจเพิ่ม surgical bleeding ได้

หลักการสำคัญของการให้ยาระงับปวดคือ ต้องให้ทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด (Perioperative analgesia)¹⁶

แนวทางปฏิบัติเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่อไตจากการใช้ NSAIDs คือ 1. หลีกเลี่ยงในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD) และ renal insufficiency เนื่องจาก NSAIDs จะลดปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงไต (renal blood flow) ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ หรือมีภาวะ hypovolemic shock ผู้ป่วยที่ใส่ยาที่มีผลต่อการทำงานของไตอยู่เดิม เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ aminoglycoside 2. ควรควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยให้ดีก่อนให้ยา COX-2 inhibitors 3. ใช้ขนาดยาต่ำสุดที่ได้ผลการระงับปวดและใช้สั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้

หากหวังผลการระงับปวดเป็นหลักควรเลือกใช้ selective COX-2 inhibitors อาทิ Celecoxib และ Etoricoxib เป็นยาในรูปแบบรับประทาน และ Parecoxib เป็นยาในรูปแบบฉีด ข้อควรระวังคือ ห้ามให้ในผู้มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา ข้อดีของยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors คือ ลดปวดจากการเคลื่อนไหวได้ดี และมี Opioid sparing effect ได้ถึง 30-70% ไม่มีผลต่อภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัด และไม่มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร¹⁷ แต่อย่างไรก็ตาม มีข้อห้ามใช้ COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีประวัติ 1. Ischemic heart disease 2. Ischemic stroke และ 3. Peripheral arterial occlusion disease และควรระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ผู้ป่วยโรคตับที่คำนวณ Child-Pugh score ได้มากกว่า 9 คะแนน และผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่คุมได้ไม่ดี

	NSAIDs (incl. COX2i)	Opioids
Action	Peripheral & Central	Central > Peripheral
Anti-inflammation	Yes	No
Addiction / Dependence	No	Yes
Ceiling effect	Yes	No
Common side effects	GI irritation, Bleeding problem, (rarely occur w/ COX2i) CV safety, AKI	Sedation, N/V, Resp. depression, Ileus, Constipation, Urinary retention, Itching

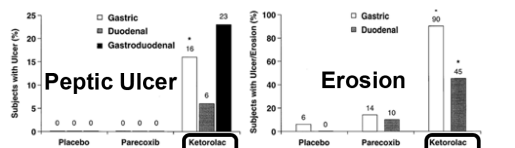
5

สรุปกลไกการออกฤทธิ์ คุณสมบัติ และผลข้างเคียงของ NSAIDs และ Opioids (รูปที่ 5)

Parecoxib เป็น COX-2 inhibitors แบบฉีดเพียงตัวเดียว คุณสมบัติคือ ออกฤทธิ์เร็วภายใน 10 นาที และยาวนานถึง 24 ชั่วโมง บริหารยาได้ทั้งแบบ IV และ IM ขนาดในการใช้ยาคือ 20-40 mg ทุก 12 ชั่วโมง Parecoxib มีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาระงับปวดหลายชนิด เช่น การศึกษาประสิทธิภาพที่เทียบเท่ากับ Morphine 6-12 mg หรือการศึกษาเปรียบเทียบ Parecoxib และ Ketorolac พบว่ามีประสิทธิภาพการระงับปวดไม่ต่างกัน แต่จะมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่ต่างกัน กล่าวคือ ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารจาก Parecoxib พบเพียง 2-7% เมื่อเทียบกับ Ketorolac ที่พบได้สูงถึง 45-85%^{8,18} (รูปที่ 6) Parecoxib เมื่อให้แล้วจะไม่มีผลต่อการจับตัวของเกล็ดเลือด แต่ Ketorolac สามารถลดการจับตัวของเกล็ดเลือดได้ถึง 80% หลังการบริหารยาครั้งแรก และมี bleeding time ยาวนานขึ้นหลังให้ยาไปแล้ว 5 วัน¹⁹ ในทางกลับกันมีการศึกษายืนยันว่า selective COX-2 inhibitors ไม่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกระหว่างและหลังการผ่าตัด และไม่แสดงผลกระทบต่อการจับตัวของเกล็ดเลือด

GI Safety: Parecoxib vs Ketorolac

Posttreatment EGD Mean age 35, HP+ 40%	x 7 days		x 5 days
	Placebo (n = 41)	Parecoxib Sodium 40 mg bid IV (n = 41)	Ketorolac 30 mg qid IV (n = 40)
All erosions/ulcers (score 3-7)			
Gastroduodenal	5 (12%)	3 (7%)	34 (85%)*
Gastric	4 (10%)	2 (5%)	34 (85%)*
Duodenal	1 (2%)	1 (2%)	18 (45%)*



Stoltz et al. AJG 2002, Harris et al. JCG 2004

6

นอกจากนี้การศึกษา retrospective ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับ การผ่าตัดลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบว่าการใช้ COX-2 inhibitors จะช่วยลดการใช้ Opioids ได้ถึง 70% ผู้ป่วยรับประทานยาและ ขับถ่ายได้เร็ว และกลับบ้านได้เร็วขึ้นด้วย²⁰ (รูปที่ 7)

ข้อแนะนำสำหรับการให้ยาระงับปวดก่อนการผ่าตัดใหญ่ (major surgery) คือ 1. ช่วง Preoperative: ให้ยา Paracetamol

My Experience of COX2i in Colorectal Sx

	COX-2i (n=75)	Control (n=75)	P-value
Pain score POD1-3	0.5-1.5	0.5-1.5	N.S.
Opioid mg./KG POD1	↓ 70%	0.22	< 0.001
Opioid mg./KG POD2		0.25	< 0.001
Opioid mg./KG POD3		0.07	< 0.001
Time to solid diet (d)	1 (1-2)	2 (2-3)	< 0.001
Time to defecate (d)	2 (2-3)	3 (3-4)	< 0.001
Overall complication	11%	23%	0.08
Length of stay (d)	4 (3-5)	5 (4-6)	< 0.001

Lohsirivat V. World J Gastrointest Oncol 2016; 8(7): 543-9

7

และอาจพิจารณา COX-2 inhibitors ร่วมด้วยถ้าไม่มีข้อห้าม ในการให้ยา premedication 2. ช่วง Intraoperative: ฉีดยาชาขอบแผล หรือทำ epidural block 3. ช่วง Postoperative: ให้ยา COX-2 inhibitors รับประทานตั้งแต่วันแรกหลังผ่าตัด ในรายที่ให้น้ำและอาหาร อาจให้ยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และให้ยาฉีด Morphine รับประทานทุก 2 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวดรุนแรง 4. Home medication: COX-2 inhibitors รับประทานนาน 5-7 วัน ร่วมกับ Paracetamol รับประทานทุก 6 ชั่วโมง นาน 3 วัน

โดยสรุป การบรรเทาความปวดเฉียบพลันจะช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว วิธีการระงับปวดหลังผ่าตัดที่แนะนำให้ใช้คือ multimodal analgesia โดย Parecoxib เป็นยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ที่มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็ว ออกฤทธิ์นาน มีประสิทธิภาพระงับปวดดี และมีความปลอดภัยเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยา กลุ่ม conventional NSAIDs

References

- Mura P, Serra E, Marinangeli F, Patti S, Musu M, Piras I, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. J Pain Res. 2017;10:2781-8.
- Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. Ann Emerg Med. 2008 Jan;51(1):1-5.
- Quattromani E, Normansell D, Storkan M, Gerdekman G, Krits S, Pennix C, et al. Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. J Emerg Med. 2015;48(6):653-9.
- Gavrilidis P, de Angelis N, Tobias A. To Use or Not to Use Opioid Analgesia for Acute Abdominal Pain Before Definitive Surgical Diagnosis? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Med Res. 2019;11(2):121-6.
- Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? JAMA. 2006;296(14):1764-74.
- The College of Emergency Medicine Best Practice Guideline. Management of Pain in Adults. December 2014.
- Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. 2011;10(4):655-83.
- Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, Hubbard RC. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. J Clin Gastroenterol. 2004;38(7):575-80.
- Sotoodehnia M, Faramahini-Farahani M, Safaie A, Rasooli F, Baratloo A. Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. Korean J Pain. 2019;32(2):97-104.
- Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? BJA. 2010;105(S1):i69-i85.
- Wilson I, Eltringham R, Charlton E. Update in Anesthesia. 1997;7:1-17.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. BJA. 1997;78(5):606-17.
- Ly L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis. 2012;27(12):1549-54.
- Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence, 4th Edition. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. 2015.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From The American Pain Society, The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and The American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17(2):131-57.
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993;77(2):362-79.
- Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. J Pain Symptom Manage. 2003;25(2 Suppl):S21-31.
- Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, LeComte D, Talwalker S, Dhadda S, Hubbard RC. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. Am J Gastroenterol. 2002;97(1):65-71.
- Noveck R, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard R. Parecoxib Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals: Two Randomised, Controlled Trials. Clin Drug Invest. 2001;21(7):465-76.
- Lohsirivat V. Opioid-sparing effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on surgical outcomes after open colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery protocol. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(7):543-9.