



อนุสาขาการบำบัดเจ็บทางออร์โธปิดิกส์ ราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย

เสนอบันทึกการประชุมวิชาการ TOTAC The Series เรื่อง

The Green Whistle: New Inhaled Analgesic for Pain Management

สนับสนุนโดย บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

วันที่ 7 กรกฎาคม 2564



ผู้ดำเนินรายการ

ศส.อ.พ.ชนะการ พรพัฒน์กุล

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ผู้บรรยาย

พศ.ดร.อ.พ.ภาสกร สวัสดิ์ดิรัจฉัย

ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้บรรยาย

ศส.อ.พ.สัญญา นียมบุกุล

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



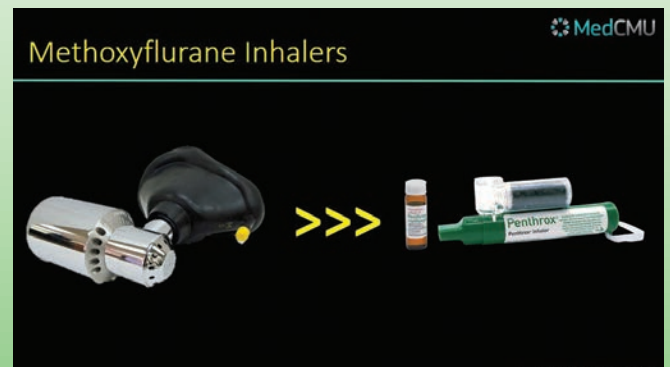
Pharmacology of Methoxyflurane in Acute Pain Management

พศ.ดร.อ.พ. ภาสกร สวัสดิ์ดิรัจฉัย

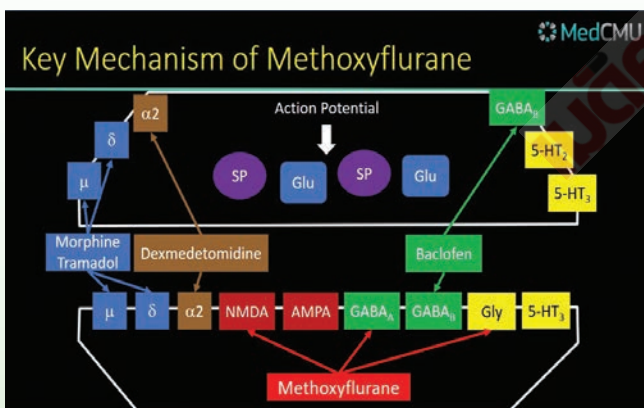
ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Methoxyflurane ถูกคิดค้นและได้รับการพัฒนาขึ้นมาใช้เป็นยา inhaled anesthetic ตั้งแต่ปี ค.ศ.1960 และในเวลาต่อมาได้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้อีกหลายตัว เช่น isoflurane, sevoflurane และ desflurane ทำให้ methoxyflurane ได้รับความนิยมลดลง โดยพบว่า methoxyflurane มีข้อจำกัดในการใช้เป็นยาระงับความรู้สึกก็คือ side effect ในแง่ nephrotoxicity อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ methoxyflurane ใน subanesthetic concentration สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย สามารถลดอาการปวดได้เป็นอย่างดี โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยมี deep sedation และไม่ทำให้เกิด nephrotoxicity

เป็นที่มาของการพัฒนา methoxyflurane ในรูปแบบ methoxyflurane inhaler ขึ้นมาใช้ใน ambulance services สำหรับการบรรเทาอาการปวดจากอุบัติเหตุเป็นครั้งแรกในปี 1962 และได้รับการพัฒนาเรื่อยมาจนปัจจุบันที่ methoxyflurane inhaler มีลักษณะคล้ายนกหวีดสีเขียว โดยมี activated carbon chamber ประกอบอยู่ด้านบน



Methoxyflurane มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเข้าไป enhance $GABA_A$ receptors และ glycine receptors ซึ่งพบว่ามีอยู่หนาแน่นมากที่บริเวณ dorsal horn ใน spinal cord ทำให้ dorsal horn เกิดภาวะเฉื่อยช้าน ไม่ส่งสัญญาณความปวดที่รับมาจากเส้นประสาท A-delta หรือ C-fibers ขึ้นไปยัง somatosensory cortex (S1) หรือ somatosensory cortex (S2) ในสมองส่วน thalamus ซึ่งเป็น relay neuron ที่สำคัญของการส่งสัญญาณความปวดไปยัง cerebral cortex นอกจากนี้ methoxyflurane ยังเข้าไปออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ซึ่งเป็น receptor สำคัญตัวหนึ่งของ glutamate ที่ dorsal horn ใน spinal cord จึงทำให้ glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทสำคัญในการนำส่งสัญญาณความปวด ไม่สามารถจับกับ NMDA receptor ได้ ไม่สามารถกระตุ้นให้มีการส่งสัญญาณความปวดจาก spinal cord กลับขึ้นไปยัง S1 หรือ S2 ดังนั้น ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของ methoxyflurane ทั้งต่อ $GABA_A$ receptors, glycine receptors และ NMDA receptors จึงมีผลทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดน้อยลง



Methoxyflurane ถึงแม้จะมีโครงสร้างทางเคมีของยาอยู่ในกลุ่มเดียวกับ inhaled anesthetics ไม่ว่าจะเป็น isoflurane, sevoflurane หรือ desflurane ที่วิสัญญีแพทย์นิยมใช้กัน แต่ methoxyflurane มีคุณสมบัติที่แตกต่างที่สำคัญ ๆ ได้แก่ ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินหายใจ ผู้ป่วยจึงสามารถใช้สูดดมได้อย่างสะดวกสบาย ไม่ติดไฟ ไม่เกิดการระเบิดในอากาศหรือออกซิเจน และที่สำคัญก็คือ การใช้ methoxyflurane ใน subanesthetic dose ช่วยลดความปวดที่เกิดขึ้นได้ ในแง่ของ pharmacokinetics ของยา methoxyflurane พบว่า มีการดูดซึมผ่านปอดและกระจายตัวผ่านกระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ methoxyflurane ยังละลายในไขมันได้ค่อนข้างดีมาก โดย methoxyflurane มีค่า oil/gas partition coefficient

ที่สูงมาก ทำให้เมื่อผู้ป่วยใช้ methoxyflurane inhaler จึงสามารถออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้อย่างรวดเร็ว โดยมีการศึกษาที่พบว่า methoxyflurane inhaler ออกฤทธิ์ได้ภายในเวลา 4 นาที ซึ่งรวดเร็วกว่าการออกฤทธิ์ของ IV opioid ในแง่ของการกำจัดยา methoxyflurane ออกจากร่างกาย พบว่ามี metabolites ที่สำคัญคือ free fluoride ion และ oxalic acid ที่ทำให้เกิด nephrotoxicity ในกรณีที่ใช้ยาตัวนี้เป็น inhaled anesthetic แต่ในปัจจุบันที่ใช้ในขนาดของ subanesthetic dose เพื่อเป็น inhaled analgesic จึงไม่ทำให้เกิดปัญหาในเรื่อง nephrotoxicity เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการบรรเทาปวดมีค่า serum fluoride เพียง 4.7 $\mu\text{mol/L}$ ในขณะที่ขนาดยาของการใช้เป็นยาดมสลบมีค่า serum fluoride ของ safe upper limit เท่ากับ 40 $\mu\text{mol/L}$ ดังนั้นจึงสามารถใช้ยาตัวนี้ได้อย่างปลอดภัย

Nephrotoxicity and Serum Fluoride Levels

	MAC hours	Serum fluoride levels ($\mu\text{mol/L}$)	Blood methoxyflurane (mg/mL)
Analgasic dosing of methoxyflurane			
Penthex 3 mL	0.3	4.7*	0.006-0.026*
Anesthetic dosing of methoxyflurane			
Calculated average	1.0	20	10-13
Safe upper limit	2.0	40	20-26
Sublethal toxicity	2.5-3.0	>50	25-33
Clinical toxicity	>5	>90	>45

- Max. exposure to methoxyflurane from a single methoxyflurane device is 0.3 MAC-hours
- Maximum recommended dose for analgesia of 5 inhalers/week (0.59 MAC-hours)
- The safe upper limit of exposure to methoxyflurane is 2 MAC-hours, which gives a serum fluoride level of 40 $\mu\text{mol/L}$

Poster: KM, et al. Emergency Medicine 2018; 13: 149-154

Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

Rapidly absorbed by the lungs and distributed via the bloodstream

Biotransformation

- Metabolized by dechlorination and o-demethylation
- Mediated by CYP 450 enzymes 2E1, 2A6, 2B6, 3A4

Excretion

- Exhalation of unaltered methoxyflurane (~20%)
- Urinary excretion of free fluoride ions and oxalic acid (30%)

Source: KD, Hark, Exp Toxicol 2018; 315: 912-918; Coffey J, et al. Emerg Med J 2019; 35: 812-818; Marwede ED, Thummett KE. Anaesthesiology 2019; 70: 407

ในแง่ side effects ของ methoxyflurane inhaler พบว่า ไม่ทำให้เกิด serious side effects และมี well-tolerated ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ โดยผลข้างเคียงส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ dizziness และ somnolence ซึ่งมีคำแนะนำว่า ควรใช้ inhaled analgesic agent ในผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดี (full conscious)

ดังนั้น เมื่อใช้ methoxyflurane inhaler แล้วเกิดอาการง่วงนอนขึ้นมา ผู้ป่วยจะหยุดการสูดดมยาไปเอง

ส่วน indication ของ methoxyflurane inhaler ปัจจุบันมีการใช้ inhaled analgesic agent ในมากกว่า 40 ประเทศทั่วโลก ไม่ว่าจะเป็นแคนาดา ออสเตรเลีย หรืออีกหลายประเทศในยุโรป รวมถึงประเทศไทย โดยใช้เป็น emergency pain reliever ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มี conscious เป็นปกติ และมี pain score มากกว่า 4 คะแนน ซึ่งรวมถึง acute pain ที่เกิดจาก trauma โดยสามารถใช้ methoxyflurane inhaler สำหรับบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้นในทุกตำแหน่งของร่างกาย และปัจจุบันมีหลาย clinical trials ที่ศึกษาเกี่ยวกับการใช้ methoxyflurane inhaler ใน indications ต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการใช้ในทางออร์โธปิดิกส์สำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีเรื่องของ dislocations หรือจะเป็นการใช้สำหรับการบรรเทาปวดที่เป็น acute pain, postoperative pain หรือ dental pain ก็สามารถใช้ methoxyflurane inhaler ร่วมด้วยได้ ส่วนเรื่องการป้องกันการได้รับขนาดยาที่สูงเกินไปของ methoxyflurane inhaler นั้น มีคำแนะนำว่า ห้ามใช้ methoxyflurane inhaler เกิน 2 ขวดต่อวัน และห้ามใช้เกิน 5 ขวดต่อสัปดาห์

สำหรับความแตกต่างระหว่าง methoxyflurane inhaler และ opioids ซึ่งเป็นยาที่นิยมใช้ในช่วง acute pain และ postoperative pain พบว่า methoxyflurane inhaler ไม่ทำให้เกิดภาวะ respiratory depression และไม่มีผลข้างเคียงต่อ vital signs ขณะที่ opioids อาจจะมีผลต่อ vital signs และทำให้เกิดภาวะ respiratory depression ได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ morbid obesity หรือมีประวัติในเรื่อง obstructive sleep apnea ก็สามารถใช้ methoxyflurane inhaler ได้ อีกทั้งในแง่ของ addiction พบว่า methoxyflurane inhaler ไม่ทำให้เกิดปัญหา addiction และที่สำคัญก็คือว่า methoxyflurane inhaler ออกฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดได้รวดเร็วกว่า opioids

ส่วนในแง่ contraindications ของ methoxyflurane inhaler ได้แก่ ห้ามใช้เป็น anesthetic agent ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา methoxyflurane หรือ fluorinated anesthetic ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ malignant hyperthermia ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี liver function ไม่ค่อยดีหรือมี renal impairment และควรใช้ด้วยความระมัดระวังหรือควรหลีกเลี่ยงการใช้ methoxyflurane inhaler ในผู้ป่วยที่มีประวัติ cardiovascular instability, respiratory depression และมี altered level of consciousness สำหรับ special precautions ของ methoxyflurane inhaler ในสตรีตั้งครรภ์ ปัจจุบันผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่ได้แสดงให้เห็นถึงผลที่เป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ อย่างไรก็ตาม มีคำแนะนำให้ใช้ methoxyflurane inhaler อย่างระมัดระวังในสตรีตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ขณะที่ในคนที่ให้นมบุตรก็ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการขับยา methoxyflurane ออกมาในน้ำนม แต่ก็มีคำแนะนำว่า ควรระมัดระวังการใช้ methoxyflurane inhaler ในมารดาที่อยู่ระหว่างการให้นมบุตร ส่วนผลต่อการเจริญพันธุ์ก็ยังไม่มีความชัดเจนเช่นกันเกี่ยวกับผลของ methoxyflurane inhaler ต่อการเจริญพันธุ์ โดยจากข้อมูลเท่าที่มีอยู่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า methoxyflurane ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอสุจิ

โดยสรุป inhaled methoxyflurane (Pentrox®) ถือเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่สามารถใช้ในการระงับความปวดแบบ acute pain ให้กับผู้ป่วย สามารถใช้ได้อย่างสะดวก บริหารยาอย่างง่าย เนื่องจากผู้ป่วยสามารถสูดดม analgesic agent ตัวนี้ได้ด้วยตนเอง โดย methoxyflurane inhaler ออกฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดได้อย่างรวดเร็ว และที่สำคัญก็คือ ไม่ทำให้เกิด nephrotoxicity ขณะที่ side effects ส่วนใหญ่ที่พบไม่ได้เป็น serious side effects ที่พบได้แก่ อาการง่วงนอน หรือเวียนศีรษะเพียงเล็กน้อย

Clinical Experience of Methoxyflurane ศ.ดร.อรรถวิทย์ บุญบุญ

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

การใช้ methoxyflurane inhaler ที่ผู้บรรยายใช้บ่อย ๆ ได้แก่ ใช้ในการทำหัตถการต่าง ๆ เช่น การ reduce fractures dislocation การ remove pin การ manipulation stiff elbow หรือการทำหัตถการที่ไม่ใช้ local anesthesia และในระยะหลัง ๆ ที่มีการใช้ methoxyflurane inhaler กันมากขึ้น คือ การใช้ analgesic agent ตัวนี้ร่วมกับ local anesthesia ใน

	Methoxyflurane inhaler	Opioids
Effect on V/S	x	✓
Addiction	x	✓
Invasive	x	✓
Controlled substance	Faster	Slower
Require long observation period	x	✓

การผ่าตัด WALANT surgery (Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet) นั่นก็คือ การใช้ methoxyflurane inhaler ก่อนฉีด lidocaine ซึ่งเป็นยาชาที่ใช้ระงับความรู้สึกเฉพาะที่เพื่อลดอาการปวดจากการฉีดยาชา และรวมถึงการให้ผู้ป่วยสูด methoxyflurane inhaler เพิ่มเติมระหว่างการผ่าตัดเพื่อลดอาการปวด



โดยในการทำ WALANT ต้องเลือกคนไข้ที่ให้ความร่วมมือดี และหัตถการที่จะต้องเป็นหัตถการที่แพทย์คุ้นเคย ตัวอย่างเคสที่นำเสนอในการใช้ methoxyflurane inhaler ในการทำ WALANT ได้แก่ patella fracture, remove screw distal humerus, fixation of Rolando fracture, metacarpal locking nail



การใช้ methoxyflurane inhaler ในการทำ WALANT จะช่วยลด pain จากการฉีดยาชา ขณะเดียวกันก็ช่วยลด intraoperative pain ด้วย นอกจากนี้ ยังช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกมั่นใจ

มากขึ้นเกี่ยวกับ pain control โดยจากการประชุมแบบ webinar เกี่ยวกับการแลกเปลี่ยนประสบการณ์ของการใช้ methoxyflurane inhaler ที่จัดขึ้นก่อนหน้านี้นี้ในเดือนพฤษภาคมที่ผ่านมา แพทย์ ออร์โธปิดิกส์และศัลยแพทย์หลายท่านมีการใช้ methoxyflurane inhaler ในการทำหัตถการหลายอย่าง ไม่ว่าจะเป็น wound debridement, remove pin ilizarov, selective nerve root block หรือการทำ lumbar nucleoplasty พบว่า methoxyflurane inhaler ช่วยลดอาการปวดได้อย่างดี

โดยสรุป methoxyflurane inhaler สามารถช่วยลดอาการปวดจากการฉีดยาชาและอาการปวดในระหว่างการทำหัตถการต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ methoxyflurane inhaler อาจมีปัญหาได้บ้างในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เคยสูบบุหรี่หรือดื่มสุราและไม่อยากมีอาการมึนเมา methoxyflurane inhaler นอกจากจะลดอาการปวดแล้ว การให้ยาตัวนี้ยังช่วยในเรื่องของ psychological support ให้กับผู้ป่วยด้วย นั่นก็คือช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกมีความมั่นใจมากขึ้นที่สามารถ control pain ได้ด้วยตัวเอง

Q&A

Q1 ใช้ร่วมกับยา NSAIDs ได้หรือไม่ และแนะนำใช้ยากลุ่มใดร่วมกัน

ผศ.ดร.นพ.ภาสกร สวัสดิ์รักษ์ - สามารถใช้ร่วมกันได้ โดยมีการศึกษาใช้ methoxyflurane inhaler ร่วมกับยา analgesic กลุ่มอื่น ตัวอย่างเช่น NSAIDs, Opioid, ยาชา, การทำร่วมกับ peripheral nerve block, regional block ก็สามารถใช้ร่วมกันได้อย่างปลอดภัย

Q2 ให้สูดยานานเท่าไร ก่อนทำหัตถการ

รศ.นพ.สัญญา นียมบุก - ให้คนไข้สูดยาประมาณ 3-5 นาที หรือสูด 10 ครั้ง ซ้ำๆ ก่อนทำหัตถการ

Q3 Methoxyflurane inhaler ประเด็น drugs และ anti-doping เป็นอย่างไร

รศ.นพ.ชนะการ พรพัฒน์กุล - ไม่อยู่ใน WADA list (World Anti-Doping Agency) อีกทั้งเป็น consensus statement ใน International Olympic Committee (IOC) ในการรักษา acute, severe pain

หมายเหตุ โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมจากเอกสารกำกับยา