



Daiichi-Sankyo

ChulaPM Symposium

หน่วยระจิบปวด ฝ่ายวิสิญญ์วิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ
สภากาชาดไทย

ร่วมกับ

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

New Inhaled Analgesic for Pain Management



รศ.นพ. ปิ่น ศรีประจิดดิชัย

ภาควิชาวิสิญญ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

บรรยายโดย



ผศ.นพ. รัตนเทพ ต้นเผ่าพงษ์

ภาควิชาออโรโปิติกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

Pharmacology of Methoxyflurane in Acute Pain Management

รศ.นพ. ปิ่น ศรีประจิดดิชัย

ยาเมทอกซีฟลูเรน (Methoxyflurane) เดิมเป็นยาระจิบความรูสิักที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในวิสิญญ์แพทย์ในช่วงปีคริสต์ทศวรรษ 1960s อย่างไรก็ตาม ในช่วงปี 1970s มีรายงานเกี่ยวกับปัญหา nephrotoxicity (dose-dependent) เนื่องจากมี fluoride เป็นส่วนประกอบอยู่ในโครงสร้างโมเลกุลของยา ซึ่งการใช้ยาทางวิสิญญ์เพื่อดมสลบ จะใช้ค่า Minimum alveolar concentration (MAC) คือ ค่าความเข้มข้นของยา

ระจิบความรู้สึกที่สามารถยับยั้งการตอบสนองต่อความเจ็บปวดในผู้ป่วยร้อยละ 50 โดยเมทอกซีฟลูเรนใช้ MAC เท่ากับ 0.16% ต่อเนื่องกันเป็นเวลานานประมาณ 2.5 – 3 ชั่วโมง ในการใช้เป็นยาระจิบความรู้สึก (anesthetic agent) ต่อมาพบว่าเมทอกซีฟลูเรนมีฤทธิ์ระจิบปวดเมื่อสูดดมในขนาดยาต่ำ (low-dose methoxyflurane) ซึ่งเป็นการใช้ยาในเวลาสั้น ๆ ดังนั้น โอกาสที่จะเกิด nephrotoxicity จึงน้อยลง เมทอกซีฟลูเรนมีคุณสมบัติทางยาที่สำคัญ คือ มี onset ค่อนข้างเร็วประมาณ 4 นาที เทียบกับประมาณ 5 นาที ของการให้มอร์ฟีนทางหลอดเลือดดำที่จำเป็นต้องมีการเปิดเส้นและการประกอบชุดน้ำเกลือ ในขณะที่การเตรียมยาเมทอกซีฟลูเรนทำได้ง่ายกว่า

เพียงเตยาลงในกระบอกสูดยาแล้วสูดทางปากเพื่อบรรเทาอาการปวด นอกจากนี้ เมื่อสูดเมทอกซีฟลูเรนเข้าไปแล้ว ยาจะออกฤทธิ์อยู่ในกระแสเลือดได้ค่อนข้างนานประมาณ 15-30 นาที เนื่องจากมีค่า blood gas partition coefficient ค่อนข้างสูง คือ 13

ทั้งนี้ เพื่อความปลอดภัยในการใช้เมทอกซีฟลูเรนเป็นยาสูดดมในการบรรเทาอาการปวด จึงมีคำแนะนำให้จำกัดการใช้ analgesic dose ของเมทอกซีฟลูเรนไม่เกิน 2 กระบอกสูดยา (6 มล.) ภายใน 1 วัน และไม่เกิน 5 กระบอกสูดยา (15 มล.) ภายใน 1 สัปดาห์ เพื่อไม่ให้เกิดปัญหาไต โดยการใช้นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของเมทอกซีฟลูเรนจะมีค่า MAC-hours อยู่ที่ 0.59 ซึ่งต่ำกว่าถึงประมาณ 5 เท่า เมื่อเทียบกับค่า MAC-hours 2.5-3.0 ที่เป็นอันตรายต่อไต สำหรับการใช้นเมทอกซีฟลูเรนในทางคลินิกเป็นยาสูดดมเพื่อบรรเทาอาการปวด มีข้อบ่งชี้ที่มีรายงานจากหลายการศึกษา มากที่สุดก็คือ การบาดเจ็บ (trauma) และรวมถึงการบาดเจ็บทางการกีฬา (sporting accidents) ยาเมทอกซีฟลูเรนในขนาดต่ำเพื่อบรรเทาอาการปวดยังเป็น treatment option สำหรับ labor pain, burn dressing changes, postoperative pain, cosmetic procedures และในทันตกรรม ในส่วนข้อห้ามใช้ยา ได้แก่ head injury, unconsciousness ระดับความรู้สึกตัวลดลงรวมถึงผลจากแอลกอฮอล์ และ malignant hyperthermia สำหรับผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ยาเมทอกซีฟลูเรนในขนาดต่ำเพื่อบรรเทาอาการปวด ได้แก่ ง่วงเล็กน้อย คลื่นไส้และปวดศีรษะ



CLINICAL USES

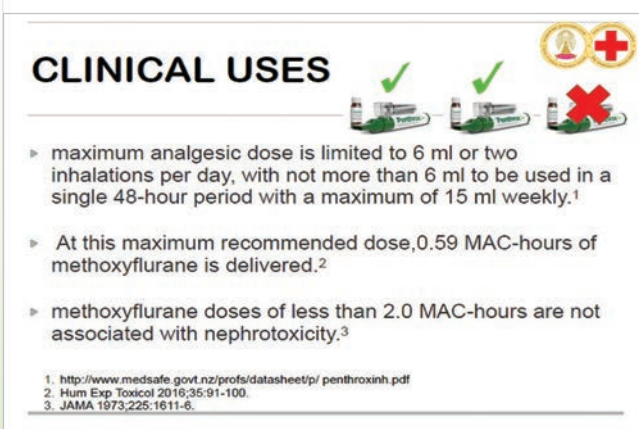
- ▶ sporting accidents, trauma¹
- ▶ labor pain^{2,3}
- ▶ burn dressing changes^{4,5}
- ▶ postoperative pain⁶
- ▶ adult and pediatric dentistry⁷

1. Open Emerg Med J 2010;3:7-13.
2. Can Anaesth Soc J 1969;16:66-71.
3. Br Med J 1967;4:767-70.
4. Br J Anaesth 1969;41:1080-5.
5. Br J Anaesth 1972;44:517-22.
6. Anesth Analg 1972;51: 208-12.
7. Anaesthesia 1971;26:495-8.

Analgesic Use of Inhaled Methoxyflurane

ผศ.นพ. ณะเทพ ต้นเผ่าพงษ์

การใช้นเมทอกซีฟลูเรน (methoxyflurane) เป็นยาสูดดมเพื่อบรรเทาอาการปวด มีข้อมูลด้านความปลอดภัยสำคัญในเรื่อง renal toxicity ซึ่งเป็นประเด็นด้านความปลอดภัยที่เป็นที่กังวลกัน เนื่องจากการใช้ยาในการระงับความรู้สึก (anesthetic use) ของเมทอกซีฟลูเรนในอดีตมีปัญหา nephrotoxicity จนต้องเลิกใช้กันไปนั้น มีข้อมูลการศึกษาพบว่าการใช้เมทอกซีฟลูเรนในขนาดต่ำเพื่อใช้เป็นยาสูดดมเพื่อบรรเทาอาการปวดชั่วคราวมี safety margin ค่อนข้างสูงประมาณ 2.7 ถึง 8 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ยาเมทอกซีฟลูเรนในการระงับความรู้สึก โดยมีรายงานความเสี่ยงของการเกิด nephrotoxicity น้อยมาจากขนาดยาในการให้เพื่อบรรเทาปวด (analgesic use) ของ methoxyflurane inhaler ด้วย โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 6 มล. ต่อวัน (2 ขวด) และ 15 มล. ต่อสัปดาห์ (5 ขวด) นอกจากนี้ผลจากการศึกษา randomized clinical METHANE-SIRIO 4 study ที่รายงานไว้ใน *Cardiology Journal* เดือนตุลาคม ปี 2021 พบว่าเมทอกซีฟลูเรนมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากมอร์ฟีน ดังนั้น methoxyflurane จึงไม่มีผลในเรื่อง respiratory depression, ไม่มีผล delay antiaggregatory



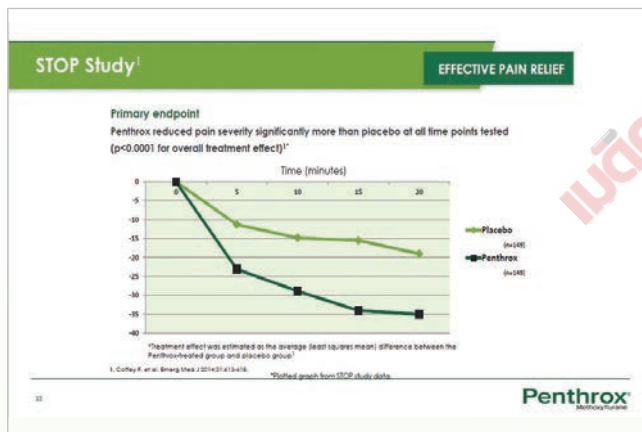
CLINICAL USES

- ▶ maximum analgesic dose is limited to 6 ml or two inhalations per day, with not more than 6 ml to be used in a single 48-hour period with a maximum of 15 ml weekly.¹
- ▶ At this maximum recommended dose, 0.59 MAC-hours of methoxyflurane is delivered.²
- ▶ methoxyflurane doses of less than 2.0 MAC-hours are not associated with nephrotoxicity.³

1. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/pentroxinh.pdf>
2. Hum Exp Toxicol 2016;35:91-100.
3. JAMA 1973;225:1611-6.

effect ของยาในกลุ่ม antiplatelets อย่างเช่น ticagrelor และมิ gastrointestinal (GI) side effects ไม่มากนัก

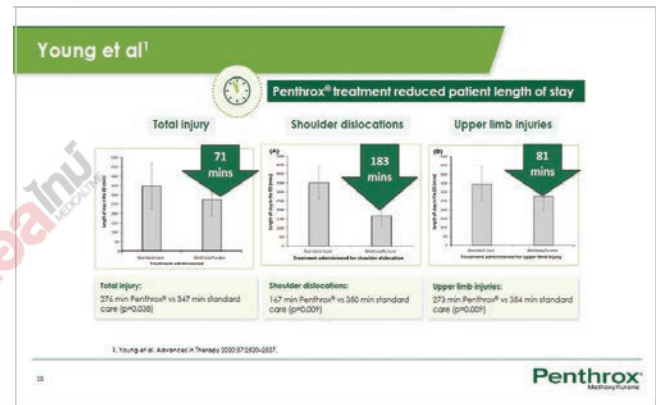
ส่วนข้อมูลด้านประสิทธิภาพของการใช้เมทอกซีฟลูเรน เป็นยาสุดคมเพื่อบรรเทาอาการปวด มีรายงานจากหลายการศึกษา โดยการศึกษาที่ชื่อว่า STOP study เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย acute pain จาก minor trauma จำนวน 300 คน ในแผนกฉุกเฉิน เปรียบเทียบระหว่างเมทอกซีฟลูเรนและยาหลอก พบว่า เมทอกซีฟลูเรนมีประสิทธิภาพลดปวดได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยข้อดีของเมทอกซีฟลูเรนชนิดสูดทางปาก ออกฤทธิ์บรรเทาความปวดได้เร็ว ระยะเวลาเฉลี่ยในการออกฤทธิ์ บรรเทาปวดสั้นประมาณ 4 นาที โดยอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ คือ ปวดศีรษะและมึนงง ซึ่งมีอาการเล็กน้อยและเกิดขึ้นชั่วคราวเท่านั้น



การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาแบบ prospective observational, cohort-defined service evaluation study ที่รายงานไว้ใน *Advance in Therapy* ปี 2020 ซึ่งประเมินเรื่อง length of hospital stay ของแผนกฉุกเฉินในผู้ป่วยที่บาดเจ็บ กระดูกและข้อ ในระดับปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 159 คน เปรียบเทียบระหว่าง methoxyflurane inhaler และ standard care เช่น local anesthetic regional block ด้วย lidocaine หรือ bupivacaine, IV opioids หรือ IV ketamine พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ methoxyflurane inhaler มี length

of hospital stay ลดลงค่อนข้างชัดเจนมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ standard care โดยเฉพาะในผู้ป่วย shoulder dislocations พบว่า methoxyflurane inhaler ลด length of hospital stay ได้ดีกว่า standard care ถึง 183 นาที (methoxyflurane inhaler 167 นาที เทียบกับ standard care 350 นาที (p=0.009))

ดังนั้น การศึกษานี้จึงสรุปว่า methoxyflurane inhaler น่าจะมี financial benefit ด้วยการช่วยลดการใช้ IV procedural sedation นอกจากนี้ จากการประเมินความคิดเห็นของบุคลากรในแผนกฉุกเฉินพบว่า รู้สึกพึงพอใจกับ methoxyflurane inhaler

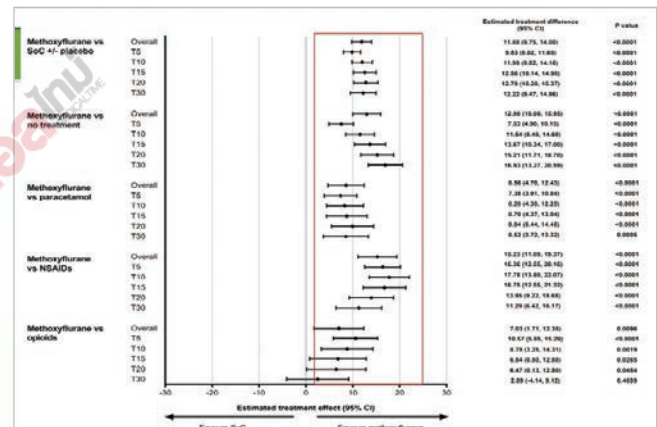
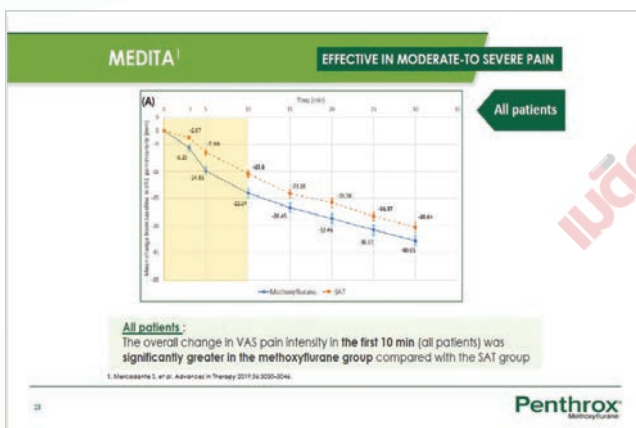


ส่วนการศึกษาที่ 3 มีชื่อว่า MEDITA study เป็น prospective, randomized, active-controlled, parallel-group, open-label, multicentre trial ทำในอิตาลี ซึ่งรายงานไว้ใน *Advance in Therapy* ปี 2019 เปรียบเทียบระหว่าง methoxyflurane inhaler และ standard care ในผู้ป่วย acute trauma ประมาณ 270 คน ซึ่ง standard care สำหรับ moderate pain คือ IV paracetamol หรือ IV ketoprofen ส่วน standard care สำหรับผู้ป่วย severe pain คือ IV morphine ผลการศึกษาพบว่า โดยรวมแล้ว methoxyflurane inhaler มีคะแนน VAS (visual analog scale) ลดปวดได้ดีกว่า standard care ทั้งใน moderate และ severe pain โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงประมาณ 10 นาทีแรก พบว่า methoxyflurane inhaler ลดความปวดได้ดีกว่าอย่างชัดเจน

เนื่องจาก methoxyflurane inhaler ออกฤทธิ์ได้ค่อนข้างเร็ว นอกจากนี้ ผลจากการประเมินความพึงพอใจของทั้งผู้ป่วย และแพทย์ผู้ให้การรักษ พบว่า ความพึงพอใจของผู้ป่วย ต่อ methoxyflurane inhaler และ standard care ไม่แตกต่างกันมากนัก แต่แพทย์ผู้ให้การรักษามีความพึงพอใจ ต่อ methoxyflurane inhaler มากกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับ standard care การศึกษานี้จึงสรุปว่า methoxyflurane inhaler มีประสิทธิภาพดีกว่า standard care ในการลดความปวด โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการลดความปวดให้ได้เร็ว ๆ ในช่วง 10 นาทีแรก และ methoxyflurane inhaler ยังน่าจะเหมาะสำหรับการใช้ใน out-of-hospital environment เช่น ในรถ ambulance หรือในสนามแข่งขันกีฬา

อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับ standard analgesic therapy โดย methoxyflurane inhaler ออกฤทธิ์ในการลดความปวดได้เร็วกว่าด้วย median time to first pain relief ที่ 3 นาที เทียบกับ 10 นาที ของ standard analgesic therapy

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบ systematic review & meta-analysis ที่รายงานไว้ใน *Journal of Pain Research* ปี 2021 ซึ่งรวบรวมจากการศึกษาแบบ randomized controlled trials (RCTs) จำนวนหนึ่ง ที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง methoxyflurane inhaler และ standard care, placebo, no treatment, NSAIDs และ opioids พบว่าโดยรวมแล้ว favors methoxyflurane inhaler



สำหรับอีกการศึกษาหนึ่งที่มีชื่อว่า InMEDIATE study เป็นการศึกษาแบบ randomized, active controlled, multicenter study ทำในสเปน เปรียบเทียบระหว่าง methoxyflurane inhaler และ standard analgesic therapy ในผู้ป่วย acute moderate to severe pain ที่เกิดจาก trauma จำนวนประมาณ 300 คน พบว่า methoxyflurane inhaler ลด pain intensity ในช่วง 20 นาทีแรก ได้ดีกว่า

โดยสรุป Methoxyflurane inhaler เป็นยาบรรเทาปวดที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย และที่โดดเด่นก็คือ ยาออกฤทธิ์เร็วและมีความเหมาะสมที่จะใช้บรรเทาปวดอาการบาดเจ็บต่างๆทั้งในโรงพยาบาลหรือในรถ ambulance ในสนามแข่งขันกีฬานอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยที่ใช้มีความรู้สึกสะดวกสบายและพึงพอใจต่อการใช้ methoxyflurane inhaler