

ผลของการให้ยาาระงับปวด Diflunisal high dose แบบ  
around the clock ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Bassini's  
herniorrhaphy เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา  
Paracetamol เป็นครั้งคราวเมื่อต้องการ

พัฒน์พงศ์ นาวิเจริญ\*  
วิเชียร ฐิติโชติรัตนนา\*\*

Navicharern P, Thitichoterattana V. Efficacy of pain control using Diflunisal high dose, around the clock compare with Paracetamol for Bassini's herniorrhaphy patients. Chula Med J 1999 Feb; 43(2): 129-35

**Objective** : Pain control is very important after any operation. Potent oral analgesic drugs given at the optimum intervals should be one of the appropriate methods. We compared the use of high dose Diflunisal given around the clock with oral Paracetamol given according to the patient's requirement.

**Setting** : Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

**Design** : Prospective study

**Patient & Methods** : Sixty patients scheduled to have Bassini's herniorrhaphy were randomized into two groups. The first groups received Difunisa l 500 mg. orally, three times a day with the first dose immediately on arrival at the surgical ward after the operation. The second group received Paracetamol 1000 mg. orally whenever they needed with the minimum interval of 6 hours. In both groups, the patients could ask for more potent analgesic agent (Pethidine 50 mg. intramuscular) if they felt that oral medication could not control their pain.

**Results** : *The pain levels measured by visual analog score were significant less in the experimental group ( $P < 0.05$ ) at 12, 24 and 48 hours after the operation. The patients in Diflunisal group also required less Pethidine and intermittent urine catheterization. There were few minor side effects in both groups.*

**Conclusion** : *Diflunisal high dose given three times a day yield better results for pain control after Bassini's herniorrhaphy than Paracetamol given according to patient's requirement, especially at 12, 24 and 48 hours after the operations.*

**Key words** : *Pain control, Diflunisal.*

Reprint request : Navicharern P. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 15, 1998.

พัฒนพงศ์ นาวิเจริญ, วิเชียร วิถีโชติรัตน. ผลของการให้ยาระงับปวด Diflunisal high dose แบบ around the clock ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Bassini's herniorrhaphy เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Paracetamol เป็นครั้งคราวเมื่อต้องการ. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2542 ก.พ; 43(2): 129-35

- วัตถุประสงค์ของการวิจัย** : เพื่อเปรียบเทียบผลของการระงับความปวดโดยการให้ยา Diflunisal ในขนาดสูง วันละ 3 ครั้ง กับการให้ยา Paracetamol เป็นครั้งคราวตามความต้องการของผู้ป่วย ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Bassini's herniorrhaphy
- สถานที่** : ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- รูปแบบงานวิจัย** : Prospective study
- วัสดุและวิธีการ** : ผู้ป่วย 60 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดรักษาได้เลือกขานับโดยวิธี Bassini's herniorrhaphy แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 30 ราย ผู้ป่วยได้รับยา Diflunisal 500 mg วันละ 3 เวลาหลังอาหาร ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา Paracetamol 1000 mg. ถ้ามีอาการปวดทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับ pethidine 50 mg. เข้ากล้ามเนื้อได้ทุก 4 ชั่วโมง ถ้ายังมีอาการปวดอยู่
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีความเจ็บปวดซึ่งประเมินด้วย visual analog score น้อยกว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) ที่ 12, 24 และ 48 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด และมีแนวโน้มความต้องการ pethidine เพิ่มเติม น้อยกว่าในกลุ่ม control รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องสวนปัสสาวะน้อยกว่าในกลุ่ม control ด้วย พบภาวะแทรกซ้อนเล็กน้อยและไม่รุนแรงในทั้ง 2 กลุ่ม
- วิจารณ์และสรุป** : โดยสรุปการใช้ยา Diflunisal 500 mg. 3 เวลา หลังอาหาร สามารถช่วยลดความเจ็บปวดหลังการผ่าตัด Bassini's herniorrhaphy ได้ดี ทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวเร็วขึ้น มีแนวโน้มความต้องการยาฉีดแก้ปวดเสริมและการสวนปัสสาวะ หลังหลังผ่าตัดลดลงและเนื่องจากยามีราคาไม่แพง จึงช่วยลดค่าใช้จ่ายรวมในการรักษาลงด้วย

ความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่มีผลโดยรวมต่อผลของการผ่าตัด และภาวะแทรกซ้อน การให้ยาแก้ปวดที่เหมาะสมนอกจากจะลดความเจ็บปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้ว ยังจะทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้ดี และมีภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากความเจ็บปวดแผลลดลงด้วย

### หลักการและเหตุผล

มีวิธีการให้ยาแก้ปวดภายหลังการผ่าตัดหลายวิธีด้วยกันการให้ยาแก้ปวดเป็นครั้งคราวเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดแล้วจึงขอยาไม่อาจจะสามารถระงับความเจ็บปวดได้ดี การให้ยาแก้ปวดชนิดฉีด หยดในขนาดน้อย ๆ สม่่าเสมอ ตลอดเวลา (infusion) หรือการให้ผู้ป่วยคุมปริมาณยาฉีดด้วยตัวเอง (PCA) มีข้อดีตรงสามารถควบคุมความเจ็บปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ต้องการเครื่องมือพิเศษราคาแพง และผู้ป่วยไม่สามารถ ambulate ได้สะดวก

ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่รับประทานได้ทันทีที่การเลือกใช้ยารับประทานที่มีประสิทธิภาพมาบริหารในลักษณะที่ให้ครอบคลุมตลอดวัน (around the clock) น่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสมมากกว่า ผู้ป่วยไม่ต้องการเครื่องมือพิเศษซับซ้อนสามารถถูกเดินจากเตียงได้สะดวก และมีฤทธิ์ของยาแก้ปวดคงอยู่ตลอดวัน

### วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย จำนวน 60 ราย เข้ารับการผ่าตัดรักษา indirect inguinal hernia ด้วยวิธี Bassini's herniorrhaphy ในภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### Inclusion & Exclusion Criteria

1. อายุ มากกว่า 15 ปี และน้อยกว่า 60 ปี
2. ไม่เคยแพ้ยา diflunisal หรือยาตัวอื่นในกลุ่ม Non-steroidal antiinflammatory drug
3. ไม่มีประวัติเลือดออกทางทางเดินอาหาร หรือแผลกระเพาะอาหาร
4. ไม่มีภาวะ renal หรือ liver impairment

### 5. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจะได้รับยา diflunisal (250 mg) 2 เม็ด รับประทานทันทีที่กลับถึงหอผู้ป่วย จากนั้นบริหารยาในขนาด 500 mg สามเวลาหลังอาหาร ผู้ป่วยในกลุ่ม control จะได้รับยา paracetamol (500 mg) 2 เม็ด ทางปากทุก 6 ชั่วโมง ถ้ามีอาการปวด

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาฉีด pethidine 50 mg เข้ากล้ามเนื้อได้ทุก 4 ชั่วโมง ถ้าอาการปวดยังรุนแรงอยู่ และได้รับการสวนปัสสาวะทุก 8 ชั่วโมง ถ้ายังไม่สามารถถ่ายปัสสาวะได้ จากนั้นทำการประเมินผลความเจ็บปวดที่ 3, 12, 24 และ 48 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด บันทึกจำนวนครั้งที่ได้รับ pethidine และจำนวนครั้งของการสวนปัสสาวะใน 48 ชั่วโมงแรก ภาวะแทรกซ้อนและจำนวนวันที่อยู่โรงพยาบาลภายหลังการผ่าตัด

การประเมินความเจ็บปวดใช้การวัดโดย visual analog score โดยมีเส้นตรงแทนความเจ็บปวดจากน้อยที่สุดไปหามากที่สุด ให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายกากบาทตำแหน่งของความเจ็บปวดโดยประมาณ ที่ระยะเวลาต่าง ๆ ผู้วิจัยทำการวัดโดยให้เส้นตรงทั้งเส้นยาว 10 หน่วย จากนั้น จึงบันทึกค่าความเจ็บปวดของคนไข้แต่ละคน ณ แต่ละช่วงเวลาเป็นตัวเลข

### ผลการวิจัย

จำนวนผู้ป่วย ช่วงอายุ เพศ จำนวนข้างของไส้เลื่อนขาหนีบ ชนิดของการให้ยาสลบหรือยาชาเข้าช่องไขสันหลัง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ( $P > 0.05$ ) (ตารางที่ 1)

ความเจ็บปวดของผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และมีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12, 24 และ 48 ชั่วโมง ภายหลังการผ่าตัด (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมต้องการยาแก้ปวดชนิดฉีดเพิ่มเติมถึง 70% ในขณะที่กลุ่มทดลองมีผู้ป่วยเพียง 57% ต้องการยาฉีดเพิ่มและเพียง 10% ของกลุ่มทดลองที่ต้องการยาฉีด 2 ครั้ง เทียบกับ 23% ในกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Case	Control
จำนวน	30	30
อายุ	41.8 ± 12.5	41.83 ± 15.8
Sex M/F	27/3	29/1
Unilateral/Bilateral	27/3	28/2
Spinal/General anesthesia	29/1	29/1

P > 0.05

ตารางที่ 2. Visual analog score ของความเจ็บปวดของผู้ป่วยโดยเฉลี่ย ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ

Post operative time	Case	Control	P value
3 Hours	4.6	5.4	> 0.05
12 Hours	3.3	4.6	< 0.05
24 Hours	1.2	2.9	< 0.05
48 Hours	0.6	1.7	< 0.05

ตารางที่ 3. ความต้องการยาฉีดแก้ปวดเพิ่มเติม

จำนวนครั้ง	Case	Control	P value
None	(13) 43%	(9) 30%	> 0.05
1	(14) 47%	(14) 47%	> 0.05
2	(3) 10%	(7) 23%	> 0.05

ผู้ป่วยรายเดียวในกลุ่มทดลองไม่สามารถ  
บัสสาวะได้ใน 8 ชั่วโมง และต้องสวนบัสสาวะเทียบกับ  
ผู้ป่วย 3 ราย ในกลุ่มควบคุม

มีความแตกต่างเพียงเล็กน้อยในแง่จำนวนวัน  
เฉลี่ยที่อยู่โรงพยาบาลหลังการผ่าตัด (Case 2.37 วัน  
(Control 2.43 วัน, P > 0.05) ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง  
ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือ  
ปวดท้องในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ภาวะแทรกซ้อน

Case	Mild to moderate headache	2 ราย
	Vomitting	1 ราย
Control	Vomitting	1 ราย

สรุป และวิจารณ์ผล

ความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด herniorrhaphy  
ด้วยวิธี Bassini's Operation ซึ่งเป็นการผ่าตัด repair hernia  
วิธีหนึ่งที่มีความนิยมเป็นภาวะที่พบได้บ่อย เนื่องจาก  
เป็นการผ่าตัด tension hernia repair จึงมีความตึงค่อน  
ข้างสูง นอกจากความเจ็บปวดผู้ป่วยยังอาจมีโอกาสเกิด  
retention ของ urine ได้บ่อยอีกด้วย

Diflunisal เป็น Non steroidal Anti Inflammatory  
Drung (Difluorophenyl salicylic acid) เป็น derivative  
ของ salicylate และมีกลไกในการออกฤทธิ์โดย inhibit

prostaglandin synthetase มีฤทธิ์ analgesic และ anti-inflamm โดยออกฤทธิ์ที่ peripheral เท่านั้นไม่มีรายงานของ addiction

ตัวยาออกฤทธิ์นาน มีประสิทธิภาพค่อนข้างสูง หลังจากการบริหารยา จะเริ่มออกฤทธิ์เต็มที่ใน 1 ชั่วโมง และถึง maximum level ใน 2 - 3 ชั่วโมง โดยมีฤทธิ์คงอยู่นานได้ถึง 12 ชั่วโมง (7-15 ชั่วโมง)<sup>(1,2)</sup> ขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ 500 mg ทุก 12 ชั่วโมง อาจให้ initial dose 1000 mg แล้วตามด้วย maintenance dose และ maintenance dose อาจให้ได้สูงถึง 1500 mg ต่อวัน (500 mg ทุก 8 ชั่วโมง) ซึ่งเป็นขนาดที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้ เนื่องจากเป็นความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด ซึ่งมีความรุนแรงค่อนข้างสูง และพบว่าจากการทดลองนำร่องมีแนวโน้มให้ผลดีกว่าขนาด 1000 mg / วัน อย่างไรก็ตามเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในขนาดยาที่ค่อนข้างสูง จึงเลือกใช้ขนาดยาดังกล่าวในระยะเวลาสั้น ๆ คือเพียง 48 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัดเท่านั้น อย่างไรก็ตามในการวิจัยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่จะได้รับยาฉีดเสริมถ้าอาการปวดรุนแรงอยู่นั้น ผู้ตัดสินใจคือตัวผู้ป่วยเองซึ่งยังไม่พอใจกับการระงับปวดโดยยาที่ได้รับประทานทางปาก

โดยปกติ diflunisal จะมีข้อบ่งชี้ในการระงับความเจ็บปวดทั่วไปและความเจ็บปวดจากภาวะ osteoarthritis, rheumatoid arthritis, primary dysmenorrhea มีรายงานที่นำมาใช้ในการระงับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการถอนฟันกราม (impacted third molars) และหัตถการอื่นทางทันตกรรม พบว่าได้ผลดีมาก<sup>(3,4)</sup> ยามีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน และไม่รบกวน coagulation

Yalcin และคณะ นำมาใช้ใน moderate และ severe cancer pain เทียบกับ dipyron ก็พบว่าได้ผลดี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี bone metastasis และมีผลข้างเคียงต่ำ<sup>(5)</sup>

แม้จะเป็นยาในกลุ่ม NSAID แต่พบว่าข้างเคียงโดยเฉพาต่อการรบกวนของ platelet function และภาวะเลือดออกจากระเพาะอาหาร พบได้น้อย จึงเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็แนะนำให้หลีกเลี่ยงหรือเพิ่มความระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในหน้าที่ของเกร็ดเลือด

มาก่อน หรือมีแผลในกระเพาะอาหาร และในผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป<sup>(6)</sup>

ยาควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี renal blood flow ลดลงเนื่องจาก renal prostaglandins มีส่วนช่วยในการ support renal perfusion

Diflunisal ถูก metabolize ที่ตับเป็น glucuronide conjugate (Acyl และ phenyl glucuronides ต่างจาก salicylate derivative ตัวอื่น ๆ ที่จะ metabolize เป็น salicylate)<sup>(2)</sup> ซึ่งขับออกทางไต โดย active tubular secretion<sup>(7)</sup> เป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วย decrease liver function และ renal failure, แนะนำให้ลดขนาดลง 50% ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 10 ml/min<sup>(1,2)</sup>

ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง มีความเจ็บปวดน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12, 24 และ 48 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด ส่วนใน 3 ชั่วโมง ภายหลังการผ่าตัด ซึ่งเป็นช่วงที่มีระดับความเจ็บปวดค่อนข้างสูง พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีแนวโน้มที่มีความเจ็บปวดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานจาก Rodrigo และคณะ ซึ่งให้ยาก่อนการถอนฟันกราม third molar 1 ชั่วโมงก็พบว่าสามารถระงับความเจ็บปวดได้ผลดีกว่ากลุ่ม placebo ในทุกช่วงเวลา ยกเว้นในช่วงชั่วโมงแรก<sup>(8)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการให้ยาต้องการเวลา 2-3 ชั่วโมง ที่ยาจะถึงระดับสูงสุด ดังนั้นทางแก้ไขอาจเริ่มให้ยาตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ประมาณ 2-3 ชั่วโมง ซึ่งการบริหารยาทางปากร่วมกับน้ำดื่มจำนวนเล็กน้อย ไม่เป็นปัญหาต่อการให้ยาดมสลบหรือการให้ยาชาทางช่องไขสันหลัง นอกจากนี้การเพิ่มขนาดยาในครั้งแรก (loading dose) เป็น 1000 mg ตามที่แนะนำในบางรายงาน ก็น่าจะทำให้การควบคุมความเจ็บปวดหลังผ่าตัดในช่วง 3 ชั่วโมงแรกได้ผลดีมากขึ้น

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงต้องการยาฉีดแก้ปวดเพิ่มเติมบ้าง และยังมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ปัสสาวะไม่ออกในเวลา 8 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และต้องรับการสวนปัสสาวะ แม้จะมีแนวโน้มน้อยกว่าในกลุ่มทดลองแต่ไม่แตกต่างจาก

กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง  
ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือปวด  
ท้อง แต่พบอาการปวดหัวเล็กน้อยถึงปานกลาง 2 ราย ซึ่ง  
หายไปได้เองเมื่อหยุดยา

โดยสรุปการให้ยาาระงับปวด diflunisal ในขนาด  
สูงแบบ around the clock ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด  
Bassini's herniorrhaphy เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา  
paracetamol เป็นครั้งคราวหลังผ่าตัด พบว่ามีความ  
แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการลดระดับความ  
เจ็บปวดได้ดีกว่าในกลุ่มที่ใช้ยา diflunisal ที่เวลา 12, 24  
และ 48 ชั่วโมง ภายหลังการผ่าตัด โดยไม่พบมีภาวะแทรก  
ซ้อนรุนแรงใด ๆ การลดระดับของความเจ็บปวดนี้ในทาง  
คลินิกทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มต้องการยาฉีดแก้ปวดและการ  
สวนปัสสาวะลดลงด้วย

### อ้างอิง

1. Nishihara KK, Furst DE. Aspirin and other non  
steroidal anti-inflammatory drugs. In: Koopman  
WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. A  
Textboo of Rheumatology 13<sup>th</sup> ed Philadel-  
phia: William & Wilkins, 1997: 611-54
2. Clements PJ, Paulus HE. Non steroidal antiinflam-  
matory drugs (NSAID). In Kelly WN, Harris  
ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of  
Rheumatology. 4<sup>th</sup> ed Philadelphia: W.B.  
Saunders, 1993: 700-30
3. Selcuk E, Gomel M, Bellibas SE, Kose T, Tuglular  
I. Comparison of the analgesic effects of  
diflunisal and paracetamol in the treatment

of post operative dental pain. Int J Clin  
Pharmacol Res 1996; 16(2-3): 57-65

4. Lawton GM, Chapman PJ. Diflunisal-A long -acting  
non -steroidal anti-inflammatory drug. A review  
of its phamacology and effectiveness in  
management of postoperative dental pain. Aust  
Dent J 1993 Aug; 38(4): 265-71
5. Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, Sanas C, Firat D.  
A comparison of two non steroidal  
antiinflammatory drugs (diflunisal versus  
dipyrone) in the treatment of moderate to  
severe cancer pain: a randomized crossover  
study. Am J Clin Oncol 1998 Apr; 21(2):  
185-8
6. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS.  
Individual non steroidal antiinflammatory  
drugs and other risk factors for upper  
gastrointestinal bleeding and perforation.  
Epidemiology 1997 Jan; 8(1): 18-24
7. Dickinson RG, King AR, Mc Kinnon GE, Hooper  
WD, Eadie MJ, Herkes GK. Studies on the  
renal excretion of the alkyl glucuronide,  
phenolic glucuronide and sulphate conjugates  
of diflunisal. Br J Clin Phamacol 1993 Jun;  
35(6): 609-13
8. Rodrigo MR, Comfort MB, Lee KM. Pre-operative  
diflunisal for pain relief following third  
molar surgery under general anesthesia.  
Aust Dent J 1993 Apr; 38(2): 125-30