

การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบสำหรับระดับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์
เปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว



นางวราภรณ์ ไวกกุล

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMBINATION OF GABAPENTIN AND CELECOXIB FOR ANALGESIA AFTER MAJOR
ORTHOPEDIC SURGERY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE
COMBINATION AND EITHER GABAPENTIN OR CELECOXIB ALONE



Mrs. Waraporn Waikakul

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University


Thesis Title COMBINATION OF GABAPENTIN AND CELECOXIB FOR
ANALGESIA AFTER MAJOR ORTHOPEDIC SURGERY: A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE
COMBINATION AND EITHER GABAPENTIN OR CELECOXIB
ALONE

By Mrs. Waraporn Waikakul


Field of Study Health Development

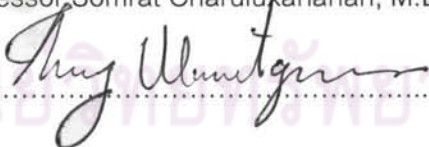
Thesis Advisor Professor Thewarug Werawatganon, M.D.


Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


..... Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Adisorn Patradul, M.D.)

THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Professor Somrat Charuluxananan, M.D.)


..... Thesis Advisor
(Professor Thewarug Werawatganon, M.D.)


..... Examiner
(Assistant Professor Chulaluk Komoltri, Dr.PH.)


..... External Examiner
(Associate Professor Siriporn Pitimana-aree, M.D.)

วราภรณ์ ไวกกุล: การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบสำหรับระงับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์เปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว (COMBINATION OF GABAPENTIN AND CELECOXIB FOR ANALGESIA AFTER MAJOR ORTHOPEDIC SURGERY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE COMBINATION AND EITHER GABAPENTIN OR CELECOXIB ALONE)

อาจารย์ที่ปรึกษา: ศาสตราจารย์นายแพทย์ เทวรักษ์ วีระวัฒมกานนท์, จำนวนหน้า 79 หน้า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา : เพื่อศึกษาว่าการใช้ยาซีลีค็อกสิบร่วมกับกาบาเพนตินหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์จะเปลี่ยนแปลงการใช้มอร์ฟีนและระดับความปวดหลังผ่าตัดต่างจากการใช้ยาซีลีค็อกสิบอย่างเดียวหรือกาบาเพนตินอย่างเดียวหรือไม่

สถานที่ทำการศึกษา : โรงพยาบาลรามารินทร์

รูปแบบของการทำวิจัย : การทดลองควบคุมแบบสุ่ม

กลุ่มตัวอย่างและวิธีการ : ศึกษาในผู้ป่วยที่มาทำการผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์ในโรงพยาบาลรามารินทร์ ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ 2553 จำนวน 99 ราย ผู้ป่วยอายุ 18 – 80 ปี มีสภาพทางกายภาพระดับ 1 ถึง 3 แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มโดยได้รับยาต่างๆกันดังนี้คือ 1.) ยาหลอก, 2.) ซีลีค็อกสิบ 400 ม.ก. ก่อนผ่าตัด 1 – 2 ชั่วโมง และ 200 ม.ก. ใน 12 และ 24 ชั่วโมงต่อมา, 3.) กาบาเพนติน 400 ม.ก. ก่อนผ่าตัด 1 – 2 ชั่วโมง และ 300 ม.ก. ใน 12 และ 24 ชั่วโมงต่อมา, 4.) ยาทั้งสองชนิดเหมือนกลุ่ม 2 และ 3 ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดโดยระงับความรู้สึกแบบทั่วไป หลังผ่าตัดผู้ป่วยได้รับยามอร์ฟีนสำหรับแก้ปวดโดยใช้เครื่องบริหารยาแก้ปวดด้วยตนเอง

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2, 3 และ 4 มีค่ามัธยฐาน (ค่าสูงสุด – ค่าต่ำสุด) ของยามอร์ฟีนที่ใช้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเป็น 18.0 (1-63), 15.0 (2-30), 15.5 (0-37), และ 8.0 (0-38) มิลลิกรัม ตามลำดับ และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ 3 และ 4. คะแนนความปวดในชั่วโมงที่ 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 แต่ละกลุ่มไม่ต่างกัน ภาวะแทรกซ้อนต่างๆได้แก่ การคลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม วิงเวียน คัน ถ่ายปัสสาวะไม่ออก ฯ ไม่มี ความแตกต่าง คะแนนความพอใจในการระงับปวดหลังผ่าตัดไม่ต่างกันในแต่ละกลุ่ม

สรุปผลการศึกษา : การใช้ยาซีลีค็อกสิบร่วมกับกาบาเพนตินให้ผู้ป่วยก่อนและหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์มีฤทธิ์ระงับปวดเสริมกัน ทำให้ผู้ป่วยต้องการยามอร์ฟีนระงับปวดน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาซีลีค็อกสิบตัวเดียวหรือกาบาเพนตินตัวเดียว

สาขาวิชา...การพัฒนาสุขภาพ...ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา..... 2552..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

5175060530 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: POSTOPERATIVE / PAIN/ANALGESIA / GABAPENTIN / CELECOXIB / ORTHOPEDIC SURGERY

WARAPORN WAIKAKUL: COMBINATION OF GABAPENTIN AND CELECOXIB FOR ANALGESIA AFTER MAJOR ORTHOPEDIC SURGERY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE COMBINATION AND EITHER GABAPENTIN OR CELECOXIB ALONE. THESIS ADVISOR: PROFESSOR THEWARUG WERAWATGANON, M.D., 79 pp.

Objectives : To determine how the perioperative use of celecoxib in combination with gabapentin changes the amount of postoperative opioid consumption and pain score comparing to celecoxib alone or gabapentin alone.

Setting : Ramathibodi hospital

Design : Randomized double-blinded placebo controlled trial

Subjects and method : The study was done in 99 patients, ASA physical status I –III, 18 – 80 year-old, who underwent major orthopedic surgery at Ramathibodi hospital during August 2009 and February 2010. The patients were allocated into 4 groups: 1.) Placebo group (P). 2.) Celecoxib group (C); received celecoxib 400 mg 1-2 hour preoperatively and 200 mg 12 and 24 hours later. 3.) Gabapentin group (G); received gabapentin 400 mg preoperatively and 300 mg 12 and 24 hours later, and 4.) Celecoxib + Gabapentin group (CG), received celecoxib 400 mg + gabapentin 400 mg preoperatively and celecoxib 200 mg + gabapentin 300 mg 12 and 24 hours later. After surgery under general anesthesia the patients received morphine by patient-controlled analgesia machine to relief pain.

Results : Median twenty-four hour morphine consumption in P, C, G, and CG groups were 18.0 (1-63), 15.0 (2-30), 15.5 (0-37) and 8.0 (0-38) mg respectively, with significant difference. Pain score at postoperative hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 were not different. Other complications such as sedation, nausea/vomiting, dizziness, etc, were not different.

Conclusion : Combination of celecoxib and gabapentin in patients who had major orthopedic surgery further reduced 24 hour postoperative morphine consumption compared with either drug alone without change in pain score, side effects and patient satisfaction.

Field of Study: Health Development Student's Signature: *W. Waikakul*
Academic Year: 2009 Advisor's Signature: *Thewarug Werawatganon*

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my gratitude to my advisor, Professor Thewarug Werawatganon, M.D. I would also like to thank groups of special people who have contributed significantly to my education in this Master of Science Program in Health Development (Clinical Epidemiology): first of all, the Thai CERTC consortium faculty and supporting personnel for the organization of this exquisite program; secondly, the Faculty of Medicine Siriraj Hospital and Konkaen University in the cooperation in this course; thirdly, my classmates who are always helpful and gave an impressive memory during the study period; and finally, the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for providing me the study opportunity and the Ratchadapiseksompotch Fund supporting the thesis research.

I owe a lot to Assistant Professor Chulaluk Komoltri, Dr.PH. for her kind tutorials, suggestions and comments on data management and statistical analysis. I am very much obliged to Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., the chairman; and Associate Professor Siriporn Pitimana-aree, M.D., a thesis committee who gave me not only knowledge during the course but also suggestion and encouragement.

My study leave for 2 years course would be impossible without the support and leniency of my colleagues, who shared my duty load, in the Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital. I am most grateful to them and the Faculty of Medicine under the leadership of Professor Rachata Rachatanavin, M.D., the Dean, for granting me the study leave and education fund.

I would like to thank people who have much contributed to the accomplishment of this research: my colleagues; Theerawat Chalachewa, M.D., Nuch Tantisirin, M.D., Nadhaporn Saengpetch, M.D. and Pet-eng Suranutkarin, RN., M.A., Pain Relief Unit which providing 'Patient-controlled analgesia' service, and last but not least, nurses of Orthopedic wards and Postanesthesia Care Unit.

Finally, I would like to give my special thank to Professor Saranatra Waikakul, M.D., my beloved husband, for encouraging me to take this program study together with his endless physical and moral support.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES	xi
CHAPTER I INTRODUCTION AND BACKGROUND	1
1.1 BACKGROUND AND RATIONALE	1
1.1.1 PROSTAGLANDINS AND POSTOPERATIVE PAIN	2
1.1.2 CELECOXIB	2
1.1.3 CALCIUM CHANNELS AND PAIN TRANSMISSION	4
1.1.4 GABAPENTIN	4
1.1.5 MULTIMODAL ANALGESIA	5
1.1.6 ORTHOPEDIC SURGERY	7
1.2 RESEARCH QUESTIONS	8
1.3 RESEARCH OBJECTIVES	8
1.4 RESEARCH HYPOTHESES	8
1.5 CONCEPTUAL FRAMEWORK	9
1.6 ASSUMPTION	9
1.7 KEYWORDS	9
1.8 OPERATIONAL DEFINITIONS	10
1.9 ETHICAL CONSIDERATIONS	11
CHAPTER II REVIEW OF RELATED LITERATURES	12
2.1 CELECOXIB FOR POSTOPERATIVE PAIN	12
2.2 GABAPENTIN FOR POSTOPERATIVE PAIN	14
2.3 MULTIMODAL ANALGESIA FOR POSTOPERATIVE PAIN	17

	Page
CHAPTER III RESEARCH METHODOLOGY	18
3.1 RESEARCH DESIGN	18
3.2 RESEARCH METHODOLOGY.....	18
3.2.1 POPULATION AND SAMPLES	18
3.2.2 SAMPLE SIZE DETERMINATION	19
3.2.3 SAMPLE SELECTION	22
3.2.4 RANDOMIZATION AND ALLOCATION CONCEALMENT	22
3.2.5 INTERVENTION	23
3.2.6 RESEARCH ADMINISTRATION	24
3.2.7 OUTCOME MEASUREMENT	26
CHAPTER IV MEASUREMENTS AND INSTRUMENTS, DATA COLLECTION, AND DATA ANALYSIS	27
4.1 MEASUREMENTS AND INSTRUMENTS.....	27
4.2 DATA COLLECTION AND DATA COLLECTION PROCEDURE.....	28
4.3 DATA ANALYSIS.....	29
4.3.1 BASELINE DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS	30
4.3.2 POSTOPERATIVE MORPHINE REQUIREMENT	30
4.3.3 PAIN SCORE	31
4.3.4 SEDATION SCORE	31
4.3.5 NAUSEA AND VOMITING	31
4.3.6 BLOOD PRESSURE AND RESPIRATORY RATE	32
4.3.7 OTHER COMPLICATIONS AND SATISFACTION	32
CHAPTER V RESULTS	33
5.1 GENERAL CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS	34
5.2 MORPHINE REQUIREMENT IN 24 HOUR POSTOPERATIVELY	36
5.3 PAIN SCORE	40

LIST OF TABLES

Table	Page
2.1 Summary of analgesic effect of gabapentin from various trials	15
2.2 Summary of postoperative adverse effects comparing gabapentin and placebo from systematic review	16
3.1 Mean morphine consumption of each study group from prior study as a reference for sample size calculation	20
3.2 Patients' group allocation and their treatments	23
4.1 Summary of statistical analysis of the data	29
5.1 Demographic data and clinical characteristics	35
5.2 Cumulative morphine consumptions at different times in 24 hours	39
5.3 Pairwise comparison of morphine consumption at hour 24 and 20	39
5.4 Pain score at each time	40
5.5 Sedation score at each time	41
5.6 Pairwise comparison of sedation score at hour 4 and 8	42
5.7 Incidence of nausea/vomiting at different times	43
5.8 Blood pressure and respiratory rate	45
5.9 Other postoperative complications	46
5.10 Patient satisfaction score	47

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1.1 Chemical structure of celecoxib	3
1.2 Chemical structure of Gabapentin	5
1.3 Hypothesis of combination analgesics	6
1.4 Conceptual Framework	9
3.1 nQuery Advisor program calculation of the sample size	21
3.2 Research administration diagram	25
4.1 Numerical rating scale and visual rating scale for pain measurements	28
5.1 Flow chart of the participants through the trial	36
5.2 Histograms of 24-hour morphine consumption of each treatment group	37
5.3 Histograms of cumulative morphine requirement at hour 20,16,12,8,4 and 1..	37
5.4 Box plots of the cumulative morphine consumption	38
5.5 Graph shows mean morphine consumption at each time	38
5.6 Error bar of mean \pm SD of pain score at each time	40
5.7 Box plots of systolic blood pressure at each time	44
5.8 Box plots of diastolic blood pressure at each time	44
5.9 Box plots of respiratory rate pressure at each time	44
5.10 Histogram of patient satisfaction score	46

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER I

INTRODUCTION AND BACKGROUND

1.1 BACKGROUND AND RATIONALE

When there is tissue injury from surgical procedure, pain mechanism occurs in response to it. This phenomenon signals the body of a danger. It triggers many responses that lead to repair and healing. Many kinds of substance are released along with changes in both peripheral and central nervous systems. Because of these complex changes, postoperative patient has pain not only during the incision but also later on for a considerable time before the wound is healed. The severity of pain depends on several factors such as the degree of tissue injury. A concurrent pain enhancement in response to cutaneous stimuli which develops at the surgical site is called primary hyperalgesia. In addition, the pain enhancement happens in the surrounding uninjured area and is called secondary hyperalgesia. This sensitization is due to the local release of inflammatory mediators. Secondary hyperalgesia is also due to sensitization of neurons in the central nervous system. Continuous bombardment of pain signals from peripheral through primary afferent nerve fibers which was activated leads to 'wind up' phenomenon and central sensitization in the spinal cord and higher centers. As a result, three phenomena occur at and around the injured area: spontaneous pain, hyperalgesia (more severe pain in response to consecutive noxious stimuli), and allodynia (pain in response to stimuli that normally would not produce pain).

Identification of such mediators and changes in nervous system give clues for rational relief of the pain. Medications that take effect on such mediator mechanisms will provide analgesia for the patient. This research involves three analgesic drugs of different classes; morphine, celecoxib and gabapentin. The drugs have different mechanisms of action and side effects. The use of more than one drug in relieving pain will provide

effective analgesia while the dose of each drug is reduced, thus reducing the adverse effects. This is the rationale of '*Multimodal analgesia*' or '*Balanced analgesia*'. Proper use of the combination refines the postoperative pain relief techniques which provide the most analgesia together with the least untoward side effects.

1.1.1 Prostaglandins (PGs) activate and sensitize the nociceptors. Inhibition of PGs synthesis is one of the major means of postoperative pain relief.

After tissue injury, prostaglandins; together with thromboxanes and leukotrienes, are synthesized by cyclooxygenase enzyme (COX), the constitutive enzyme COX-1 and COX-2 enzyme, during breakdown of the cell membrane. In brief, PGs products of COX-2 enzyme reaction are pain mediators while products of the constitutive COX-1 enzyme are housekeeping. At the local site, PGs activate free nerve endings that respond to noxious stimuli, nociceptors. PGs also make the nociceptors more sensitive to subsequent repetitive stimuli; especially, inflammatory mediators. These mediators are released from the damaged tissue and the blood that extravasates from the torn vessels. The pain mediators include; bradykinin, PGs, leukotrienes, serotonin, histamine, substance P, thromboxanes, platelet-activating factor, adenosine and ATP, protons and free radicals (1). PGs are also steadily increasing in the spinal cord and the brain after tissue injury and result in activation and sensitization of the pain pathways in central nervous system (2). Classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) provide analgesia by inhibiting COX-1 and COX-2 in various ratios. Therefore, their uses result in not only analgesia but also side effects such as gastrointestinal irritation and platelet-aggregation inhibition. COX-2-inhibitory NSAIDs (coxibs) provide substantial analgesia with reduced untoward side effects.

1.1.2 Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, is as effective as conventional NSAIDs and other coxibs in relieving postoperative pain.

Celecoxib (Celebrex[®], Pfizer) is the first selective COX-2 inhibitor. Its chemical structure is shown in [Figure 1.1](#). The peak plasma levels occur at 2 to 4 hours

after oral medication although its oral bioavailability is not known (3). Celecoxib extensively binds to plasma proteins and little drug is excreted unchanged. It also passes blood-brain-barrier in considerable amount (4). Furthermore, it is demonstrated to have a potent analgesic action directly through both peripheral and central nervous system (4-5). The elimination half-life is approximately 11 hours. Clinical uses are pain and inflammation such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. It is used once or twice daily. The usual dose for postoperative pain is 200-400 mg. As it contains sulphonamides in molecule, it is contraindicated in patients who have allergy to sulfa drugs.

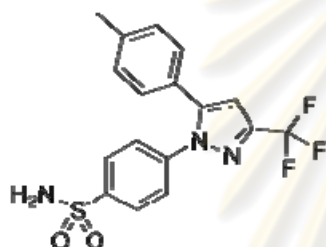


Figure 1.1 Chemical structure of celecoxib

Celecoxib in recommended dose gives comparable analgesic effect to other coxibs and NSAIDs (6). Number-needed-to-treat (NNT), the proportion of patients who has at least 50% pain relief over 4-6 hours compared with placebo in randomized, double-blind, single-dose studies in patients with moderate to severe pain, of the drugs varies between 2.1 and 3.5. The NNT for celecoxib 200 mg and 400 mg was 4.2 (CI 3.4 to 5.6) and 2.5 (2.2 to 2.9) respectively (7).

Although conventional NSAIDs have conclusive evidence of the role in postoperative pain management by reducing pain score and opioid requirement, concerns about increased bleeding and inhibited wound and bone healing limit their use. Selective COX-2 inhibitors (coxibs) offer the identical pain-relieving benefits of the NSAIDs but with fewer adverse GI effects. Celecoxib is the one that provide opioid sparing effects for postoperative pain management and gain popularity in the clinical settings.

1.1.3 Calcium channels play essential roles in transmission of pain impulse between neurons. Drugs that affect specific calcium channels have analgesic property.

When neurons are stimulated by noxious stimuli, they will translate their electrical signals into chemical signals in order to generate the output. Voltage-gated calcium channels are the translators (8). There are diversity of details and expressions of calcium channels in the nociceptive system. Evidence shows that N-type calcium channel involves in severe, persistence pain conditions. N-type calcium channel are highly expressed in dorsal root ganglion cell bodies and at the presynaptic terminals where afferent sensory fibers form synapses with postsynaptic dorsal horn neurons. During depolarization, the calcium channels are opened and intracellular calcium rises. The calcium causes secretion of neurotransmitters, especially glutamate from the presynaptic neuron. The neurotransmitters subsequently stimulate the second order neurons, resulting in impulse transmission. This recovery leads to the development and investigation of analgesic agents that take effect through the calcium channels.

1.1.4 Gabapentin binds to α_2 -d subunit of voltage-dependent calcium channel. It was developed as an anticonvulsant but has fruitful property for relieving neuropathic pain. Later on, it has been proven to be also beneficial in postoperative pain.

Gabapentin is an anticonvulsant drugs that is used to relief neuropathic pain. It is described as 1-(aminomethyl) cyclohexaneacetic acid with a molecular formula of $C_9H_{17}NO_2$ as shown in [Figure 1.2](#). Gabapentin bioavailability is not dose proportional. As dose is increased, bioavailability decreases. Following oral administration of 900, 1200, 2400, 3600, and 4800 mg/day given in 3 divided doses, bioavailability is approximately 60%, 47%, 34%, 33%, and 27%, respectively (9). Gabapentin is not substantially metabolized in human. It is eliminated unchanged by renal excretion. Gabapentin elimination half-life is 5 to 7 hours. It is contraindicated in patient who has demonstrated hypersensitivity to the drug or its ingredients.

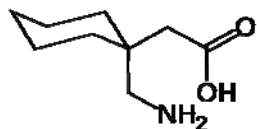


Figure 1.2 Chemical structure of gabapentin

There was evidence that gabapentin has antihyperalgesic effect in experimental animal since 1997 (10). Gabapentin exerts its analgesic property by binding to the α_2 -d subunit of voltage-gated calcium channels, decreasing the release of glutamate, norepinephrine, and substance P (11). It is generally safe and has no clinically important drug interactions. Its side effects reported in series of various pain treatments with repeated doses are: dizziness, somnolence, peripheral edema, nausea, dyspepsia, increased appetite and constipation (9, 12). But, the main dose-limiting side effects are only somnolence and dizziness (13).

1.1.5 Multimodal analgesia is the concurrent uses of more than one analgesic drugs or techniques with different mechanisms of action, in order to reduce doses of each drug: resulting in more effective pain relief with reduced adverse effects.

Strong opioids such as morphine are the mainstay for alleviating moderate to severe postoperative pain. This is because there is no class of analgesics that is as potent. Nevertheless, the benefit of strong opioids in severe pain relief is obscured by its unwanted side effects such as nausea, vomiting, sedation, dizziness, ileus and constipation. Consequently, multimodal approaches for the treatment of postoperative pain have been widely practiced. Multimodal analgesia involves the concurrent use of more than one analgesic agents or techniques with different mechanisms of action and adverse-effect profiles. Adequate analgesia may be provided using smaller doses of each component, thereby minimizing adverse effects. Recently, several types of drug have been used,

especially NSAIDs or coxibs, in quite a number of clinical trials. These classes of drug provide analgesic effect by inhibition of prostaglandins synthesis at the site of tissue injury and in the central nervous system. They have shown significant opioid-sparing effect. A systematic review of 22 randomized trials comparing preoperative coxibs with placebo, or active comparator included 2246 patients, shows that preoperative coxibs have clear benefits in terms of postoperative pain reduction, analgesic consumption and patient satisfaction compared with placebo (14). Recently, gabapentin was shown to be similarly efficacious in reducing pain and opioid requirement during postoperative period in various kinds of surgery (15-20). Some of the trials show the reduction in such side effects of opioids as vomiting and pruritus but increased sedation.

While celecoxib and gabapentin produce analgesia by different mechanisms and both drugs are used in multimodal analgesia as aforementioned, a question is raised if the combination of them in analgesic treatment regimen for postoperative pain after major surgery will provide additive or synergistic effect. **Figure 1.3** shows hypothesis that combination of more than one analgesic in multimodal analgesia may provide significant clinical benefit.

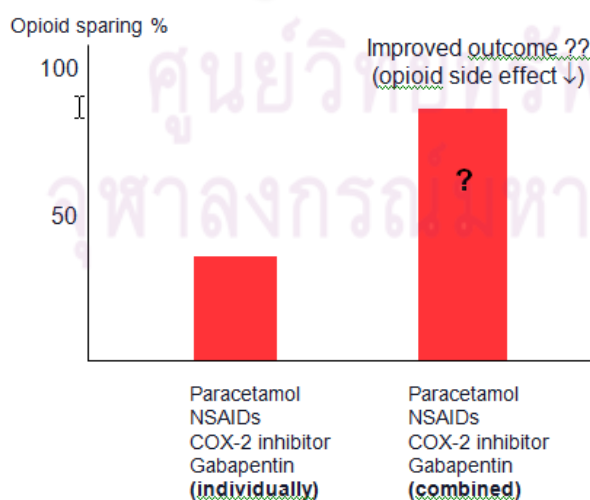


Figure 1.3 Hypothesis of combination analgesics as compositions in multimodal analgesia

Few trials were done to directly evaluate the combination of these different classes of pain medication in the reduction of postoperative pain. In addition, two of them were the studies of gabapentin plus rofecoxib, an obsolete coxib (21-22). There is no study comparing combination of gabapentin plus celecoxib with either drug alone in the treatment of pain after major orthopedic surgery. This study was done to evaluate the efficacy and side effects of combination of celecoxib and gabapentin comparing to celecoxib alone or gabapentin alone in alleviation of pain after major orthopedic surgery.

1.1.6 Why Orthopedic surgery? Major orthopedic surgery mostly produces moderate-to-severe pain comparing to other kinds of surgery.

Major orthopedic surgery such as spinal and major joint surgery together with major tumor resection/amputation usually produces moderate-to-severe postoperative pain which requires strong opioids to alleviate. In 2009 a survey by author and colleagues of 1216 postoperative pain patients in Ramathibodi Hospital revealed that Orthopedic surgery caused the most pain compared to surgical, gynecological and EENT with the median pain score of 4.17, 4.17, 3.75 and 3.46 at rest; and 6.22, 6.04, 6.08 and 4.54 during movement, respectively. (Unpublished data) In addition, the percentage of patients who had severe pain on postoperative day 1 was more in orthopedic patients both at rest and during movement (29.9%, 29.8%, 21.6% and 24.5% at rest; 54.9%, 50.7%, 50.2% and 34.5% during movement respectively).

It is generally accepted that there are wide variety of intra- and inter-individual pain perception of patients after surgery. This study picked up the most painful groups of postoperative conditions even though we could not confine to the single type of operation. We conducted this randomized controlled trial in order to prove if combination of two mostly promising drugs for multimodal analgesia: celecoxib and gabapentin, will have synergistic or additional effect in reducing opioid consumption and pain after the surgery comparing to each drug alone.

1.2 RESEARCH QUESTIONS

Primary research question

Does perioperative combination of celecoxib and gabapentin have different effects in the reduction of opioid requirement in patients after major orthopedic surgery compared to the use of either drug alone?

Secondary research question

Does perioperative combination of celecoxib and gabapentin have different effects in the reduction of pain and opioid-induced adverse events in the patients after major orthopedic surgery compared to the use of either drug alone?

1.3 RESEARCH OBJECTIVES

Primary objective is to determine whether the perioperative use of celecoxib in combination with gabapentin reduces the amount of postoperative opioid consumption comparing to celecoxib alone or gabapentin alone.

Secondary objective is to determine whether celecoxib plus gabapentin is associated with improved clinical outcomes such as pain score and a reduction in opioid-related adverse effects compared to either drug alone.

1.4 RESEARCH HYPOTHESIS

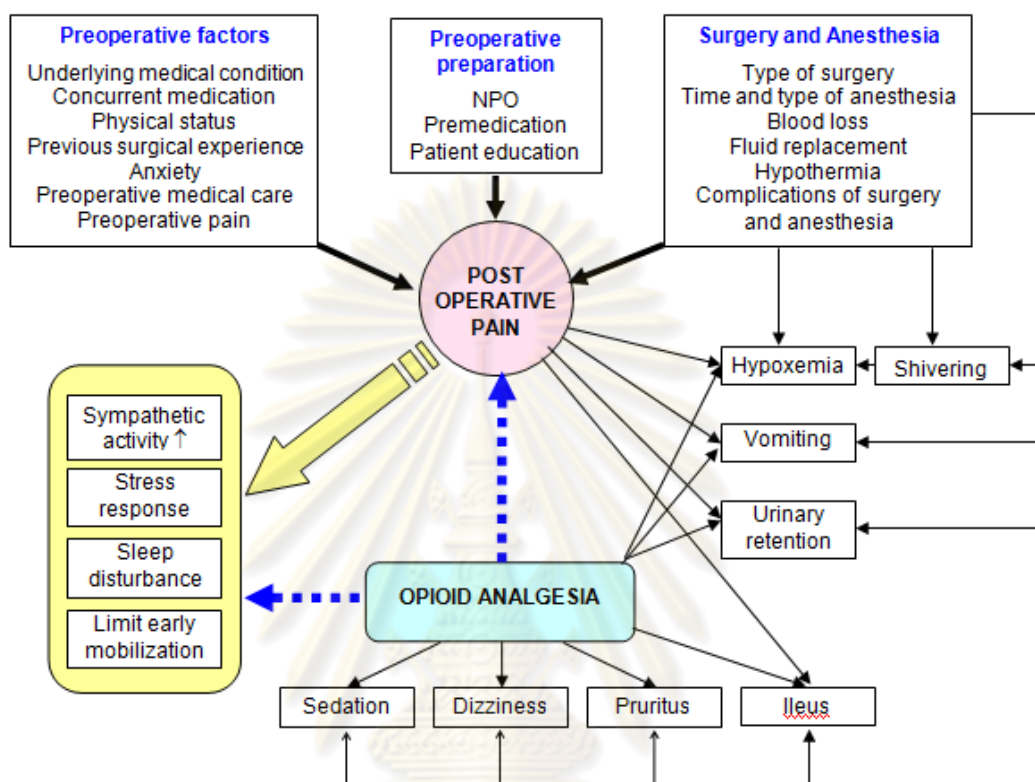
Null hypothesis

Combination of celecoxib and gabapentin reduces opioid requirement to the same extent as celecoxib alone or gabapentin alone in the patient after major orthopedic surgery.

Alternative hypothesis

Combination of celecoxib and gabapentin reduces opioid requirement differently from celecoxib alone or gabapentin alone in the patient after major orthopedic surgery.

1.5 CONCEPTUAL FRAMEWORK (Figure 1.4)



1.6 ASSUMPTION

- 1.6.1 Orthopedic surgery is one of the procedures that produce the most severe pain
- 1.6.2 All major orthopedic surgery produces wide range of degree of pain.
- 1.6.3 There are inter- and intra-individual variation in pain sensation and pain assessment among patients.

This study does not stratify specific kinds of major orthopedic surgery.

1.7 KEY WORDS

Postoperative, Pain, Analgesia, Gabapentin, Celecoxib, Orthopedic surgery

1.8 OPERATIONAL DEFINITIONS

- 1.8.1 **American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status** is a classification of patients preoperatively according to their health (23).
- Class I Healthy patient
 - Class II Mild systemic disease – no functional limitation
 - Class III Severe systemic disease – definite functional limitation
 - Class IV Severe systemic disease that is a constant threat to life
 - Class V Moribund patient unlikely to survive 24 hours with or without operation
- 1.8.2 **Numerical pain rating scale (NRS)** is a scale 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 where 0 means no pain, and 10 means worst imaginable pain. The patient is asked to rate their pain as of the number 0 – 10.
- 1.8.3 **Sedation scores** are measured on a numerical score of 1–5
- 1 = completely awake
 - 2 = awake but drowsy
 - 3 = asleep but responsive to verbal commands
 - 4 = asleep but responsive to tactile stimulus
 - 5 = asleep and not responsive to any stimulus
- 1.8.4 **Nausea and vomiting** are defined as
- 0 = not present
 - 1 = nausea
 - 2 = vomit
 - 3 = repeated vomit or need treatment
- 1.8.5 **Patient's satisfaction** is defined in NRS (0-10) where 0 means not satisfied, and 10 means mostly satisfied

1.9 ETHICAL CONSIDERATION

This study was approved by the ethical committee of Ramathibodi Hospital. Prior to recruitment into this study, the patients were thoroughly informed about the following items:

- 1.9.1 Objectives and methods of the study
- 1.9.2 Treatment outcomes and anticipating side effects
- 1.9.3 The patients had the right to refuse participation in this study or to withdraw from the study at any time without affecting their proper medical care. A signed informed consent was obtained from the patient without enforcement.
- 1.9.4 Any adverse event occurred during the study period would be managed properly and carefully by the physicians and investigators.

In ethical point of view, this study was designed similar to the routine practice. Celecoxib and gabapentin are fairly safe drugs with long-lasting uses and good records. The price is not high in short term use. Finally, the management in the study design was a humanitarian practice which relieved the patient suffering in the postoperative period and, if required and proper, the treatment could be continued after the end of the data collection until the patients came to complete convalescence.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER II

REVIEW OF RELATED LITERATURE

Pharmacologic management of pain after surgery includes three major classes of analgesic drugs; (1) strong opioids (such as morphine, pethidine, fentanyl and buprenorphine), (2) weak opioids (such as tramadol and codeine) and (3) non-opioids (paracetamol, NSAIDs and coxibs). Multimodal analgesia is becoming a common postoperative pain treatment strategy. It improves pain relief, while minimizing the potential for side effects due to reduced reliance on a single agent especially opioid analgesic. New analgesic agents with improved tolerability mean that safer and more effective drug combinations for treating postoperative pain will be available.

2.1 CELECOXIB FOR POSTOPERATIVE PAIN

Celecoxib is a COX-2 selective inhibitor which provides potent anti-inflammatory and analgesic action while sparing the adverse effects associated with COX-1 inhibition. The benefits of perioperative administration of COX-2 selective inhibitors for postoperative analgesia have been observed in a number of surgical models. A systematic review of 22 randomized trials reported by Straube, et al, comparing preoperative coxibs with preoperative placebo, or active comparator included 2246 patients showed that preoperative coxibs had clear benefits in terms of reduced postoperative pain, analgesic consumption and patient satisfaction compared with placebo (14). Types of surgery were varied; including spinal, ENT, thyroid, abdominal hysterectomy, prostatectomy, etc. The weighted mean reduction in postoperative analgesic consumption was 41% with rofecoxib (mainly 50 mg), 32% with celecoxib (mainly 200 mg), and 21% with parecoxib (40 mg). The combination of significant reduction in analgesic consumption and postoperative pain scores occurred in 15 out of 20 trials. Supplementary opioid consumption during 24 hour period was significantly reduced with the COX-2 inhibitors by 14 - 100% in all comparisons, in average of 35 % (24). Moreover, Huang et al, using celecoxib 400 mg preoperatively followed by 200 mg

every 12 hours for 5 days in patients after total knee arthroplasty, found that opioid requirements decreased about 40% compared to placebo.

The Cochrane review of single dose celecoxib for postoperative analgesia, includes 8 trials and 1380 subjects, concluded that the number-needed-to-treat for celecoxib 200 and 400 mg compared with placebo was 4.2 (CI 3.4 to 5.6) and 2.5 (2.2 to 2.9) respectively (7). For every 4.2 patients experiencing moderate to severe pain treated with celecoxib 200 mg, one more will experience at least 50% pain relief for about 6 hours that would not have done when they received placebo. Nevertheless, the authors suggested that the dose 200 mg was half of the recommended dose for acute pain management and more trials are needed to estimate efficacy for recommended dose of 400 mg.

The later trials in orthopedic surgery have the similar results. Supplementary opioid consumptions in the trials were significantly reduced by an average 35% with the COX-2 inhibitors but it was questionable about reduction in opioid-related adverse reduction (24). With regard to the reduction of opioid adverse effects, Strube, et al, did not find significant difference in the incidence of postoperative nausea and vomiting in 13/17 studies or when data were pooled (14). In five trials postoperative antiemetic use was significantly reduce and the NNT to prevent one patient using postoperative antiemetic was 10 (5.5 to 66). No trial reported any significant difference in intraoperative blood loss or recovery from anesthesia. Patient satisfaction was significantly increased with preoperative coxib use.

Recently, focus points of the study included the long term effects of perioperative uses of celecoxib. In ambulatory orthopedic surgery, celecoxib 200 mg 3 times a day was better than hydrocodone 10 mg plus paracetamol 1000 mg 3 times a day (25). Even in the studies in other type of surgery such as laparoscopic and oral surgery, celecoxib yielded the similar effects (26-27).

Regarding doses of celecoxib used, the recommended dosage for postoperative pain management is 400 mg initially; followed by 200 mg twice per day and the oral premedication with celecoxib 400 mg was more effective than 200 mg in

reducing severe postoperative pain and the need for rescue analgesic medication in the postoperative period (24, 28-29). However, when comparing recovery times, patient satisfaction and quality of recovery, no difference was found.

2.2 GABAPENTIN FOR POSTOPERATIVE PAIN

There are numbers of systematic reviews with meta-analyses of the efficacy of gabapentin in the reduction of pain and opioid requirement after surgery (15, 17-19, 30). Mathiesen, et al, included twenty-three trials with 1529 patients in their systematic review and concluded that perioperative use of gabapentin had a significant 24-hour opioid-sparing effect and improved pain score for both abdominal hysterectomy and spinal surgery (17). Moreover, nausea might be reduced in abdominal hysterectomy. Quantitative analysis of five trials in abdominal hysterectomy showed a significant reduction in morphine consumption, reported as 'weight mean difference' (WMD) favor gabapentin (17). In 4 trials on spinal surgery, the analyses demonstrated a significant reduction in morphine consumption and pain scores, also favoring gabapentin treatment. Nausea was improved with gabapentin in abdominal hysterectomy (RR 0.7; 95 % CI 0.5 to 0.9). Other side-effects were unaffected. **Table 2.1** summarizes effects of gabapentin on opioid consumptions and pain reduction from related articles and systematic reviews. **Table 2.2** depicts summary of its side effects with relative risk or odd ratios.

In the review by Tiippana, the opioid-sparing effect during the first 24 hours after a single dose of gabapentin 300–1200 mg, administered 1–2 h preoperatively, ranged from 20% to 62% (18). The combined effect of a single dose of gabapentin was a reduction of opioid consumption equivalent to 30 ± 4 mg of morphine (mean \pm 95% CI) during the first 24 hour after surgery.

Ho, et al, expressed the results of meta-analysis differently although the similar outcomes were found (19). They included 16 randomized controlled trials comparing gabapentin with inactive controls in surgical patients. Weighted mean difference (WMD) for postoperative pain intensity (0–100 mm visual analogue scale) was -16.55 mm at 6 hr

and -10.87 mm at 24 hr for treatment with a single preoperative dose of gabapentin 1200 mg. Cumulative opioid consumption at 24 hour was also significantly decreased with gabapentin (WMD, -27.90 mg). When gabapentin was administered at doses less than 1200 mg, pain intensity was also lower at 6 hr (WMD, -22.43 mm) and 24 hr (WMD, -13.18 mm). Cumulative 24 hr opioid consumption was also lower (WMD -7.25 mg). Gabapentin was associated with an increased risk of sedation (OR 3.86; 95% CI 2.50 to 5.94) but less opioid-related side effects such as vomiting (OR 0.58; 95% CI 0.39 to 0.86) and pruritus (OR 0.27; 95% CI 0.10 to 0.74).

Table 2.1 Summary of effects of gabapentin administered preoperatively in various surgical models from original articles and systematic reviews.

Type of Surgery (ref)	Outcomes	Units	Results	95% CI or (p-value)
Knee (30)	Morphine consumption	mg	21 ± 12 vs 48 ±19	(p = 0.001)
Abdominal hysterectomy (17)	Morphine consumption	mg	At rest WMD -13 mg Activity WMD -11 mg	-19 to -8 -12 to -2
	Early pain score	mm	At rest WMD -11 Activity WMD -8	-12 to -2 -13 to -3
Spine (17, 31)	Morphine consumption	mg	WMD – 31	- 53 to -10
	Early pain score	mm	WMD –17	- 31 to - 3
	Late pain score	mm	WMD – 12	- 23 to -1
	Fentanyl consumption	mcg	233.5 ± 141.9 vs 359.6 ±104.1 (equivalent to morphine 23 vs 35 mg)	(p < 0.05)*
Mastectomy (32)	Morphine consumption	mg	Median (interquartile range) 29 (21-33) vs 15 (10-19)	(p<0.05)
Various (18)	Opioid-sparing effect	%	20-62%	
		mg	30	26 to 34
Various (19)	24 hour cumulative morphine consumption	mg	WMD - 27.9 mg	- 31.52 to -24.29

* From reference 31 using gabapentin 300 mg.

Table 2.2 Summary of adverse effects of postoperative analgesia in gabapentin group and inactive comparators from systematic reviews. The results are expressed as relative risk (RR), odd ratios (OR) with 95% confident interval and NNT (or NNH).

Adverse outcomes	Reference 17		Reference 18	Reference 19
	Abdominal hysterectomy	Combined surgery		
Nausea	RR 0.7 (0.5 to 0.9)	RR 0.96 (0.47-1.97)	NNH 25	
Vomiting	-	RR 0.51 (0.22-1.18)	NNH 6	OR 0.58 (0.39–0.86)
Sedation	-	RR 1.5 (0.3-8.6)	NNH 35	OR 3.86 (2.50–5.94)
Dizziness	-	-	NNH 12	OR 1.31 (0.6-3.1)
Pruritus	-	-	-	OR 0.27 (0.10-0.74)
Urinary retention	-	-	NNH 7	

Techniques and doses of the drugs administration were also varied among trials. While in many trials gabapentin was given 1-2 hour before the surgery as a single dose, Dierking suggested that Gabapentin in a total dose of 3000 mg, administered before and during the first 24 h after abdominal hysterectomy, reduced morphine consumption with 32% (median of 63 mg with interquartile range 53-88 mg vs 43 mg (28-60)), without significant effects on pain scores (33).

There is also an argument that gabapentin 1600 mg/day pre-to-postoperatively has no effect on immediate pain after abdominal hysterectomy but decreases pain 1 month postoperatively (34). This leads to the new interest of prolong effects of gabapentin in reducing pain. There was a wide range of the study doses of gabapentin, from less than 1200 mg to 3000 mg/day. Dosage regimen in this study is carefully planned according to the previous studies combined with the findings that Thai people required smaller doses than recommended and sedation was the predominant unwanted side effect (Expert opinion). Therefore, the doses will be 400 mg preoperatively and 300 mg thereafter (700 mg/day).

2.3 MULTIMODAL ANALGESIA FOR POSTOPERATIVE PAIN

Fewer studies compared combination of gabapentin and COX 2 inhibitors. Two trials combined gabapentin 1200 or 1800 mg/day with rofecoxib 50 mg in abdominal hysterectomy and the results are that a gabapentin-rofecoxib combination is superior to either single agent for postoperative pain in terms of pain score at rest, pain score during movement and 24-hour morphine requirement (21-22). Unfortunately, rofecoxib has been withdrawn because of its known side effect on blood vessels to heart and brain. However, reviews of analgesic efficacy for relieving postoperative pain show comparable analgesic potency between coxibs (6, 35-36). Durmus, et al used the combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy in a randomized clinical trial (37). They found that 24-hour morphine consumption was less in the combination group comparing to placebo and gabapentin alone (66.60 ± 11.49 mg, 42.74 ± 12.33 mg and 30.50 ± 11.55 mg, respectively, $P < 0.05$).

Regarding gabapentinoids, there is also a new generation of α_2 -d subunit of voltage-gated calcium channels, Pregabalin. While gabapentin is widely and safely used with a wide dosage range, pregabalin has narrower dosage range.

For the present available data, it is too early to conclude significant postoperative analgesic property of pregabalin than gabapentin. Finally, pregabalin, in some study, is not shown to yield significant opioid-sparing effect (38). Therefore, this trial concerns the use of gabapentin which has substantial support of its opioid-sparing effect and combined with celecoxib which has long been used safely for the treatment of pain in various conditions including postoperative pain.

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 RESEARCH DESIGN

The research design is **Randomized double-blinded placebo controlled trial**

This study was a clinical trial which had 4 groups. It was the placebo controlled trial. Therefore it is a type of 2 x 2 factorial design. The patients were randomly allocated into their groups. The patients and the investigators who gave the medication, anesthetized the patient and assessed the outcomes did not know the patients' group allocation. All the patients were coming for major orthopedic surgery and the environments, treatments other than trial drugs and the situations were identical.

3.2 RESEARCH METHODOLOGY

3.2.1 Populations and samples

3.2.1.1 Target population

All the patients who was coming for major orthopedic surgery

3.2.1.2 Sample population

The ASA physical status I, II or III patients who were coming for major orthopedic surgery at Ramathibodi hospital during August 2009 and February 2010 and had all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria were included. The major orthopedic surgery was defined as;

1. Major spinal surgery (decompression or fixation or reconstruction, not including minor surgery such as microdiscectomy and vertebroplasty)
2. Reconstructive surgery of the shoulder, elbow, hip and knee
3. Major tumor resection and amputation of the extremities and sacrum
4. Major limb operation or amputation from any cause

3.2.1.3 Eligible criteria for the samples

Inclusion criteria

1. Patient age 18-80 years old
2. ASA physical status I, II or III
3. Personally signed and dated informed consent document indicating that the subject (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial prior to study entry.

Exclusion criteria

1. Patient who was allergic to the trial drugs and sulfonamides
2. Patient who had a history of coagulopathy, thromboembolic event, unstable angina, myocardial or cerebral infarction within 1 year prior to operation
3. Plasma creatinine > 100 $\mu\text{mol/L}$ in women and > 115 $\mu\text{mol/L}$ in men,
4. Inco-operated patients
5. Unable to assess pain score
6. Unable to use PCA device
7. Woman who was pregnant or in lactation period
8. Patient who was expected to be unable to take oral medication postoperatively
9. Participation in any other studies involving investigational or marketed products, concomitantly or within 30 days prior to screening.
10. The subject had a history of significant alcohol, analgesic or narcotic substance abuse within 6 months prior to screening

3.2.2 Sample size determination

Primary outcome was the amount of morphine required in 24 hour postoperatively. According to the design of the study, it was for 4 group comparison. The sample size could be determined by using 2 x 2 factorial designs. As there was no previous study on gabapentin and celecoxib, the best fit previous study which had identical design was on rofecoxib (comparable COX-2 inhibitor to celecoxib) and gabapentin (21). The mean morphine consumptions in milligrams of each group were:

Placebo group	130.4 mg
Rofecoxib group	81.7 mg
Gabapentin group	75.6 mg
Rofecoxib + Gabapentin group	57.2 mg

The mean morphine consumptions were plotted in 2 x 2 table as shown in [Table 3.1](#) and common mean was calculated.

Table 3.1 Mean morphine consumption (mg) in each group for the calculation of common mean and overall mean.

		Rofecoxib		
		No	Yes	
Gabapentin	No	(P) 130	(R) 82	106
	Yes	(G) 76	(RG) 57	66.5
		103	69.5	86.25

(Overall mean)

Using nQuery advisor 6.01 program to calculate as factorial design, two-way ANOVA, type I error = 0.05, 99% power for main effect of celecoxib and gabapentin, 80% power for interaction between celecoxib and gabapentin; the calculated sample size was 24 subjects per group. The program calculation is shown in [Figure 3.1](#). When calculated 20% of subjects added to compensate dropout, the sample size was 28 subjects per group, **overall of 112 subjects**. The same technique was done to calculate the sample size by using parameters of secondary outcomes, the pain score. Based on a study with definitive statistical power in chronic pain patients; on average, a reduction of about 30% in the NRS for pain intensity represents a clinically important different (39). Sample size was 5 in each group. Therefore, the net sample size was 28 per group.

Figure 3.1 Result of nQuery Advisor program calculation of the sample size, using mean morphine consumption in 24 hours of each treatment group

The image shows two windows from the nQuery Advisor software. The top window, titled 'MGT2-1: Main', displays a 'Two-way analysis of variance (equal n's)' table. The bottom window, titled 'MGT2-1: Aid for col 1 -- Two-way analysis of variance (equal n's)', displays a table with columns B1, B2, and Row Mean, and rows for A1, A2, and Column Mean, along with variance calculations.

	1	2	3	4	5
Test significance level, α	0.050				
Number of factor A levels	2				
Number of factor B levels	2				
Variance in means, V_A	390.000				
Variance in means, V_B	280.563				
Variance in means, V_{AB}	52.563				
Common standard deviation, σ	25.000				
Power for A (%)	99				
Power for B (%)	99				
Power for AB (%)	80				
n per group	24				

	B1	B2	Row Mean
A1	130.000	82.000	106.000
A2	76.000	57.000	66.500
Column Mean	103.000	69.500	86.250
Variance in means, V_A	390.063		
Variance in means, V_B	280.563		
Variance in means, V_{AB}	52.563		

3.2.3 Sample selection

The sample was recruited consecutively according to the daily orthopedic operative schedule. To confine the nurses who dispensed the study drugs and data collectors, patients selected were admitted in the wards of orthopedic building only. There were two wards: common and private ones. Any patient, who was admitted sporadically in other ward, was omitted. The patients were undergoing major surgery and were expected to be observed postoperatively in the same ward. Therefore, the patient who was expected to be observed in ICU or CCU postoperatively would be exemption.

3.2.4 Randomization and allocation concealment

Patients were randomly allocated in a 1:1:1:1 ratio to either group. Blocked of 4 randomization was obtained for all subjects to achieve balanced assignment. A statistician in who did not aware of the research did the randomization allocation using computer. The code was concealed in a sealed opaque envelop and was not opened until the data collection ended. The code of particular participant was broken only when drug allergy or adverse event occurred for the sake of treatment. Non-investigator prepared the study drugs in set of three medicine bags according to the group allocation and labeled each bag, e.g. 1A, 1B and 1C. The drugs in 1A bag were for the first participant to take preoperatively. The 1B and 1C bags were to be taken 12 and 24 hours later respectively. A set of drug bags together with the a checklist for screening patient (APPENDIX A), a patient information form (APPENDIX B), a consent form (APPENDIX C) and a content record form (APPENDIX D) were packed in an opaque envelope labeled with a running number.

Patients, doctors, nurses who gave the drugs to the participants and recorded the data did not know the participant's group allocation. All the drugs including placebo counterparts were covered by white capsule in the same size in order to conceal allocation group from both patients and evaluators.

3.2.5 Intervention

On the day before surgery, the patient was visited by one of three investigators (anesthesiologists). The investigator reviewed the patient's medical condition using screening form (APPENDIX A). The patient, who was eligible for participation, was explained about the study and signed informed consent after clear understanding. Then the investigator taught the patient how to use the pain assessment tool and PCA device. On the operative day, the patient had midazolam 7.5 mg orally as premedication together with the drugs according to his/her group allocation 1-2 hour preoperatively .

The patients were allocated into 4 groups and took the drugs according to the group assignments as shown in **Table 3.2**. Placebo group (P) had placebo gabapentin and placebo celecoxib, and then two more placebos at 12 and 24 hour later. For celecoxib group (C), the participant had celecoxib 400 mg plus placebo gabapentin preoperatively, followed by celecoxib 200 mg plus placebo gabapentin in the next 12 and 24 hours. For gabapentin group (G), the participant had placebo celecoxib plus gabapentin 400 mg, followed by placebo celecoxib plus gabapentin 300 mg in the next 12 and 24 hours. For the combination group (CG), the participant had celecoxib 400 mg plus gabapentin 400 mg, followed by celecoxib 200 mg plus gabapentin 300mg in the next 12 and 24 hours. The drugs used were Celebrex[®](Pfizer Inc., France) for celecoxib and Neurontin[®](Pfizer Inc., France) for gabapentin.

Table 3.2 Patients' group allocation and their treatments.

Group allocation		Oral medications	
		1-2 hr before anesthetic induction	Next 12 hours x 2 doses
P	Placebo	Placebo C + Placebo G	Placebo C + Placebo G
C	Celecoxib	Celecoxib 400 mg + Placebo G	Celecoxib 200 mg + Placebo G
G	Gabapentin	Placebo C + Gabapentin 400 mg	Placebo C + Gabapentin 300 mg
CG	Celecoxib + Gabapentin	Celecoxib 400 mg + Gabapentin 400 mg	Celecoxib 200 mg + Gabapentin 300 mg

In the operating theatre, anesthesia was induced with propofol (2 mg/kg) or pentothal (4mg/kg). Anesthesia was maintained with isoflurane, sevoflurane or desflurane in 50% N₂O and O₂ and morphine 0.1 mg/kg. Neuromuscular blocking agents were used as required. In the postanesthesia care unit (PACU), the patient had morphine to relief pain when required according to PACU guideline from the well-trained nurse anesthetist. Intraoperative and PACU morphine doses were recorded. The patient was connected to a PCA pump on arrival to the ward. Initial setting was as follows: patient-controlled dose 1 mg; lockout interval 8 min; and 4-hour limit 40 mg. The incremental dose was increased to 2 mg, and the 4-hour limit was increased to 50 mg if analgesia was inadequate after 1 hour. If analgesia remained inadequate after an additional hour, the incremental dose would be further increased to 3 mg, and the 4-hour limit was increased to 60 mg.

In the operating theatre, the following data was recorded; anesthetic time, intraoperative blood loss, vital signs and O₂ saturation. In the PACU, patients were asked to rate their pain every 15 min using a numerical rating scale (NRS) ranging from 0 to 10, when 0 representing no pain and 10 representing the worst imaginable pain. Analgesia, if required, would be initially managed with intravenous morphine 1-2 mg every 15 minute until the pain was relieved. The loading dose of morphine was recorded.

3.2.6 Research administration

3.2.6.1 Preparation phase

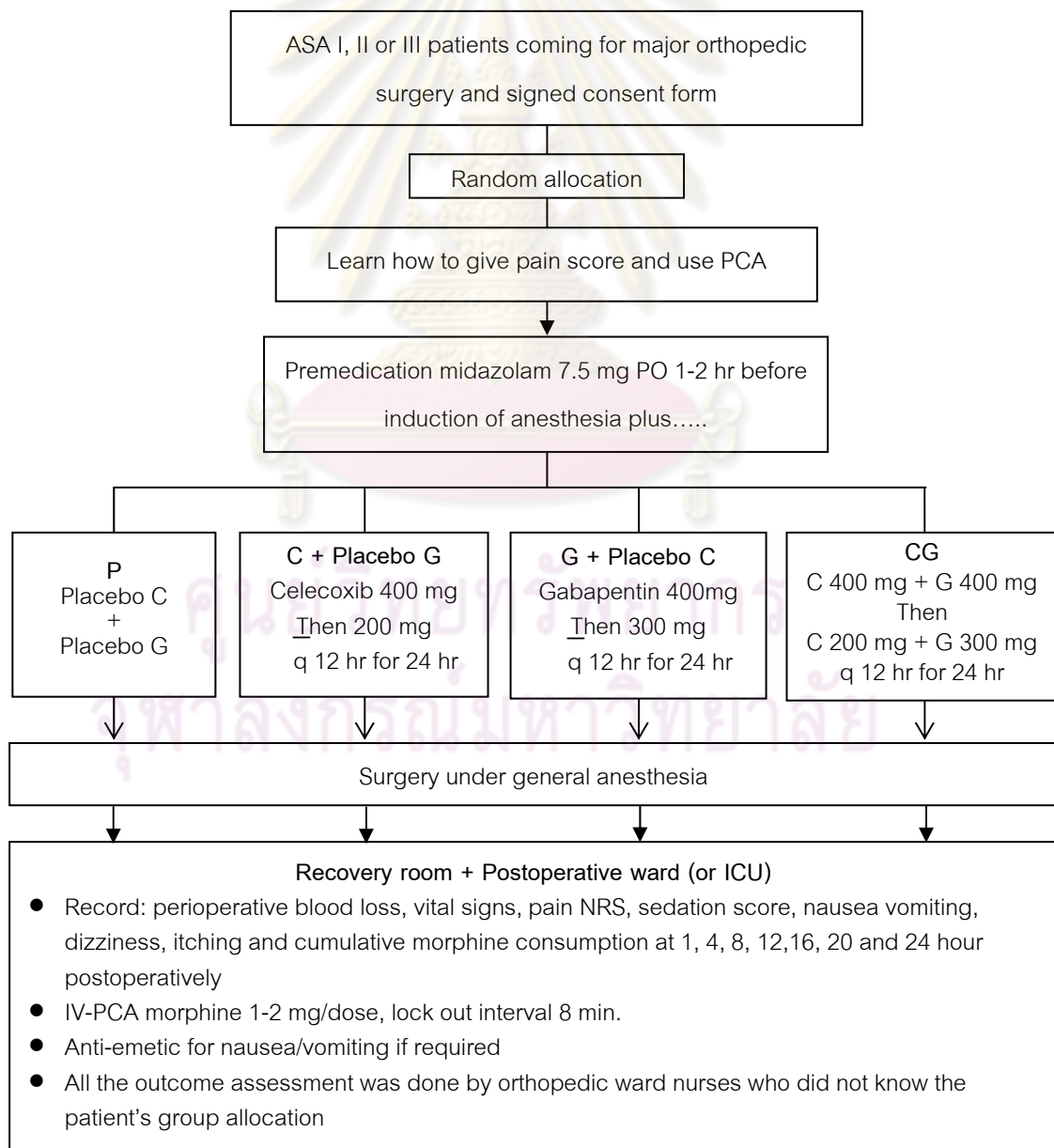
The investigator has done the following before the data collection began:

- a. Received the approval from Ramathibodi Hospital Ethic Committee
- b. Received the approval from the Anesthesiology department and Orthopedic Surgery Department
- c. Trained the orthopedic ward nurses how to dispense the study drugs and record the postoperative data.
- d. Trained the PACU nurses (2 persons) how to take care of the participant according to the research protocol

3.2.6.2 Data collection phase

There were three anesthesiologists who screened and recruited the participants, ordered the study drugs and responsible for all the organization in operating theatre and in postoperative period. Surgeon was notified of the study participation every morning case by case. Any anesthesiologist or anesthetic resident gave anesthesia under the guideline (APPENDIX E). Postoperatively, ward nurses collected the data at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 under coaching of the investigators. Guideline for ward nurse is in APPENDIX F. Diagram of research administration is shown in **Figure 3.2**.

Figure 3.2 Research administration diagram



3.2.6.3 Exclusion management

Apart from protocol violence, major surgical error such as malpositioning of the prosthesis, incorrect osteotomy and direct major nerve injury would be excluded because the situations might alter postoperative pain and patient's psychological condition and satisfaction. In addition, patient who unexpectedly could not take the studied drugs by mouth postoperatively was also considered 'exclusion'. Intention-to-treat would not be employed. The data would be analyzed as 'per protocol'.

3.2.7 Outcome measurement

The outcome assessor were the investigators and well-trained ward nurses and evaluated the patients the day before surgery and postoperatively. The primary outcome was total morphine consumption in 24 hour. However, the cumulative morphine used was also observed at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24. Time zero was the time the patient arrived in PACU.

The secondary outcomes were pain score at 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 hour postoperatively using NRS, sedation score, dizziness, nausea, vomiting, other side effects and patient satisfaction.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER IV

MEASUREMENTS AND INSTRUMENTS, DATA COLLECTION AND DATA ANALYSIS

4.1 MEASUREMENTS AND INSTRUMENTS

There were two main outcomes to be collected

4.1.1 Morphine consumption in 24 hours postoperatively and its cumulative doses at each time intervals: hour 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24. The doses of morphine used in each interval could be read easily and directly from the PCA machine. Acute pain service team of the hospital controlled the used of PCA and adjusted the setting according to the protocol. The ward nurses who collected the data have been trained to use the machine. Furthermore, the data was recorded in the machine and could be retrieved later on for the data verification. Consequently, the data was accurate and reliable.

4.1.2 Pain score was assessed by verbal numerical rating scale (VNRS). It is adapted from numerical rating scale (NRS) which comprises of horizontal line numbered from 0 to 10. Zero means no pain. Ten means worse imaginable pain. It is quick and easy for patients and nurses to learn and no special training is required. It gives consistent and reproducible measurements. Statistical analysis is relatively easy. Data can be compared within patients and within treatment. Moreover, it is an appropriate scale to use for retrospective assessment of remembered pain.

The NRS correlates well the 'visual analogue scale' (VAS) (40-41) which gives the continuous data for parametric statistical test. **Figure 4.1** depicts the NRS and VAS in pain measurements. Although the VAS has greater statistical strength than NRS, there was little clinical importance (42). In addition, VAS requires greater cognitive skill including: concentration, understanding and language skill; together with psychomotor skill such as eye-sight and hand-writing. Thus, VAS may not be ideal for the participant who has impaired consciousness level during postoperative period and the extreme age. Nevertheless, NRS has some disadvantages; the scale is not necessarily linear. As

intensity increases, a single point change in pain intensity from 7 to 8 may represent greater subjective increase than a change from 1 to 2 (43).

Figure 4.1 Numerical rating scale (NRS) and visual analogue scale (VAS) for pain measurements



4.2 DATA COLLECTION AND DATA COLLECTION PROCEDURE

One hundred and twelve patients who were coming for major orthopedic surgery, age 18 – 80 years old and physical status ASA I –III, were included at orthopedic wards, Ramathibodi hospital during August 2009 and February 2010. The approval for the study has been obtained from the Ethical Committees, the Institutional Review Board of Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University. All subjects were informed the objectives and method of the study. They were willing to participate in the study and gave written, informed consents. The operations the participants would have were arranged into 4 groups all of which classified as major operation. The operations were:

- 4.2.1 Major spinal surgery (decompression or fixation or reconstruction, not including minor surgery such as microdiscectomy and vertebroplasty)
- 4.2.2 Reconstructive surgery of the shoulder, elbow, hip and knee
- 4.2.3 Major tumor resection and amputation of the extremities and sacrum
- 4.2.4 Major limb operation or amputation from any cause

The investigator collected the participants' demographic data. The data embraced: gender, age, weight, height, type of surgery. Two research assistances that

were post-anesthetic care unit (PACU) nurses recorded: perioperative incident, anesthetic time, intraoperative blood loss, intraoperative and PACU morphine used, and the time the participants were in PACU. When the participants were discharged from operation theatre and arrived in the orthopedic wards, the data was recorded by ward nurses. The data collected at the wards were: cumulative morphine consumption, pain score, sedation score, blood pressure, respiratory rate, nausea/vomiting, complications and their management at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 respectively. Content record form is in APPENDIX C.

The orthopedic ward nurses have been well-trained about assessment of pain score which was the routine 5th vital signs record practice in the wards. However, surveillance of the ward nurse pain evaluation standard was usually conducted and guided by the investigators to lessen evaluators' variation. In addition to the guideline for ward nurses (APPENDIX E), both anesthesiologists and nurse anesthetist investigators continuously coached them during the data collection period available. At the end of data collection an investigator (nurse anesthetist) audited all the content record form day by day.

4.3 DATA ANALYSIS

The statistical analysis was performed by using SPSS for windows version 15.0 software. The patient's data were analyzed using statistics as summarized in [Table 4.1](#)

Table 4.1 Summary of the statistical analysis of the data

Outcome measurement	Statistical analysis
Primary outcome: morphine consumption in 24 hours as mean or median	Kruskal-Wallis test nonparametric analysis of variance
Secondary outcomes:	
Pain NRS at multiple time	Kruskal-Wallis test nonparametric analysis of variance
Sedation score	Chi square's test * Fisher's exact test if appropriate
Nausea	Chi square's test
Vomiting	Chi square's test
Dizziness	Chi square's test
Patient satisfaction	Chi square's test (patients who has score > 8)
Demographic data	ANOVA or Chi square's test, as appropriate.

4.3.1 Baseline demographic characteristics

The baseline demographic characteristics; gender, age, type of surgery, anesthetic time, intraoperative blood loss, and intraoperative morphine, were presented in number and percentage. Weight and height were calculated and presented as body mass index (BMI) according to the equation:

$$\text{Body mass index} = \text{weight (kg)} / (\text{height in metre})^2$$

The histograms of demographic data (not shown here) showed that the distributions were fairly symmetrical with age, BMI, and anesthetic time. Therefore, the data were summarized as mean \pm SD. On the contrary, intraoperative blood loss and intraoperative morphine used have skewed distributions and were presented as median, minimum and maximum. The test used to compare intraoperative blood loss and morphine used between groups was Kruskal-Wallis test. Gender, physical status and operative types were categorical data and were presented as numbers and percents. Chi square's test was done to compare among those groups.

4.3.2 Postoperative morphine requirement

Postoperative morphine consumption included morphine used in PACU and at the wards. Analysis focused on 24-hour doses and cumulative dose at time interval: hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively. The data was presented as mean \pm SD and median.

When non-parametric test comparing morphine consumptions at each hour among the four groups (Kruskal-Wallis test), the result showed that morphine consumptions were statistical different only at hour 20 and 24. Therefore, to explore which groups had significant difference, we did cross sectional test three pairwise comparison using Mann-Whitney U test.

4.3.3 Pain score

As the numerical rating scale is an ordinal scale, we analyzed it by non-parametric test for repeated measures, Kruskal-Wallis test, for the pain scores at different times. If there was a statistical difference, we compared three pairs of treatment group by Mann-Whitney U test in the same manner as morphine consumptions.

4.3.4 Sedation score

Sedation score was graded into 5 categories as the following:

- 1 = completely awake
- 2 = awake but drowsy
- 3 = asleep but responsive to verbal commands
- 4 = asleep but responsive to tactile stimulus
- 5 = asleep and not responsive to any stimulus

We used Chi square's or Fisher's exact test to demonstrate the difference. We found that there was statistical difference in sedation score at hour 4 and 8. Therefore, we did further cross-sectional analysis by Fisher's Exact Test for the sedation score at hour 4 and 8.

4.3.5 Nausea and vomiting

Nausea/vomiting were a categorical data and classified as follow:

- 0 = not present
- 1 = nausea
- 2 = vomit
- 3 = repeated vomit or need treatment

Chi square's test was used to analyze the incidence of nausea/vomiting.

4.3.6 Blood pressure and respiratory rate

The vital signs of the participant at time interval did not distribute normally. As a result, the non-parametric, Kruskal-Wallis test was used to analyze the data.

4.3.7 Other complications and satisfaction

Other complication such as itching, urinary retention, dizziness and somnolence were categorical data and recorded as 'yes' or 'no'. The satisfaction score was analyzed as number of participants that had satisfaction score 8 or more. Chi square's tests were used to compare the groups.



CHAPTER V

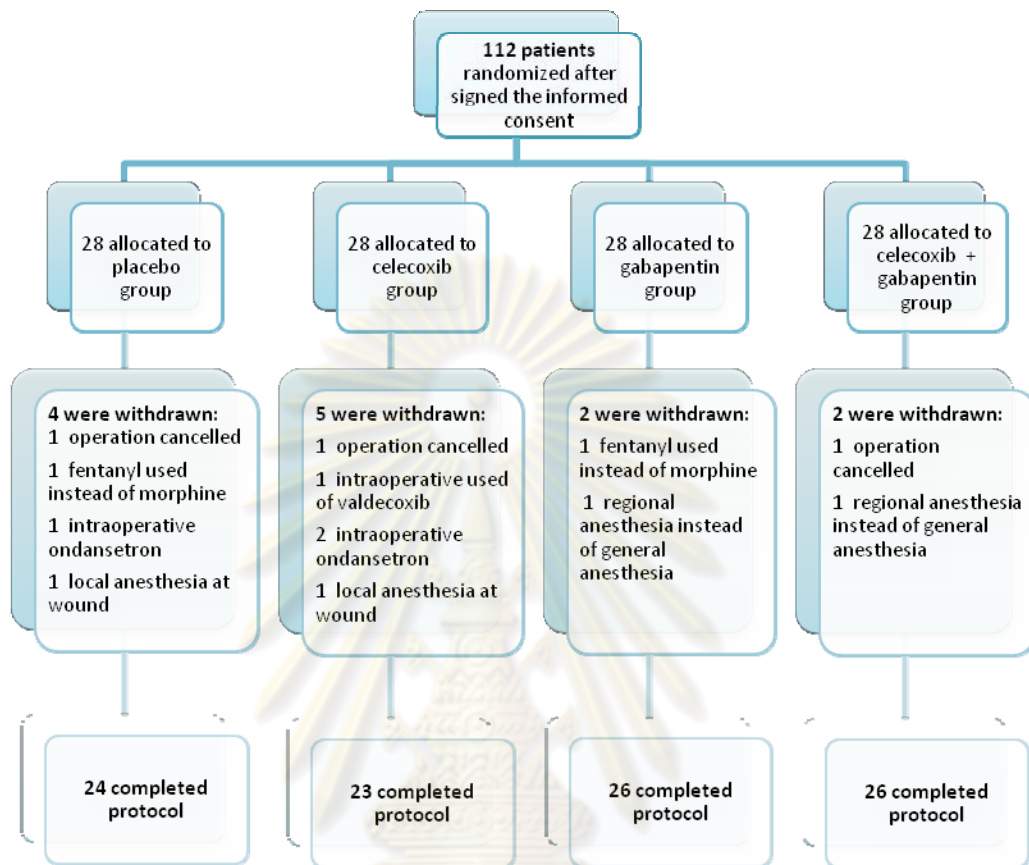
RESULTS

In order to prove analgesic effects of drugs, the study was conducted in patients coming for major orthopedic surgery which was one of the most painful procedures. The data was collected during August 2009 and February 2010 at Ramathibodi hospital. The samples consisted of 99 participants who met the eligible criteria of the study. There were 24, 23, 26 and 26 participants in P, C, G and CG group respectively. Thirteen participants were excluded during the study. The reasons for the exclusions were inadvertent intraoperative ondansetron to prevent nausea/vomiting 3 cases, the operations were cancelled 3 cases, regional anesthesia instead of general anesthesia 2 cases, fentanyl used instead of morphine 2 cases, local anesthesia infiltration at the surgical sites by surgeons 2 cases, and the used of intraoperative valdecoxib 1 case. Figure 5.1 shows flow of the patients through the trial with reasons for exclusion.

The results of the study were presented in four parts as the following:

- 5.1 General characteristics of the subjects: demographic and clinical characteristics; anesthetic time, intraoperative blood loss, intraoperative morphine dose, type of surgery and inadvertent events.
- 5.2 Morphine consumption in 24 hour postoperatively and cumulative morphine consumption at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively.
- 5.3 Pain score at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively.
- 5.4 Other postoperative parameters: sedation score, nausea/vomiting, blood pressure and respiratory rate; at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively, other complications and patient satisfaction.

Figure 5.1 Flow chart of the participants through the trial.



5.1 GENERAL CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS

Of 99 participants there were 24, 23, 26 and 26 in Placebo (P), Celecoxib only (C), Gabapentin only (G) and Celecoxib + Gabapentin (CG) group respectively. The demographic characteristics of participants are shown in [Table 5.1](#).

Table 5.1 Demographic data of the participants and clinical characteristics.

	Treatment group: Mean \pm SD or Number (%)				p-value
	Placebo (n = 24)	Celecoxib (n = 23)	Gabapentin (n = 26)	Celecoxib + Gabapentin (n = 26)	
Age	50.4 \pm 13.6	53.6 \pm 15.9	44.7 \pm 19.4	50.4 \pm 17.0	0.415
Gender					
Male	14 (58.3%)	10 (43.5%)	17 (65.4%)	12 (46.2%)	0.378
Female	10 (41.7%)	13 (56.5%)	9 (34.6%)	14 (53.8%)	
ASA Physical status					
I	6 (25.0%)	9 (39.1%)	10 (38.5%)	6 (23.1%)	0.258
II	11 (45.8%)	13 (56.5%)	14 (53.8%)	16 (61.5%)	
III	7 (29.2%)	1 (4.3%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	
BMI	24.2 \pm 3.1	24.4 \pm 3.5	24.3 \pm 3.7	24.1 \pm 3.3	0.988
Anesthetic time (min)	200.2 \pm 96.4	191.5 \pm 68.3	191.9 \pm 93.2	195.5 \pm 97.2	0.973
Intraoperative blood loss (ml)					
Median	140	150	100	50	0.329
Range	0 - 3000	0 - 1600	0 - 2000	0 - 1800	
Intraoperative morphine (mg)					
Median	8.0	9.0	8.0	7.0	0.329
Range	5 - 16	3 - 13	5 - 14	2 - 10	
Operation					
Spine	6 (25.0%)	6 (26.1%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)	0.464
Major joint	14 (58.3%)	10 (43.5%)	12 (46.2%)	13 (50.0%)	
Tumor	2 (8.3%)	0	0	0	
Major limb	2 (8.3%)	7 (30.4%)	8 (30.8%)	7 (26.9%)	

There was no statistical significant difference in age, gender, ASA physical status and body mass index (BMI) between the four study groups. Anesthetic time, intraoperative blood loss, intraoperative morphine doses and distribution of type of operation were also comparable. There was no inadvertent event during the anesthesia and surgery.

5.2 MORPHINE CONSUMPTION IN 24 HOUR POSTOPERATIVELY

Figure 5.2 shows histograms of 24-hour morphine consumption (mg) of each treatment group. The histogram shows fairly normal distribution in celecoxib group and gabapentin group but not the combination group. Moreover, there are outliers in the placebo group.

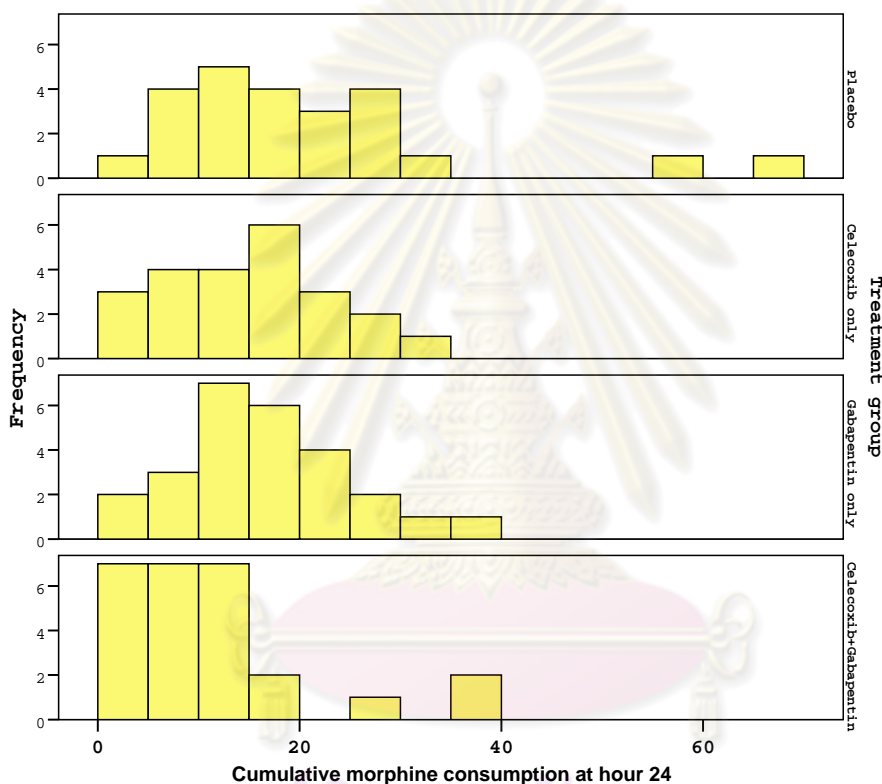


Figure 5.2 Histograms of 24-hour morphine consumption (mg) of each treatment group.

We went on explore data at hour 20, 16, 12, 8, 4 and 1; the more skewed distributions were observed. Figure 5.3 shows histograms of the cumulative morphine consumption at different periods. In order to better demonstrate comparisons, Figure 5.4 shows box plots of the cumulative morphine consumption of each treatment group at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively.

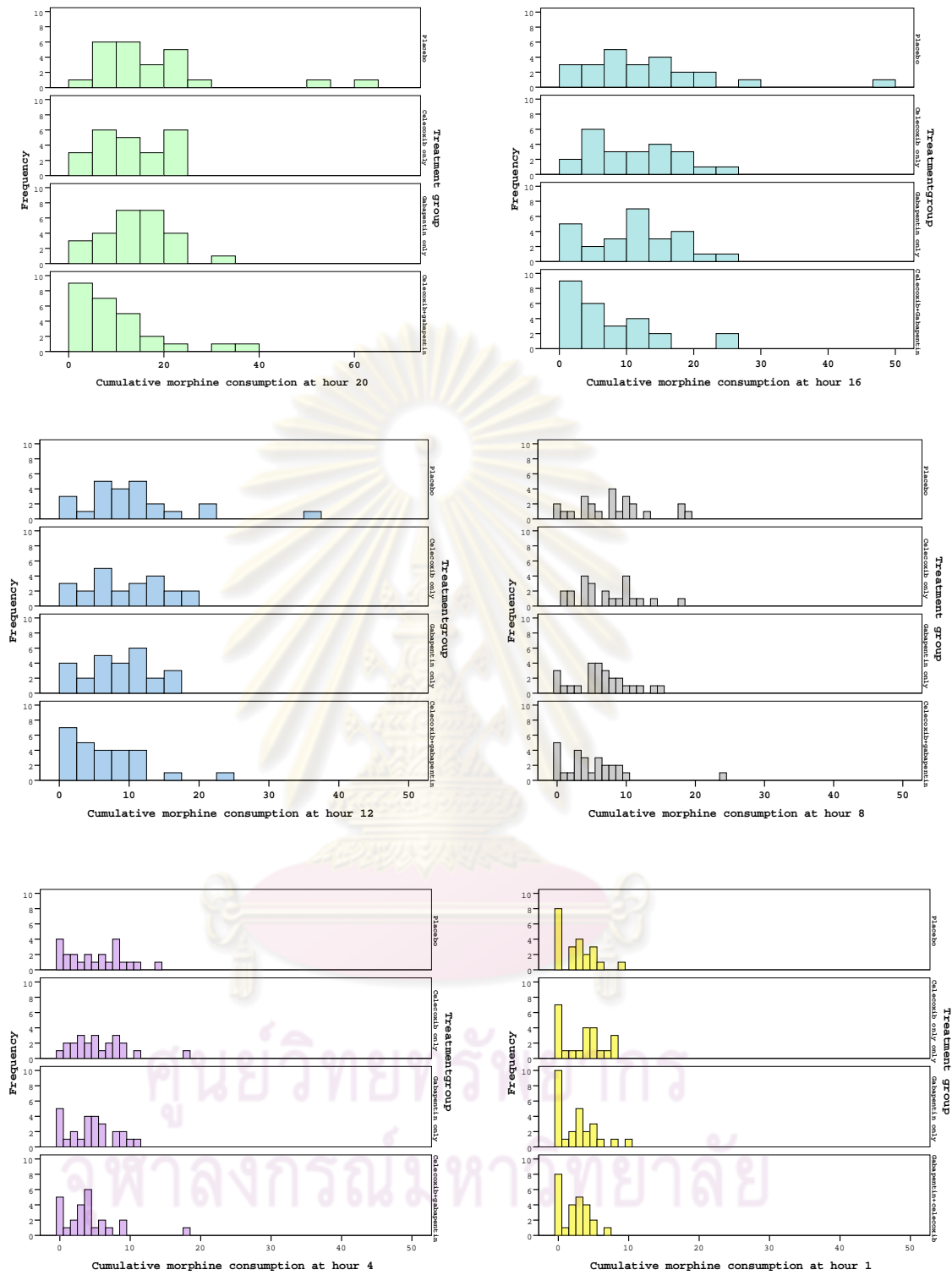


Figure 5.3 Histograms of cumulative morphine consumption at hour 20, 16, 12, 8, and 4 respectively.

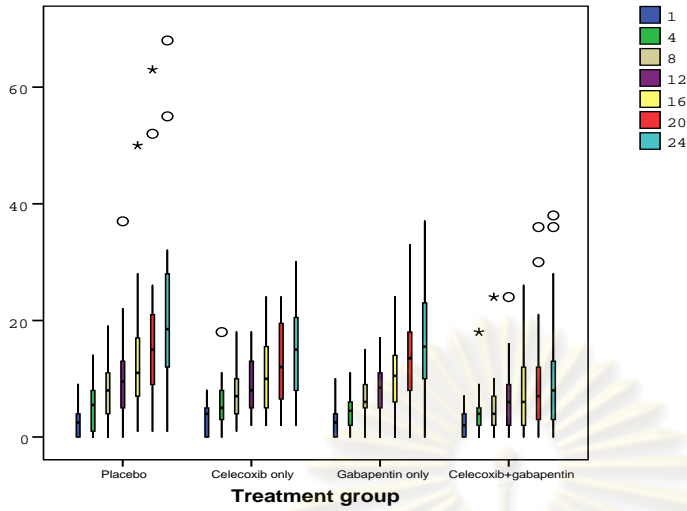


Figure 5.4 Box plots of the cumulative morphine consumption of each treatment group at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 respectively.

Figure 5.5 displays comparison of cumulative morphine consumption between treatment groups at each hour interval. Descriptive statistics of morphine consumption in 24 hour postoperatively is shown in **Table 5.2**. Median(min-max) twenty-four hour morphine consumptions of the placebo (P), celecoxib only (C), gabapentin only (G) and combined drug (CG) group were 18.0 (1-63), 15.0 (2-30), 15.5 (0-37), 8.0 (0-38) mg, respectively. The difference in morphine consumption was significant only at hour 24 and 20 ($p = 0.007$ and 0.017). There was no significant difference in morphine consumption between the four groups at hour 1, 4, 8, 12 and 16.

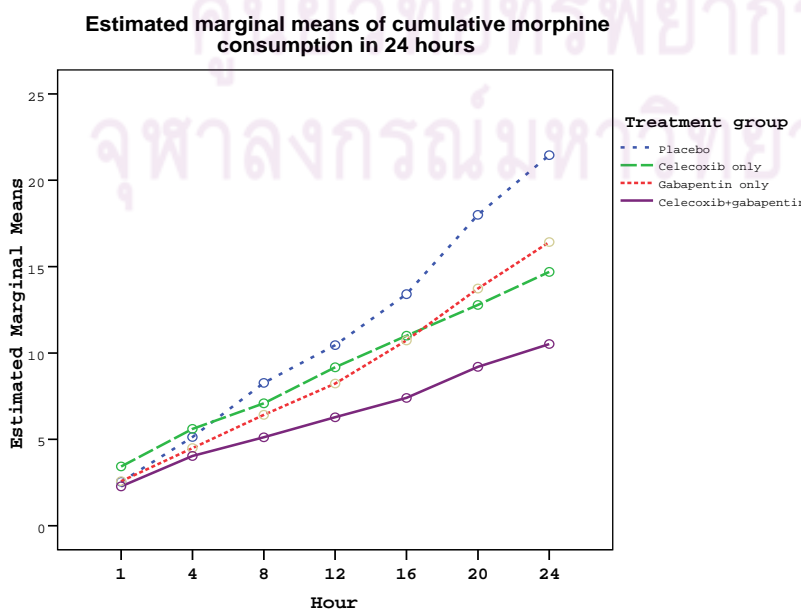


Figure 5.5 Mean morphine consumption at each time interval among four treatment groups.

Table 5.2 Cumulative morphine consumption at different times in 24 hour postoperatively. Presented as median (minimum-maximum).

Cumulative morphine consumption at hour	Group: Median (Minimum-maximum)				p-value [@]
	P	C	G	CG	
1	2.5 (0-9)	4.0 (0-8)	2.5 (0-10)	2.0 (0-7)	.482
4	5.0 (0-14)	5.0 (0-18)	4.5 (0-11)	4.0 (0-18)	.417
8	8.0 (0-19)	7.0 (1-18)	6.0 (0-15)	4.0 (0-24)	.088
12	9.0 (0-37)	8.0 (2-18)	8.5 (0-17)	5.5 (0-24)	.095
16	11.0 (1-50)	10.0 (2-24)	10.5 (0-24)	6.0 (0-26)	.068
20	14.0 (1-63)	12.0 (2-24)	13.5 (0-33)	7.0 (0-36)	.017 [*]
24	18.0 (1-63)	15.0 (2-30)	15.5 (0-37)	8.0 (0-38)	.007 [*]

[@] Kruskal-Wallis test

Since the difference in morphine consumption was found at hour 24 and 20, three pairwise comparisons by Mann-Whitney U tests were done to test the difference between each group and control. To maintain the overall significance level at 0.05, p-value for each of 3 pairwise comparisons was compared with a new significance level of 0.0167 ($=0.05/3$) according to the Bonferroni adjustment. The results in **Table 5.3** showed that the G group significantly consumed more morphine in 24 and 20 hour than the CG group but the C group did not.

Table 5.3 Pairwise comparison of morphine consumption at hour 24 and 20.

Time	Group comparison					
	C vs G		C vs CG		G vs CG	
	Hour 24	Hour 20	Hour 24	Hour 20	Hour 24	Hour 20
p-value	.528	.703	.049	.048	.006 [*]	.011 [*]

* Statistical significant ($p < .0167$)

5.3 PAIN SCORE

Pain score from NRS showed no significant difference between the four groups at all the time interval except hour 24 ($p=.014$) as shown in **Table 5.4**. When comparing group by group at hour 24, no significant difference was found: $p = .683, .067,$ and $.0179$ in C vs G, C vs CG and G vs CG tests respectively. **Figure 5.6** shows bar chart of pain score at various time intervals.

Table 5.4 Pain score (NRS) at various times.

Pain score at hour	Group: Median (maximum-minimum)				p-value [@]
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)	
1	6.0 (0-10)	6.0 (0-10)	6.5 (0-10)	5.0 (0-10)	.681
4	6.0 (0-10)	5.0 (0-10)	5.0 (0-10)	3.0 (0-10)	.223
8	4.5 (0-10)	3.0 (0-9)	5.0 (0-10)	3.0 (0-6)	.049
12	3.5 (0-10)	4.0 (0-7)	3.0 (0-9)	2.0 (0-9)	.558
16	4.0 (0-10)	3.0 (0-6)	4.0 (0-8)	4.0 (0-8)	.690
20	4.5 (0-9)	3.0 (0-8)	4.0 (0-10)	3.0 (0-5)	.149
24	3.5 (0-7)	3.0 (0-8)	3.0 (0-8)	1.0 (0-6)	.014*

[@] Kruskal-Wallis test

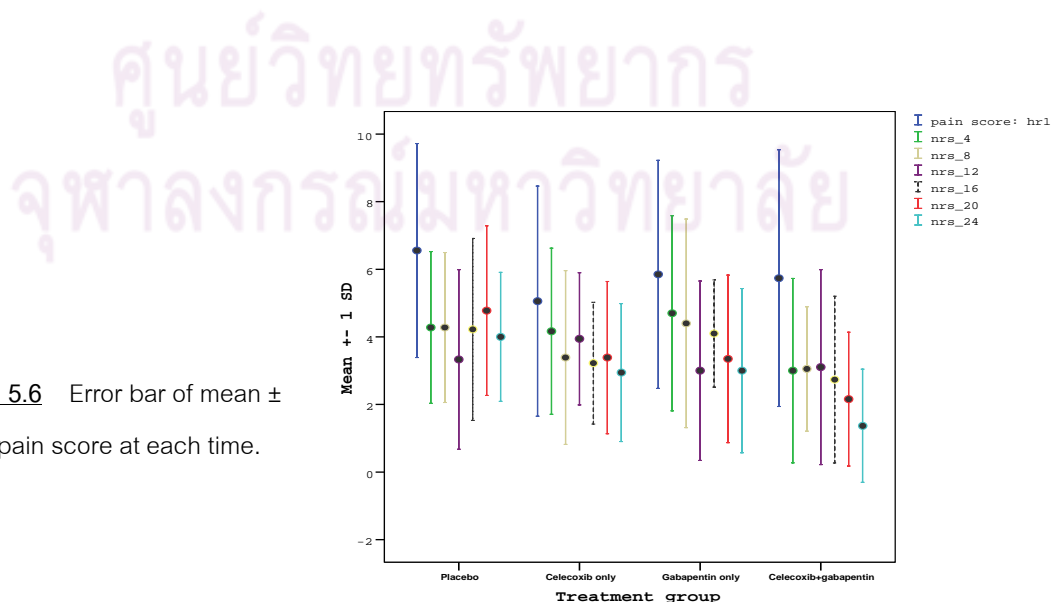


Figure 5.6 Error bar of mean \pm SD of pain score at each time.

5.4 OTHER POSTOPERATIVE PARAMETERS

5.4.1 Sedation score

Sedation scores were significantly different at hour 4 and 8 (Fisher's exact test, $p = .0174$ and $.045$ respectively). But, when compared group by group at hour 4 and 8, no difference was found. [Table 5.5](#) shows sedation score. [Table 5.6](#) shows p-value in the comparison of sedation score at hour 4 and 8

Table 5.5 Sedation score at each time.

Sedation score	Treatment group: n (%)				p-value [®]	
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)		
Hour 1	1	9 (37.5)	7 (30.4)	5 (19.2)	8 (32.0)	.352
	2	10 (41.7)	14 (60.9)	16 (61.5)	16 (64.0)	
	3	5 (20.8)	2 (8.7)	5 (19.2)	1 (4.0)	
Hour 4	1	17 (70.8)	14 (60.9)	14 (53.8)	7 (26.9)	.0174 [*]
	2	5 (20.8)	8 (34.8)	11 (42.3)	18 (69.2)	
	3	2 (8.3)	1 (4.3)	1 (3.8)	1 (3.8)	
Hour 8	1	17 (77.3)	16 (72.7)	14 (56.0)	12 (62.1)	.045 [*]
	2	3 (13.6)	5 (22.7)	11 (44.0)	13 (50.0)	
	3	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0)	1 (3.8)	
Hour 12	1	16 (72.6)	11 (55.0)	13 (65.0)	13 (59.1)	.500
	2	3 (13.6)	8 (40.0)	6 (30.0)	25 (29.8)	
	3	3 (13.6)	1 (5.0)	1 (5.0)	6 (7.1)	
Hour 16	1	18 (78.3)	16 (80.0)	22 (84.6)	18 (81.3)	.959
	2	4 (17.4)	3 (15.0)	4 (15.4)	4 (18.2)	
	3	1 (4.3)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	
Hour 20	1	20 (83.3)	19 (82.6)	21 (80.8)	25 (96.2)	.509
	2	3 (12.5)	4 (17.4)	4 (15.4)	1 (3.8)	
	3	1 (4.2)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	
Hour 24	1	22 (91.7)	20 (87.0)	22 (84.6)	26 (100)	.170
	2	2 (8.3)	3 (13.0)	2 (7.7)	0 (0)	
	3	0 (0)	0 (0)	2 (7.7)	0 (0)	

Sedation score: 1 = completely awake, 2 = awake but drowsy, 3 = asleep but responsive to verbal commands

[®] Fisher's exact test

Table 5.6 Pairwise comparison of sedation score at hour 4 and 8

Time	Group comparison					
	C vs G		C vs CG		G vs CG	
	Hour 4	Hour 8	Hour 4	Hour 8	Hour 4	Hour 8
p-value	.881	.170	.031	.083	.117	.667

* Statistical significant ($p < .0167$)

5.4.2 Nausea/vomiting

There was no difference regarding nausea/vomiting between the four groups at any time point. **Table 5.7** shows incidence of nausea/vomiting at different times.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 5.7 Nausea/vomiting at different times.

Sedation score	Treatment group: n (%)				p-value [®]	
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)		
Hour 1	0	23 (100)	21 (91.3)	22 (84.6)	23 (92.0)	.868
	1	0	1 (4.3)	1 (3.8)	1 (4.0)	
	2	0	1 (4.3)	1 (3.8)	0	
	3	0	0	2 (7.7)	1 (4.0)	
Hour 4	0	21 (87.5)	16 (69.6)	21 (80.8)	19 (73.1)	.731
	1	2 (8.3)	3 (13.0)	3 (11.5)	5 (19.2)	
	2	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (3.8)	0	
	3	0	2 (8.7)	1 (3.8)	2 (7.7)	
Hour 8	0	20 (87.0)	15 (65.2)	20 (76.9)	22 (84.6)	.264
	1	1 (4.3)	5 (21.7)	5 (19.2)	3 (11.5)	
	2	1 (4.3)	0	1 (3.8)	0	
	3	1 (4.3)	3 (13.0)	0	1 (3.8)	
Hour 12	0	22 (100)	18 (81.8)	21 (95.5)	18 (78.3)	.186
	1	0	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (13.0)	
	2	0	1 (4.5)	0	0	
	3	0	2 (9.1)	0	2 (8.7)	
Hour 16	0	20 (87.0)	18 (85.7)	22 (84.6)	22 (91.7)	.685
	1	2 (8.7)	3 (14.3)	2 (7.7)	2 (8.3)	
	2	1 (4.3)	0	0	0	
	3	0	0	2 (7.7)	0	
Hour 20	0	20 (83.3)	18 (78.3)	18 (62.2)	25 (96.2)	.230
	1	1 (4.2)	2 (8.7)	5 (19.2)	1 (3.8)	
	2	0	1 (4.3)	1 (3.8)	0	
	3	3 (12.5)	2 (8.7)	2 (7.7)	0	
Hour 24	0	23 (95.8)	19 (82.6)	20 (76.9)	25 (100)	.069
	1	1 (4.2)	4 (17.4)	4 (15.4)	0	
	2	0	0	1 (3.8)	0	
	3	0	0	1 (3.8)	0	

Nausea/vomiting: 0 = not present, 1 = nausea, 2 = vomit, 3 = repeated vomit or need treatment

[®] Fisher's exact test

5.4.3 Blood pressure and respiratory rate

There was no difference regarding systolic and diastolic blood pressure together with respiratory rate between the four groups at any time point. The box plots of blood pressures and respiratory rates at different times are shown in [Figure 5.7](#), [5.8](#), [5.9](#). [Table 5.8](#) shows values of blood pressure and respiratory rate.

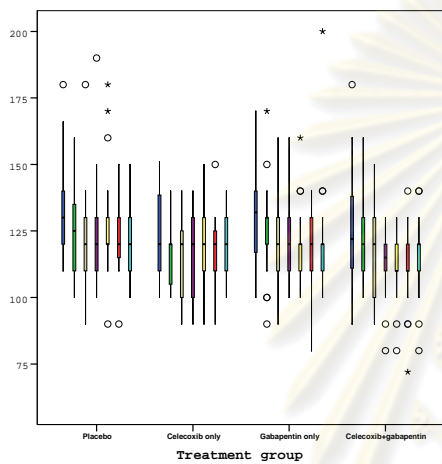


Figure 5.7

Systolic blood pressure at various times in four treatment groups.

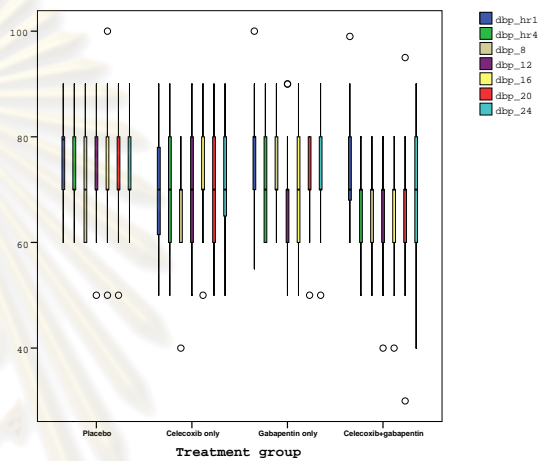


Figure 5.8

Diastolic blood pressure at various times in four treatment groups.

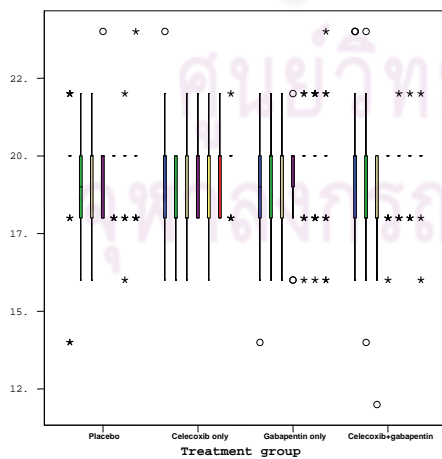


Figure 5.9

Respiratory rate at various times in four treatment groups.

Table 5.8 Blood pressure respiratory rate

BP	Treatment group: Mean ± SD (median)				p-value [®]	
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)		
Hour 1	SBP	133.7±17.4 (130)	124.3±18.2 (120)	132.0±19.3 (132)	125.0±20.6 (122)	.219
	DBP	75.5±9.5 (79.5)	69.7±10.4 (70)	76.3±11.0 (80)	72.5±9.8 (70)	.141
	RR	19.7±2.0 (20)	19.1±1.9 (20)	18.7±2.1 (19)	19.6±2.4 (20)	.223
Hour 4	SBP	125.0±15.3 (125)	115.7±12.0 (120)	125.4±16.8 (130)	118.5±14.1 (120)	.048
	DBP	73.8±9.7 (70)	69.1±10.8 (70)	71.1±10.5 (70)	68.5±9.8 (70)	.201
	RR	18.8±1.5 (19.0)	18.7±1.4 (18)	19.1±1.4 (20)	18.8±2.0 (18)	.767
Hour 8	SBP	121.8±19.2 (120)	115.7±14.1 (120)	120.0±15.3 (120)	117.7±16.8 (120)	.738
	DBP	71.8±10.1 (70.0)	66.5±9.3 (70)	73.2±8.5 (70)	68.5±7.8 (70)	.089
	RR	19.4±1.5 (20)	18.8±1.3 (18)	19.1±1.3 (20)	18.4±1.9 (18)	.137
Hour 12	SBP	121.8±20.6 (120)	116.4±14.3 (120)	117.7±14.8 (120)	114.2±12.8 (115)	.762
	DBP	73.6±10.5 (70)	67.3±12.0 (70)	68.2±11.0 (70)	68.5±9.2 (70)	.106
	RR	19.5±1.4 (20)	19.3±1.2 (20)	19.4±1.4 (20)	19.5±1.0 (20)	.724
Hour 16	SBP	127.0±20.3 (120)	117.6±14.1 (120)	118.1±13.6 (120)	113.5±13.4 (110)	.100
	DBP	73.0±11.5 (70)	71.0±10.0 (70)	70.0±8.9 (70)	66.3±8.8 (70)	.430
	RR	19.6±0.8 (20)	19.3±1.5 (20)	19.8±1.2 (20)	19.8±0.8 (20)	.367
Hour 20	SBP	122.1±13.2 (120)	117.4±13.2 (120)	118.8±13.1 (120)	111.6±14.1 (110)	.056
	DBP	72.9±9.1 (70)	70.0±9.5 (70)	71.2±7.1 (70)	67.0±10.6 (70)	.192
	RR	19.7±1.1 (20)	19.5±1.2 (20)	19.8±1.5 (20)	19.8±0.9 (20)	.606
Hour 24	SBP	123.8±13.5 (120)	117.0±12.2 (120)	120.0±19.6 (120)	115.4±13.9 (120)	.249
	NBP	72.1±8.8 (70)	70.4±9.3 (70)	73.5±10.2 (70)	67.1±12.0 (70)	.545
	RR	19.8±1.2 (20)	19.7±0.9 (20)	19.8±1.6 (20)	19.8±0.9 (20)	.606

® Kruskal- Wallis Test

5.4.4 Other complications

There was no difference regarding other complications such as: itching, urinary retention, dizziness, somnolence and ileus as shown in [Table 5.9](#).

Table 5.9 Other postoperative complications in 24 hours.

Complications	Treatment group: n (%)				p-value [@]
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)	
Itching	2 (8.3)	0	0	0	.109
Urinary retention	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1.00
Dizziness	1 (4.2)	0	0	1 (3.8)	.861
Somnolence	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1.00
Ileus	0	0	0	1 (3.8)	1.00

[@] Fisher's exact Test

5.4.5 Patient satisfaction

Patients who had satisfaction score $\geq 8/10$ were not different between the four groups. [Figure 5.10](#) is the histogram demonstrates distributions of patient satisfaction score. [Table 5.10](#) shows numbers and percentages of patients who had satisfaction score $\geq 8/10$.

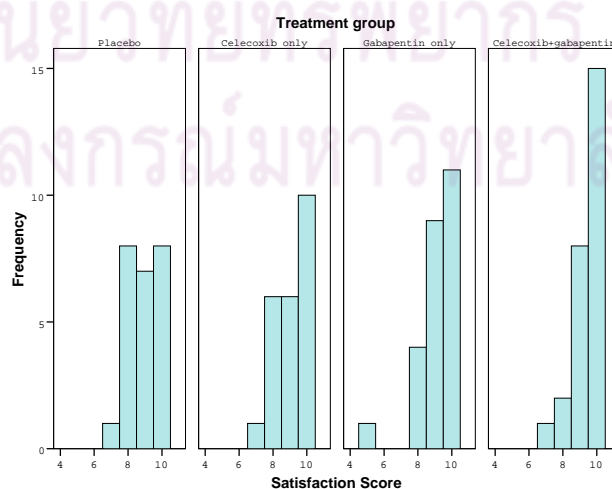


Figure 5.10. Histogram shows distribution of satisfaction score

Table 5.10 Patient s satisfaction score

Satisfaction score	Treatment group: n (%)				p-value
	P (n=24)	C (n=23)	G (n=26)	CG (n=26)	
0 - 7	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1.000
8 - 10	23 (95.8)	23 (95.7)	24 (96.0)	25 (96.2)	



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER VI

SUMMARY, DISCUSSION, AND RECOMMENDATIONS

6.1 SUMMARY OF THE STUDY

This study was a randomized controlled trial which the investigators, participants and data collectors did not know the group allocations. It was aimed to prove if combination of opioid-sparing analgesics would further reduce morphine requirement and pain in the postoperative period of the patients coming for major orthopedic surgery comparing to the use of each drug alone. The rationale was multimodal analgesia that was the use of combination analgesics with different mechanisms of action so that maximum analgesic effect was obtained, thereby reducing morphine requirement and its untoward side effects. In general, only one analgesic was used to enhance postoperative analgesia and many kinds of analgesic drugs were proved to have opioid-sparing effect by this technique. In this study, both celecoxib and gabapentin were the focused drugs because they were the prototypes of their groups and have been proven to be potent opioid-sparing by different mechanisms of action. Major orthopedic surgery was the one that produced most painful postoperative period. Therefore, it was the proper condition to be study. The main study outcomes were postoperative 24-hour morphine consumption, pain scores and side effects.

Samples of the trial were the patients coming for major orthopedic surgery at Ramathibodi hospital during August 2009 and February 2010. The major orthopedic surgeries were defined into four groups: 1.) Major spine, 2.) Major joint reconstruction, 3.) Major limb operation, and 4.) Major tumor resection. The participants aged between 18 and 80 years old and had ASA physical status I, II and III. All the patients mentioned were carefully screened by one of three anesthesiologist investigators and enrolled the trial if fulfilled eligible criteria. After clear understanding of the study and signed the written informed consent, the participants learned how to give pain score and use patient-controlled analgesia (PCA) machine.

On the surgical day, the participants took premedication drugs, midazolam 7.5 mg, together with the study drugs 1-2 hours before anesthesia. The participants were randomly allocated into 4 groups and took the study drugs as the following summary:

Group allocation		Oral medications	
		1-2 hr before anesthetic induction	Next 12 hours x 2 doses
P	Placebo	Placebo C + Placebo G	Placebo C + Placebo G
C	Celecoxib	Celecoxib 400 mg + Placebo G	Celecoxib 200 mg + Placebo G
G	Gabapentin	Placebo C + Gabapentin 400 mg	Placebo C + Gabapentin 300 mg
CG	Celecoxib + Gabapentin	Celecoxib 400 mg + Gabapentin 400 mg	Celecoxib 200 mg + Gabapentin 300 mg

The participants were operated on under general anesthesia and morphine was the analgesic for pain relief. The participants administered morphine as required by patient-controlled analgesia. Postoperative period, they were observed in orthopedic wards. The data was collected at postoperative hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24.

Demographic data of all groups were comparable. Twenty-four hour median (minimum-maximum) morphine consumptions were 18.0 (1-63), 15.0 (2-30), 15.5 (0-37), 8.0 (0-38) mg in P, C, G and CG group, respectively. The CG group significantly consumed less morphine in 24 and 20 hour than the G group but not the C group. Pain score at hour 1, 4, 8, 12, 16 and 20 were identical except at 24 hour. Nevertheless, when compared group by group, the difference was not found. Sedation score, nausea/vomiting, blood pressure, respiratory rate and other complications in postoperative 24 hour were not different between the groups.

The study revealed that celecoxib alone reduced median morphine consumption about 18% comparing to placebo and 55% when combined with gabapentin, but not significantly. Gabapentin when combined, it significantly improved morphine-sparing from 14% to about 55%. The study showed that combination of both drugs further reduced morphine consumption in 24 hours postoperatively comparing to the use of each drug alone. Nevertheless, this study did not prove the reduction in side effects of morphine nor improvement of postoperative quality of life.

6.2 DISCUSSION

The study showed that morphine consumption in the combined celecoxib and gabapentin was reduced by 55% compared to placebo group: 8.0 (0-38) vs 18.0 (1-63) mg. The combination was yet not as strong as morphine and could not replace it in relieving postoperative pain. Even though the morphine consumptions in this study were not big doses compared to previous studies (33-34, 44), the difference in morphine used was clearly revealed. Celecoxib alone reduced mean morphine requirement about 30% compared to placebo (14.7 ± 8.3 vs 20.8 ± 15.1 mg), and 18% by median 15.0 (2-30) vs 18.0 (1-63). But gabapentin did only 21% (16.4 ± 8.7 vs 20.8 ± 15.1 mg) by considering mean and about 14% ;15.5 (0-37) vs 18.0 (1-63); by median. There were few trials directly compared the combination drugs (21-22) but using rofecoxib, a potent COX2 inhibitor. Turan, et al, in order to test the same hypothesis as in our study, found that total morphine requirement was decreased by 43%, 24%, and 50% in patients receiving rofecoxib 50 mg/day, gabapentin 1200 mg/day and combination respectively, compared with placebo in patients underwent abdominal hysterectomy (22). Our findings have consistence results.

It has been clear that celecoxib were beneficial in reducing postoperative pain, analgesic consumption and patient satisfaction compared with placebo. In addition, the recommended dose of celecoxib has been well established (7, 27-28). On the other hand, gabapentin doses used in postoperative multimodal analgesia varied widely. The commonly used doses were about 300 – 1200 mg, 1-2 hour before surgery (20, 45). One of the prominent side effect of gabapentin is sedation and it has been reported that gabapentin for postoperative use increased dizziness and sedation compared to placebo (18, 20, 46-47). In our study, we used the dose 400 mg preoperatively and 300 mg 12 and 24 hours later: 700 and 600mg/day. We found that sedation score was not significantly different even though the gabapentin group had more drowsy patients at hour 4 (20.8%, 34.8%, 42.3%, and 69.2% in P, C, G, and CG group, respectively) and hour 8 (13.6%, 22.7%, 44.0%, and 50.0%, respectively). As a result, we suggest that the dose is acceptable for procedures in general but further study should be done to find the optimal dose. Van Elstraete, et al, in their study of pain after posterior lumbar spinal

fusion, found that median effective analgesic dose (median value and 95% confidence interval) of gabapentin was 21.7 mg/kg (19.9-23.5 mg/kg) (48). They also suggested that further powered studies should be done to assess side effects when using such high doses.

Postoperative morphine consumption in the CG was significantly less than G group only at hour 20 and 24 but not earlier. This may be due to overall pain and morphine requirement in our patients were small comparing to other studies. Argument may arise if basic pain in our patient groups was not consistently strong. We included 4 types of operation instead of confiding in only one; such as spine surgery. There were three main reasons. First, postoperative pain intensity does not exclusively depend on type of surgery that reflexes the degree of tissue injury: but several factors involve. Accordingly, big operation does not always result in severe pain. On the contrary, small-to-medium operation such as appendectomy may produce excruciating pain. Secondly, there are wide intra- and inter- individual variation in pain perception. Pain is an individual, multifactorial experience influenced by culture, previous pain events, beliefs, mood and ability to cope (49). Therefore, it is not convinced that confiding to the same type of operation can control the homogenous pain intensity in the study samples. Finally, this study was conducted in normal situations of which we hope to generalize to populations of orthopedic patients.

Why does major orthopedic surgery usually produce moderate to severe pain is understandable. It has more liability to produce severe injury and more liability to turn to chronic pain. Gabapentin is a first line drug in the treatment of neuropathic pain (50) and may have role in perioperative pain according to this point of view. There was also evidence that perioperative use of gabapentin had long term benefit in postoperative period (34) but more study is needed.

Primary outcome of this study was morphine consumption in 24 hour. This was just only one parameter to measure effectiveness of analgesic effect and was not the answer to the struggle for overall patient comfort in the postoperative period. McQuay, et al demonstrated in their meta-analysis that the analgesic consumption outcome measure

is valid only when treatment groups achieve similar pain scores (30), which is somewhat a difficult to control parameter. While the use of either celecoxib alone or gabapentin alone was still questionable in the reduction of side effects such as nausea/vomiting, dizziness and sedation; our study of combination drugs did not have power to answer either. Pain score was perhaps a mislead outcome to be compared because the final goal of pain relief in any surgical situation should be “no pain”. Pain score is inherently a monitoring sense more than in a treatment. Consequently, an ideal pain score outcome in the study should be equally near zero while rescue analgesic consumption varies. However, morphine consumption and pain score were the best direct way that we have to assess pain and its treatment. But more parameters should be included such as quality of life issues which needs much bigger sample size to gain enough power.

Our study found that morphine consumption in C and G group was more than CG group, but significantly different only between G and CG group. Did it mean that celecoxib was more potent than gabapentin in the dose used? When comparing C and G group, we did not find significant difference. This might be because we had too small sample size to demonstrate the difference. However, when considering the morphine consumption, we can conclude that the combination of celecoxib and gabapentin further increased analgesia when compared to either drug.

6.3 CONCLUSION

The study showed the morphine-sparing effects of celecoxib or gabapentin or the combination in the relief of pain after major orthopedic surgery. Celecoxib 400 mg preoperatively and 300 mg every 12 hours reduced 24 hour postoperative morphine consumption approximately 18%. Gabapentin in the dose 400 mg preoperatively and 300 mg in the same interval reduced morphine consumption approximately 18%. The combination of both drugs further reduced morphine consumption to 55% but did not reduce the pain score. Even though the study clearly showed the additive effect of the drug combination as an answer to the study question, it did not show benefit in the routine use because the postoperative morphine consumption was not substantially large, the doses reduced were small and it was not designed to demonstrate changes in

side effects of morphine used in postoperative period. The study could not demonstrate the effect on nausea/vomiting, sedation, blood pressure, satisfaction and other complications.

6.4 IMPLICATIONS

The study showed that the combination of celecoxib and gabapentin had additive effect when compared to either of the drug alone. Because of the evidence that various NSAIDs and coxibs gave comparable analgesic effect, the drug in this group may have additive analgesic efficacy when combined to gabapentin. Further study is encouraged in this regard. The combination may be beneficial in major operation that produce severe pain and large amount of postoperative opioid is required for the hope to reduce opioid side effects such as nausea/vomiting and ileus. The patients with hypotension and/or hypovolemia will have benefits because opioids have dose-related side effects in cardiovascular function: morphine reduces blood pressure and fentanyl reduces heart rate, but celecoxib and gabapentin do not. Moreover, pregabalin, a new generation of gababinoid which have analgesic by the same mechanism of gabapentin, may be another interested drug to be studied. However, cost-effectiveness study of the combination is still needed to be done before it is generalized into routine use.

6.5 LIMITATIONS

Limitation was predominantly selection bias and the complexity of pain assessment. Although conducting of the trial was under strict control and most of the process was smooth and clear according to the proposal, bias was inevitable. In selection of the sample, we could not recruit all the patients coming to the hospital for screening. Some of the patients were distributed admitted in other wards than orthopedic wards. We omitted those patients for the sake of the least inter-rater collection of the data. This was due to the difference in expertise and practice of nurses in different wards. The investigators could not monitor the participants all the time during data collection period. Therefore, we needed ward nurses to participate. Fortunately, the

orthopedic ward nurses had expertise in caring postoperative pain patients and were excellent in taking pain score and using PCA.

Some patients were included in other trials which used study drugs or techniques during perioperative period and interfered with our study. For the period of the study there was another study in patients coming for total knee replacement. Another study was in patients with knee reconstruction. Both were the good candidates for our study but we could not recruit. Moreover, some scoliosis patients, complicated spine patients and patients underwent complicated and prolonged operations would be transferred into ICU postoperatively, might be on ventilator and/or could not take oral medication could not be recruited either.

Changing in anesthetic management was another limitation. When in the operating theatre, anesthesiologist considered regional anesthesia might be proper for some participants than general anesthesia, especially when operation would be at the extremities. This reason reduced sample size, increased drop out and provoke the ethical issue in professionalism. One participant gave satisfaction score 7 because he was not conscious during knee arthroscopic repair and missed the opportunity to decide immediate management with the surgeons, even though he had clearly understood that he would have had general anesthesia and had accepted its consequences since the preoperative day.

Surprisingly, missing data was not as problematic as expected. As 24 hour period embraced overnight time when participants would have normal sleep. We had fairly few missing data. When closer monitor the postoperative patients, we found that they did not have normal sleep. The reason could be repeated vital signs checking, light and sound in the ward circumstance or pain and discomfort. Participants could give pain score well and used PCA reasonably at all the data collection time.

The second important limitation of this study was the systematic error from difficulty in taking pain score and the use of PCA. These limitations are generally found in every trial in postoperative pain. Regarding pain score, we could not continuously monitor but had to select time to assess. During the intervals, the pain score might be

varied and morphine consumptions by PCA activation were influencing factor. At the point of record the patient might recently have had morphine and the pain score might reach the lowest in that interval. Conversely, some patients might give remembered highest pain in that period. The ideal assessment of pain should be continuously recorded by the patient himself at any time his pain changes. This technique is clinically impractical.

The use of PCA machine was another source of systematic error. There might be some inconsistent settings of the machine even though careful monitoring of the morphine requirement was done to titrate the settings.

There were some but insignificant contamination and co-intervention such as patients' care-giver or nurses using warm, cold, massage, relaxation, melody, distraction, etc, techniques to help alleviate patient's pain and suffering, surgeon's postoperative remedies to improve healing, function or patient's quality of life, reduce bleeding and edema such as: range of motion intervention, early physiotherapy, exercise and cold compression. Patient's attitude on pain and pain management might be influenced by other patients, care givers, past experience and expectation.

6.6 SUGGESTIONS FOR FURTHER STUDIES

There are many questions to anticipate following this study. Firstly, the optimal doses of gabapentin in the multimodal regimens in various patient situations should be studied. Secondly, if the study has bigger sample size, the significant difference of analgesic efficacy between gabapentin and celecoxib may be demonstrated. There is no trial directly compare them. It is wonder that if we use the high doses of either drug alone, the combination is still beneficial or not. Therefore, further studies can be done in adjusting doses, in various combinations of drug or in different patients' condition in order to find the good recipe for postoperative pain management. Furthermore, studies focusing on side effects of postoperative pain medications are still interesting. Finally, cost effectiveness of the multimodal analgesia is still a questionable issue.

REFERENCE

- (1) Meyer, R.A., Ringkamp, M., Campbell, J.N. and Raja, S.N. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In S.B. McMahon and M. Koltzenburg (eds.), Wall and Melzack's textbook of pain. pp. 3-34. 5th ed. China: Elsevier Churchill Livingstone, 2006.
- (2) Svensson, C.I. and Yaksh, T.L. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 42 (2002):553-583.
- (3) Burke, A., Smyth, E.M. and FitzGerald, G.A. . Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: L.L. Brunton, (ed.) Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. pp. 671-717. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
- (4) Dembo, G., Park, S.B. and Kharasch, E.D. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. Anesthesiology. 102(2) (February 2005): 409-415.
- (5) Ciceri, P., Zhang, Y., Shaffer, A.F., Leahy, K.M., Woerner, M.B., Smith, W.G., et al. Pharmacology of celecoxib in rat brain after kainate administration. J Pharmacol Exp Ther. 302(3) (September 2002): 846-852.
- (6) Bandolier. Oxford League table of analgesic efficacy [Online]. 2007.
<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/acutrev/analgesics/lftab.html> [2010, March 21]
- (7) Derry, S., Barde, n .J, McQuay, H.J. and Moore, R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 4 (2008): CD004233.
- (8) Juliu,s D. and McCleskey, E.W. Cellular and molecular properties of primary afferent neurons. In S.B. McMahon and M. Koltzenburg (eds.), Wall and Melzack's Textbook of pain. pp. 35-48. 5th ed. China: Elsevier Churchill livingstone, 2006.
- (9) USFDA. Neurontin [Online]. 2009. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020235s041,020882s028,021129s027lbl.pdf. [2010, March 31]

- (10) Field, M.J., Holloman, E.F., McCleary S., Hughes, J. and Singh, L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. J Pharmacol Exp Ther 282(3) (September 1997):1242-1246.
- (11) Taylor, C.P. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins. CNS Drug Rev 10(2) (Summer 2004):183-188.
- (12) Arnold, L.M., Goldenberg, D.L., Stanford, S.B., Lalonde, J.K., Sandhu, H.S., Keck, P.E.Jr., et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis Rheum 56(4) (April 2007): 1336-1344.
- (13) Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 132(3) (December 2007):237-251.
- (14) Straube, S., Derry, S., McQuay, H.J. and Moore, R.A. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. Acta Anaesthesiol Scand 49(5) (May 2005):601-613.
- (15) Dauri, M., Faria, S., Gatti, A., Celidonio, L., Carpenedo, R. and Sabato, A.F. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. Curr Drug Targets 10(8) (August 2009):716-733.
- (16) Clarke, H., Pereira, S., Kennedy, D., Gilron, I., Katz, J., Gollish, J., et al. Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty. Pain Res Manag 14(3) (May-June 2009): 217-222.
- (17) Mathiesen, O., Moiniche, S., Dahl, J.B. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. BMC Anesthesiol [Online]. 2007. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/7/6> (2007 July)
- (18) Tiippana, E.M., Hamunen, K., Kontinen, V.K. and Kalso, E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. Anesth Analg 104(6) (June 2007): 1545-1556.
- (19) Ho, K.Y., Gan, T.J. and Habib, A.S. Gabapentin and postoperative pain--a systematic review of randomized controlled trials. Pain 126(1-3) (December 2006): 91-101.

- (20) Clivatti, J., Sakata, R.K. and Issy, A.M. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. Rev Bras Anesthesiol 59(1) (January-February 2009) Jan-Feb: 92-98, 87-92.
- (21) Gilron, I., Orr, E., Tu, D., O'Neill, J.P., Zamora, J.E. and Bell, A.C. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. Pain 113(1-2) (January 2005): 191-200.
- (22) Turan, A., White, P.F., Karamanlioglu, B., Memis, D., Tasdogan, M., Pamukcu, Z., et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. Anesth Analg 102(1) (January 2006): 175-181.
- (23) American Society of Anesthesiologists . New classification of physical status. Anesthesiology 24 (1963): 111.
- (24) Romsing, J., Moiniche, S., Mathiesen, O. and Dahl, J.B. Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 49(2) (February 2005): 133-142.
- (25) Gimbel, J.S., Brugger, A., Zhao, W., Verburg, K.M. and Geis, G.S. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. Clin Ther 23(2) (February 2001): 228-241.
- (26) White, P.F., Sacan, O., Tufanogullari, B., Eng. M., Nuangchamnong. N. and Ogunnaike, B. Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. Can J Anaesth 54(5) (May 2007): 342-348.
- (27) Cheung, R., Krishnaswami, S. and Kowalski, K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. Clin Ther 29 Suppl (2007): 2498-2510.

- (28) Recart, A., Issioui, T., White, P.F., Klein, K., Watcha, M.F., Stool, L., et al. The efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: a dose-ranging study. Anesth Analg 96(6) (June 2003): 1631-1635.
- (29) Issioui, T., Klein, K.W., White, P.F., Watcha, M.F., Coloma, M., Skrivanek, G.D., et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. Anesth Analg 94(5) (May 2002): 1188-1193.
- (30) McQuay, H.J., Poon, K.H., Derry, S. and Moore, R.A. Acute pain: combination treatments and how we measure their efficacy. Br J Anaesth 101(1) (July 2008): 69-76.
- (31) Pandey, C.K., Sahay, S., Gupta, D., Ambesh, S.P., Singh, R.B., Raza, M., et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. Can J Anaesth 51(10) (December 2004); 986-989.
- (32) Dirks, J., Fredensborg, B.B., Christensen, D., Fomsgaard, J.S., Flyger, H. and Dahl, J.B. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology 97(3) (September 2002): 560-564.
- (33) Dierking, G., Duedahl, T.H., Rasmussen, M.L., Fomsgaard, J.S., Moiniche, S., Romsing, J., et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. Acta Anaesthesiol Scand 48(3) (March 2004): 322-327.
- (34) Fassoulaki, A., Stamatakis, E., Petropoulos, G., Sifaka, I., Hassiakos, D. and Sarantopoulos, C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol 23(2) (February 2006): 136-141.
- (35) Bulley, S., Derry, S., Moore, R.A. and McQuay, H.J. Single dose oral rofecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 4 (2009): CD004604.
- (36) Chen, L.C., Elliott, R.A. and Ashcroft, D.M. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. J Clin Pharm Ther 29(3) (June 2004): 215-229.

- (37) Durmus, M., Kadir But, A., Saricicek, V., Ilksen Toprak, H. and Ozcan Ersoy, M. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. Acta Anaesthesiol Scand 51(3) (March 2007): 299-304.
- (38) Hill, C.M., Balkenohl, M., Thomas, D.W., Walker, R., Mathe, H. and Murray, G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. Eur J Pain 5(2) (2001): 119-124.
- (39) Farrar, J.T., Young, Jr. J.P., LaMoreaux, L., Werth, J.L. and Poole, R.M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94(2) (November 2001): 149-158.
- (40) DeLoach, L.J., Higgins, M.S., Caplan, A.B. and Stiff, J.L. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg 86(1) (January 1998): 102-106.
- (41) Murphy, D.F., McDonald, A. and Power, C. Measurement of pain: a comparison of a visual analogue with nonvisual analogue scale. Clin J Pain 3 (1988): 197-199.
- (42) Hobbs, G.J. and Hodgkinson, V. Assessment, measurement, history, and examination. In D.J. Rowbotham and P.E. Macintyre (eds.), Acute pain, pp 93-112. London: Arnold, 2003.
- (43) Max, M.B. and Laska, E.M. Single-dose analgesic comparisons. In M.B. Max., E.M. Laska, (eds.), The design of analgesic clinical trials, pp 55-95. New York: Raven Press, 1991.
- (44) Ekman, E.F., Wahba, M. and Ancona, F. Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo-controlled study. Arthroscopy 22(6) (June 2006): 635-642.
- (45) Pandey, C.K., Navkar, D.V., Giri, P.J., Raza, M., Behari, S., Singh, R.B., et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Neurosurg Anesthesiol 17(2) (April 2005): 65-68.

- (46) Menda, F., Koner, O., Sayin, M., Ergenoglu, M., Kucukaksu, S. and Aykac, B. Effects of Single-Dose Gabapentin on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth [Epub ahead of print] (5 January 2010)
- (47) Srivastava, U., Kumar, A., Saxena, S., Mishra, A.R., Saraswat, N. and Mishra, S. Effect of preoperative gabapentin on postoperative pain and tramadol consumption after minilap open cholecystectomy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Anaesthesiol 27(4) (April 2010): 331-335.
- (48) Van Elstraete, A.C., Tirault, M., Lebrun, T., Sandefo, I., Bernard, J.C., Polin, B., et al. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. Anesth Analg 106(1) (January 2008): 305-308.
- (49) Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Physiology and psychology of acute pain. In eds. Acute Pain Management: Scientific Evidence, pp. 1-19. Melbourne: National Health and Medical Research Council, Australian Government, 2005.
- (50) Attal, N., Cruccu, G., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko T., et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 13 (2006): 1153–1169.



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

Checklist for the sample screening

Items		Yes	No
1.	Age 18-80 years old		
2.	ASA I, II, or III		
3.	Major operation (one of the categories) <ul style="list-style-type: none"> ● Major spinal surgery (decompression or fixation or reconstruction, <u>not</u> include minor surgery such as microdiscectomy and vertebroplasty) ● Reconstructive surgery of the shoulder, elbow, hip and knee ● Major tumor resection and amputation of the extremities and sacrum ● Major limb amputation from any cause 		
4.	Not a re-do operation in the same admission period		
5.	Incorporated patients		
6.	Signed consent after thoroughly explanation		
7.	No history of allergy to: celecoxib, sulphonamides, gabapentin		
8.	No history of coagulopathy, thromboembolic event unstable angina, myocardial or cerebral infarction within 1 year prior to operation		
9.	Plasma creatinine < 100 $\mu\text{mol/L}$ in women, and < 115 $\mu\text{mol/L}$ in men		
10.	Able to assess pain score		
11.	Able to use PCA device		
12.	Not in pregnancy or lactation period		
13.	Not participating in any other studies involving investigational or marketed products, concomitantly or within 30 days prior to screening.		
14.	No history of significant alcohol, analgesic or narcotic substance abuse within 6 months prior to screening		
15.	Presume to be able to take the studied drugs by mouth postoperatively		

Note: Patients to be included must get 'yes' in all categories.



APPENDIX B

เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย
(Patient/Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย	การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบสำหรับระงับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์เปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว Combination of Gabapentin and Celecoxib for Analgesia after Major Orthopedic Surgery: A Randomized Controlled Trial of the Combination and Either Gabapentin or Celecoxib Alone
ชื่อผู้วิจัย	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวราภรณ์ ไวกกุล
สถานที่วิจัย	หอผู้ป่วยศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ ห้องผ่าตัด และ ห้องพักฟื้นศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์
บุคคลและวิธีการติดต่อ	เมื่อมีเหตุฉุกเฉินหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
1.	รองศาสตราจารย์วราภรณ์ ไวกกุล ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โทร: 02-2011513, 02-2011523 โทรบ้าน: 023927921, 0816689253
2.	อาจารย์ธีรวัฒน์ ชลาชีวะ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โทร: 02-2011513, 02-2011523 โทรบ้าน: 0859044588
3.	อาจารย์นุช ตันติศิริรินทร์ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โทร: 02-2011513, 02-2011523 โทรบ้าน: 0894974667
ผู้สนับสนุนการวิจัย	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่าเหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างดำเนินโครงการนี้

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการหรือผู้ช่วยที่ทำโครงการวิจัยนี้ ให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจตลอด การเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ต้องเป็นไปตามความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้บริการ และการรักษาพยาบาลแต่อย่างใด

โปรดอย่าลืมนำชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

ความเป็นมาของโครงการ

หลังการผ่าตัดใหญ่ทางกระดูกและข้อผู้ป่วยมักมีความเจ็บปวดทั้งที่แผลผ่าตัดและในกระดูก ข้อ เอ็น และอวัยวะที่เกี่ยวข้อง แต่ทุกคนจะมีความเจ็บปวดในลักษณะและปริมาณต่าง ๆ กัน ยิ่งการผ่าตัดครอบคลุมส่วนต่างๆกว้างมากเท่าไรก็จะมีปวดมากเท่านั้น โดยปกติหลังผ่าตัดใหญ่แพทย์และพยาบาลผู้รักษาจะเตรียมยาระงับปวดไว้ให้ท่านเสมอ ยาแก้ปวดมีหลายชนิดและให้ท่านได้หลายวิธี เช่นการกินหรือฉีด **ยาในกลุ่มมอร์ฟีน**มีประสิทธิภาพในการระงับปวดรุนแรงดีที่สุดในยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กันในปัจจุบันได้แก่ มอร์ฟีน และ เฟนทานิล แต่ยาในกลุ่มนี้ก็มียุทธวิธีข้างเคียงที่ไม่ต้องการเหมือนกันได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ มึนงง ง่วงนอน ทางเดินอาหารเคลื่อนไหวช้าลง ทำให้ท้องอืดและท้องผูกได้ จึงมีผู้พยายามนำยาแก้ปวดกลุ่มอื่นมาให้ร่วมด้วยเพื่อช่วยกันระงับปวด ทำให้ใช้ยาในกลุ่มมอร์ฟีนน้อยลง โดยหวังว่าหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะมีภาวะแทรกซ้อนจากฤทธิ์ข้างเคียงเหล่านี้ลดลง และผ่านช่วงพักฟื้นไปได้โดยไม่ทุกข์ทรมานจากความปวด

ยาที่ปัจจุบันนิยมนำมาใช้ร่วมกับมอร์ฟีน ได้แก่ ยาต้านการอักเสบที่เรียกว่า กลุ่มค็อกสิบ เช่น ซีลีเบริกซ์ (ชื่อสามัญว่า**ซีลีค็อกสิบ**) ยาตัวนี้แพทย์ให้ผู้ป่วยเพื่อแก้ปวดและอักเสบของโรคทางกระดูกและข้อมานาน ถ้านำมาให้กินก่อนการดมยาสลบหรือให้ยาระงับความรู้สึกผ่าตัด จะลดช่วยระงับปวดหลังผ่าตัดและใช้มอร์ฟีนน้อยลง ยาอีกกลุ่มได้แก่ **กาบาเพนดิน** ซึ่งเป็นยาระงับชักและระงับปวดที่มีความปลอดภัยสูง ฤทธิ์ข้างเคียงน้อย เช่นเดียวกับซีลีค็อกสิบ, กาบาเพนดินช่วยระงับปวดและลดความต้องการใช้ยามอร์ฟีนหลังผ่าตัดลงได้ อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดนี้ไม่

แรงพอที่จะระงับความปวดรุนแรงหลังผ่าตัดใหญ่ จึงมีคำถามว่า ถ้าใช้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกัน คือซีลีค็อกสิบร่วมกับกาบาเพนตินจะเสริมฤทธิ์กันในการระงับปวดและลดความต้องการมอร์ฟีนลงมากกว่าใช้ยาซีลีค็อกสิบหรือกาบาเพนตินตัวใดตัวเดียวหรือไม่ โครงการวิจัยนี้ศึกษาเปรียบเทียบการกินซีลีค็อกสิบร่วมกับกาบาเพนตินกับการกินซีลีค็อกสิบอย่างเดียวหรือกาบาเพนตินอย่างเดียว โดยมีกลุ่มควบคุมคือ ไมกินยาทั้งสองแต่และใช้มอร์ฟีนเท่านั้น เพื่อดูว่าผู้ป่วยหลังผ่าตัดใหญ่ทางกระดูกและข้อจะมีความปวดเท่าใด ต้องการมอร์ฟีนเพื่อระงับปวดเท่าใด และภาวะแทรกซ้อนลดลงหรือไม่ ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกท่านจะได้รับยามอร์ฟีนตามต้องการโดยใช้เครื่องบริหารยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่ท่านกดปุ่มเพื่อบริหารยาได้เองเมื่อต้องการ (Morphine intravenous patient-controlled analgesia หรือ IV-PCA)

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์ การใช้ยากาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบ จะช่วยลดความต้องการยามอร์ฟีนในการระงับปวดหลังผ่าตัด ต่างจากการใช้ยากาบาเพนตินตัวเดียวหรือซีลีค็อกสิบตัวเดียวหรือไม่

รายละเอียดที่จะปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการดูแลอย่างไรและจะต้องทำอย่างไรในการร่วมโครงการวิจัย

- หลังจากเข้าใจโครงการวิจัยเป็นอย่างดีและยินดีเข้าร่วมโครงการแล้ว กรุณาลงชื่อในแบบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ท่านจะได้รับการประเมิน ดูแลรักษา เหมือนผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดเช่นเดียวกันทุกประการ
- วันก่อนผ่าตัดท่านจะได้รับการฝึกให้ประเมินความปวดของท่านโดยให้เป็นคะแนน 0 – 10
- วันก่อนผ่าตัดท่านจะได้รับการฝึกให้ใช้เครื่องปั๊มยามอร์ฟีนโดยตัวท่านเองเป็นผู้กดปุ่มที่เครื่อง (PCA) เพื่อจะได้ใช้หลังผ่าตัด
- ในวันผ่าตัด ก่อนเริ่มได้ยาระงับความรู้สึกเพื่อผ่าตัดประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง ท่านจะได้รับยาดังกล่าวกิน จากพยาบาลหอผู้ป่วย โดยที่ท่านไม่ทราบว่าท่านอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาใดบ้าง
- หลังผ่าตัด เมื่อย้ายท่านมาในห้องพักรักษา ท่านจะได้รับการติดตั้งเครื่องปั๊มยามอร์ฟีน และขอความกรุณาท่านตอบคำถามเกี่ยวกับข้อมูลที่ต้องการเก็บ ได้แก่ คะแนนความปวด การมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน มึนงง ท้องอืด ง่วงซึม เป็นต้น ผู้วิจัยขอความร่วมมือตอบข้อมูลหลังผ่าตัดเป็นระยะจนครบ 24 ชั่วโมง

- เมื่อท่านกลับมาที่หอผู้ป่วยท่านจะได้รับยาตามกลุ่มของท่านต่อเนื่องทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 1 วัน รวม 2 ครั้งหลังผ่าตัด และหากท่านต้องการต่อหลังจากจบ 24 ชั่วโมงแล้วก็สามารถร้องขอได้ตามความเหมาะสม
- การวิจัยนี้สิ้นสุด 24 ชั่วโมงหลังจากการผ่าตัด

ประโยชน์และผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการวิจัยนี้ คือ ท่านจะได้รับการดูแลรักษาความปลอดภัยหลังผ่าตัดตามมาตรฐานสากลเท่าเทียมกับผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมวิจัย โดยที่ความเสี่ยงไม่ต่างกัน แต่ท่านได้มีส่วนช่วยในการค้นคว้าวิชาการใหม่ๆ และวิธีที่พัฒนาไปจากวิธีเดิมที่มีอยู่ นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในการบริหารยาต่างๆ จะไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมวิจัย และหากเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสม

ในการเข้าร่วมโครงการนี้ท่านมีความเสี่ยงหรืออันตรายอะไรบ้าง

เนื่องจากการวิจัยนี้ใช้ยาและการบริหารจัดการดูแลเหมือนการดูแลผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทั่วไป ท่านจึงมีความเสี่ยงไม่ต่างจากผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมวิจัย

- ฤทธิ์ข้างเคียงของ ซีลีค็อกซิบ พบได้น้อย ที่มีรายงานได้แก่ อาการระคายเคืองทางเดินอาหาร (ประมาณร้อยละ น้อยกว่า 0.1 – 0.9, ข้อมูลจาก <http://www.rxlist.com/celebrex-drug.htm>) เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย ผายลม ะอืดระออม ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ
- การแพ้ยาอาจเกิดขึ้นได้สำหรับยาเกือบทุกชนิด ก่อนการเข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยจะประเมินว่าท่านมีประวัติแพ้ยาหรือไม่ อย่างไรก็ตามการที่ไม่เคยมีอาการแพ้ยาไม่ได้ตัดโอกาสแพ้ยาในภายหลัง
- ฤทธิ์ข้างเคียงของกาบาเพนติน (ประมาณร้อยละ 1.2 – 5.7, ข้อมูลจาก <http://www.rxlist.com/gabapentin-drug.htm>) ได้แก่ ง่วง (อาจพบได้ถึงร้อยละ 28) มึนงง วิงเวียน อ่อนเพลีย ไม่อยากอาหาร
- หากท่านได้รับผลข้างเคียงจากการวิจัยจะได้รับการดูแลรักษาอย่างดีที่สุดและท่านสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยได้เมื่อต้องการ
- ท่านจะได้รับการระงับปวดอย่างสมเหตุสมผลทุกกรณีไม่ว่าท่านจะอยู่ในกลุ่มศึกษาใด

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ

ข้อมูลที่ได้จากท่านทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับในระหว่างผู้วิจัย และท่านสามารถที่จะสอบถามผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้วิจัยได้เมื่อการวิเคราะห์ข้อมูลสิ้นสุดลง

หากมีข้อสงสัยโปรดซักถามผู้ทำวิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยได้ตามที่อยู่ข้างบน

ขอบคุณในความร่วมมือมา ณ ที่นี้

ถ้าท่านมีปัญหาข้อใจหรือรู้สึกกังวลใจกับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อกับประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานวิจัยคณะฯ อาจารย์วิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



APPENDIX C

หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

(Informed Consent Form)

ชื่อโครงการ การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบสำหรับระดับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์
เปรียบเทียบ กับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว

ชื่อผู้วิจัย รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงรารากรณี ไวกกุล

***ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย**

อายุ **เลขที่เวชระเบียน**

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อข้าพเจ้าจากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีชื่อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้นข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ..... (ผู้เข้าร่วมการวิจัย)

..... (พยาน)

..... (พยาน)

วันที่

คำอธิบายของแพทย์หรือผู้วิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบแล้วอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ.....(แพทย์หรือผู้วิจัย)

วันที่.....

หมายเหตุ : กรณีผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือยินยอมฯ นี้ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวข้างต้นไว้ด้วย

* ผู้เข้าร่วมการวิจัย หมายถึง ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย

APPENDIX D

Content Record Form

Case number

Part 1 General information

Age Year Sex M FWeight kg Height cmDate of enrollment / / Date of surgery / /

Part 2 Intraoperative

Surgery Spine Reconstructive major joint Tumor surgery Major limb Other

Perioperative incidents:

 Massive blood loss Accidental event ComplicationAnesthetic time minutes

Intraoperative opioid used

 Morphine Total mg Last dose at : hr Fentanyl Total mcg Last dose at : hrIn PACU Time in PACU : to : hr

(Hour 0)

 Morphine Total mg Last dose at : hr Fentanyl Total mcg Last dose at : hr

Part 3 At ward

Hour	Hour 1	Hour 4	Hour 8	Hour 12	Hour 16	Hour 20	Hour 24
Real time							
NRS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sedation	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Nausea / vomiting	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
BP							
RR							
Cumulative morphine used (mg)							
Complication Itching Urinary retention Dizziness Somnolence Others							
Treatment & remark							

<p>Sedation scores</p> <p>1 = completely awake</p> <p>2 = awake but drowsy</p> <p>3 = asleep but responsive to verbal commands</p> <p>4 = asleep but responsive to tactile stimulus</p> <p>5 = asleep and not responsive to any stimulus</p>	<p>Nausea and vomiting</p> <p>0 = not present</p> <p>1 = nausea</p> <p>2 = vomit</p> <p>3 = repeated vomit or need treatment</p>
---	---

Patient overall satisfaction (collect at 24 hr)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Data collected by

APPENDIX E

Guideline for Research Assistant I

Anesthesiology team

แนวทางการช่วยวิจัยสำหรับทีมวิสัญญี

เรื่อง การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีล็ค็อกสิบสำหรับระงับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์
เปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว

Combination of gabapentin and celecoxib for analgesia after major Orthopedic surgery: A randomized controlled trial comparing the combination and either gabapentin or celecoxib alone

ผู้ร่วมดำเนินการวิจัย รองศาสตราจารย์วราภรณ์ ไวกกุล, อาจารย์ธีรวัฒน์ ชลาชีวะ, อาจารย์นุช ตันติศิริ
รินทร์ และคุณเพชรเอง สุรนครินทร์ (ภาควิชาวิสัญญีวิทยา) และ อาจารย์ณัฐพร แสงเพชร (ภาควิชาศัลยศาสตร์
ออร์โธปิดิกส์)

เนื้อหาโดยย่อ

เป็นการวิจัยเพื่อพิสูจน์ว่า การให้ผู้ป่วยกินยา celebrex[®] (celecoxib) ร่วมกับ neurontin[®] (gabapentin) เวลา premedication ก่อนการดมยาสลบผ่าตัด จะลดความต้องการ morphine ในการระงับปวดหลังผ่าตัดมากกว่า การกิน celecoxib อย่างเดียวหรือ gabapentin อย่างเดียวหรือไม่

ผู้ป่วย อายุระหว่าง 18-80 ปี, ASA physical status 1-3

การผ่าตัด Major orthopedic surgery

Premedication กินยาประมาณ 1-2 ชั่วโมงก่อนดมยาสลบ

Intervention ผู้ป่วยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้รับยาต่างๆขณะ premedication ดังนี้

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1. Placebo | 3. Gabapentin only |
| 2. Celebrex only | 4. Celebrex + Gabapentin |

หลังจากนั้นในระยะหลังผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับยาตามกลุ่มอีก 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง

Measurable outcomes

- 24 -hour morphine requirement
- Pain score at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 และ 24

3. Side effects at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 และ 24 เช่น
nausea/vomiting, sedation, dizziness, ileus, etc.
4. Satisfaction score

ใครเป็นผู้บันทึกข้อมูล

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลทั่วไป พยาบาลห้องพักรักษาเป็นผู้บันทึกข้อมูลเวลาผ่าตัด, เข้า-ออกจาก PACU และ morphine ที่ผู้ป่วยได้รับใน PACU พยาบาลหอผู้ป่วย OTP และ OTC เป็นผู้บันทึกข้อมูลหลังผ่าตัด และเป็นผู้ให้ผู้ป่วยกินยาเมื่อถัดๆไป เพราะฉะนั้นผู้ป่วยที่คาดว่าจะหลังผ่าตัดจะต้องเข้า ICU หรือ ย้าย ward หรือกินยาไม่ได้ในมือถัดมา จะไม่ได้รับคัดเข้าโครงการ

ผู้ป่วยคนไหนอยู่ในโครงการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยถูกคัดกรองโดยทีมวิจัย เย็นวันก่อนผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับการวิจัยและเซ็นตีบยินยอมโดยทีมผู้วิจัย ที่หน้าฟอร์มปรอทจะติด sticker ดังนี้:

ผู้ป่วยโครงการวิจัยปวดหลังผ่าตัด
โดย
ร.ศ.วราภรณ์ และ อ.ณัฐพร

คำแนะนำสำหรับทีมวิสัญญีในห้องผ่าตัด

1. **ดมยาสลบ**ตามปกติ เช่น Induce ด้วย propofol (2 mg/kg) หรือ pentothal (4mg/kg)
2. ใช้ morphine ประมาณ 0.1 mg/kg หรือตามความเหมาะสม แต่**ไม่ใช่ fentanyl หรือยาแก้ปวดอื่นๆ เช่น dynastat หรือ tramadol**, จะใช้ muscle relaxant หรือไม่ก็ได้ ดังนั้นดมยาสลบผู้ป่วย under LMA หรือ face mask ก็ได้ถ้าเข้า criteria
3. Maintain ด้วย isoflurane, sevoflurane or desflurane in N₂O and O₂.
4. **ไม่ใช่ onsia, dexamethasone, หรือยาอื่นๆ ในการป้องกัน PONV** ก่อนฟื้นจากยาสลบ เนื่องจาก measurable outcome หนึ่งคือ การคลื่นไส้อาเจียน

เมื่อมาถึงห้องพักรักษา

1. ประเมิน pain score ทุก 15 นาที ถ้าผู้ป่วยปวด สามารถให้ morphine ได้ตาม protocol ของห้องพักรักษา คือ 1-2 mg ทุก 15 นาทีจนทุเลาปวด บันทึกจำนวนยา morphine ที่ใช้ในห้องพักรักษา

2. ถ้าผู้ป่วยมี shivering ให้รักษาโดย keep warm และให้ O₂ ไม่ใช่ Tramadol และ ถ้าไม่จำเป็นไม่ใช่ paracetamol เพื่อระงับปวดหรือลดไข้ เนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้มีฤทธิ์ระงับปวด จะรบกวนการวิจัย ทำให้ต้อง drop out
3. การติดตั้ง PCA อาจทำในห้องพักฟื้น หรือ ที่หอผู้ป่วย ดังนี้คือ
 - PCA dose 1-2 mg, lockout interval 8 min, และ 4-hour limit 40 mg.
 - หากไม่ได้ตั้งเครื่อง PCA ที่ห้องพักฟื้น เมื่อผู้ป่วยย้ายกลับหอผู้ป่วย ขอให้เจ้าหน้าที่ PACU ช่วยโทรแจ้งหน่วยระงับปวด (โทร. 1606 หรือ 2589) ในเวลาราชการ หรือแจ้งวิสัญญีแพทย์เวร ช่วยมาตั้งเครื่องให้ ซึ่งทีมวิสัญญีจะแจ้งให้ทราบไว้ล่วงหน้า
 - ถ้าการผ่าตัดเสร็จจนออกเวลาราชการ ขอความกรุณาพยาบาล PACU ช่วยส่งให้ผู้รับเวรทราบด้วยว่าจะต้องทำอะไรบ้าง ทั้งนี้ผู้วิสัญญีจะอยู่คอยดูแลช่วยเหลือด้วย
4. บันทึก anesthetic time, intraoperative blood loss, vital signs, O₂ saturation. และระยะเวลาที่อยู่ใน PACU ใน Part 2 ของ Content record form



 ศูนย์วิทยุทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ขอขอบคุณพี่น้องชาววิสัญญีทุกท่านที่กรุณาช่วยเหลืออย่างดีนะคะ ***

If we hold on together, our dream will never die

APPENDIX F

Guideline for Research Assistant II

Ward nurse

แนวทางการช่วยวิจัยสำหรับพยาบาลหอผู้ป่วย

เรื่อง การใช้กาบาเพนตินร่วมกับซีลีค็อกสิบสำหรับระงับปวดหลังผ่าตัดใหญ่ทางออร์โธปิดิกส์
เปรียบเทียบกับการใช้ยาแต่ละชนิดอย่างเดียว

Combination of gabapentin and celecoxib for analgesia after major Orthopedic surgery: A randomized controlled trial comparing the combination and either gabapentin or celecoxib alone

ผู้ร่วมดำเนินการวิจัย รองศาสตราจารย์วราภรณ์ ไวกกุล, อาจารย์ธีรวัฒน์ ชลาชีวะ, อาจารย์นุช ตันติศิริ
รินทร์ และคุณเพชรเอง สุรนครินทร์ (ภาควิชาวิสัญญีวิทยา) และ อาจารย์ณัฐพร แสงเพชร (ภาควิชาศัลยศาสตร์
ออร์โธปิดิกส์)

เนื้อหาโดยย่อ

เป็นการวิจัยเพื่อพิสูจน์ว่า การให้ผู้ป่วยกินยา celebrex® (celecoxib) ร่วมกับ neurontin® (gabapentin) เวลา premedication ก่อนการดมยาสลบผ่าตัด จะลดความต้องการ morphine ในการระงับปวดหลังผ่าตัดมากกว่าการกิน celecoxib อย่างเดียวหรือ gabapentin อย่างเดียวหรือไม่

ผู้ป่วย อายุระหว่าง 18-80 ปี, ASA physical status 1-3

การผ่าตัด Major orthopedic surgery

Premedication กินยาประมาณ 1-2 ชั่วโมงก่อนดมยาสลบ

Intervention ผู้ป่วยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้รับยาต่างๆขณะ premedication ดังนี้

1. Placebo
2. Celebrex only
3. Gabapentin only
4. Celebrex + Gabapentin

หลังจากนั้นในระยะเวลาหลังผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับยาตามกลุ่มอีก 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง

Measurable outcomes

1. 24 -hour morphine requirement
2. Pain score at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 และ 24
3. Side effects at hour 1, 4, 8, 12, 16, 20 และ 24 เช่น nausea/vomiting, sedation, dizziness, ileus, etc.
4. Satisfaction score

ใครเป็นผู้บันทึกข้อมูล

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลทั่วไป พยาบาลห้องพักรักษาเป็นผู้บันทึกข้อมูลเวลาผ่าตัด, เข้า-ออกจาก PACU และ morphine ที่ผู้ป่วยได้รับใน PACU พยาบาลหอผู้ป่วย OTP และ OTC เป็นผู้บันทึกข้อมูลหลังผ่าตัด และเป็นผู้ให้ผู้ป่วยกินยาเมื่อถัดๆไป เพราะฉะนั้นผู้ป่วยที่คาดว่าหลังผ่าตัดจะต้องเข้า ICU หรือ ย้าย ward หรือกินยาไม่ได้ในมือถัดมา จะไม่ได้รับคัดเข้าโครงการ

ผู้ป่วยคนไหนอยู่ในโครงการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยถูกคัดกรองโดยทีมวิจัย เย็นวันก่อนผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับการวิจัยและเซ็นติบายนยอมโดยทีมผู้วิจัย ที่หน้าฟอร์มปรอทจะติด sticker ดังนี้:

ผู้ป่วยโครงการวิจัยปวดหลังผ่าตัด
โดย
ร.ศ.วราภรณ์ และ อ.ณัฐพร

การดูแลโดยทีมวิสัญญีในห้องผ่าตัด

1. ดมยาสลบตามปรกติ เช่น Induce ด้วย propofol (2 mg/kg) หรือ pentothal (4mg/kg)
2. ใช้ morphine ประมาณ 0.1 mg/kg หรือตามความเหมาะสม แต่ไม่ใช่ fentanyl หรือยาแก้ปวดอื่นๆ เช่น dynastat หรือ tramadol, จะใช้ muscle relaxant หรือไม่กี่ได้ ดังนั้นดมยาสลบผู้ป่วย under LMA หรือ face mask ก็ได้ถ้าเข้า criteria
3. Maintain ด้วย isoflurane, sevoflurane or desflurane in N₂O and O₂.
4. ไม่ใช่ onsia, dexamethasone, หรือยาอื่นๆ ในการป้องกัน PONV ก่อนฟื้นจากยาสลบ เนื่องจาก measurable outcome หนึ่งคือ การคลื่นไส้อาเจียน

การดูแลโดยพยาบาลห้องพักรักษา

1. ประเมิน pain score ทุก 15 นาที ถ้าผู้ป่วยปวด สามารถให้ morphine ได้ตาม protocol ของห้องพักรักษา คือ 1-2 mg ทุก 15 นาทีจนทุเลาปวด บันทึกจำนวนยา morphine ที่ใช้ในห้องพักรักษา
2. ถ้าผู้ป่วยมี shivering ให้รักษาโดย keep warm และให้ O₂ ไม่ใช่ Tramadol และ ถ้าไม่จำเป็นไม่ใช่ paracetamol เพื่อระงับปวดหรือลดไข้ เนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้มีฤทธิ์ระงับปวด จะรบกวนการวิจัย ทำให้ต้อง drop out

3. การติดตั้ง PCA อาจทำในห้องพักฟื้น หรือ ที่หอผู้ป่วย ดังนี้คือ
 - PCA dose 1-2 mg, lockout interval 8 min, และ 4-hour limit 40 mg.
 - หากไม่ได้ตั้งเครื่อง PCA ที่ห้องพักฟื้น เมื่อผู้ป่วยย้ายกลับหอผู้ป่วย ขอให้เจ้าหน้าที่ PACU ช่วยโทรแจ้งหน่วยระงับปวด (โทร. 1606 หรือ 2589) ในเวลาราชการ หรือแจ้งวิสัญญีแพทย์เวร ช่วยมาตั้งเครื่องให้ ซึ่งทีมวิสัญญีจะแจ้งให้ทราบไว้ล่วงหน้า
 - ถ้าการผ่าตัดเสร็จนอกเวลาราชการ ขอความกรุณาพยาบาล PACU ช่วยส่งให้ผู้รับเวรทราบด้วยว่าจะต้องทำอะไรบ้าง ทั้งนี้ผู้วิสัญญีจะอยู่คอยดูแลช่วยเหลือด้วย
4. บันทึก anesthetic time, intraoperative blood loss, vital signs, O₂ saturation. และระยะเวลาที่อยู่ใน PACU ใน Part 2 ของ Content record form

วิธีบริหารยาและกรอกข้อมูลสำหรับพยาบาลหอผู้ป่วย

1. การกรอกข้อมูลตาม content record form นับเวลาให้กินยาก่อนการผ่าตัดเป็นเวลาเริ่มการศึกษา ยามื้อถัดไปให้ใน 12 และ 24 ชั่วโมงถัดมา ทั้งนี้ผู้วิสัญญีจะเขียนเวลาที่ควรให้ผู้ป่วยกินยาไว้ใน Preanesthetic order โดยหลักการจะให้ยาก่อนการดมยาสลบไม่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยรายแรกของวันจะได้กินยาเวลา 8.00 น. ผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดเป็นรายที่ 2 เป็นต้นไป อาจพิจารณาให้สายกว่านั้นก็ได้ แต่ให้ก่อนดมยาสลบไม่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมง และยามื้อต่อไปจะห่างออกไป 12 ชั่วโมง บางครั้งเพื่อลดโอกาสกินยาไม่ทันก่อนที่ห้องผ่าตัดจะมารับ อาจให้กินยาเวลาประมาณ 8 – 10 น. เลยก็ได้
2. ผู้ป่วยที่มียา premedication เช่น dormicum, antihypertensive drug, etc. ให้กินพร้อมกันกับยาที่ศึกษาเวลา 8.00 น. พร้อมน้ำ 30 มล. หรือพอกลิ่นยาได้ รวมต้องไม่เกิน 60 มล. ยกเว้นมี order เป็นอย่างอื่น ซึ่งวิสัญญีแพทย์จะพิจารณาตามความเหมาะสม โดยไม่ให้เกิดผลคลาดเคลื่อนจาก แผนการวิสัญญี
3. เมื่อผู้ป่วยกลับจากห้องผ่าตัดมาถึงหอผู้ป่วย กรุณาตามทีมระงับปวดมาตั้งเครื่อง PCA ดังนี้
 - 3.1 ในเวลาราชการ ตามหน่วยระงับปวดซึ่งมีทีม Acute pain service (APS) ดูแลอยู่
โทร: 1606 หรือ 2589
 - 3.2 นอกเวลาราชการ กรุณาตามแพทย์เวรวิสัญญี โทร: 1513 หรือ 1523 หรือแพทย์ประจำ

บ้าน APS ตามที่ได้นัดกันไว้ก่อนแล้ว

4. บันทึก ข้อมูลหลังผ่าตัด โดยนับเวลาที่มาถึง PACU เป็นนาที่ที่ 0 แล้วขอให้บันทึก ณ เวลา ชั่วโมงที่ 1, 4, 8, 12, 16, 20 และ 24 โดยกรอกเวลาจริงไว้ล่วงหน้าเพื่อให้ง่ายต่อการบันทึก ครั้งถัดไป ทั้งนี้ทาง PACU จะกรอกมาให้ ขอให้ตรวจทานความถูกต้องอีกครั้งก่อนเริ่มเก็บ ข้อมูล ตัวอย่างเช่น

ผู้ป่วยเข้ามาถึง PACU เวลา 11.00 น.

Hour 1	=	11 + 1	=	12.00 น.
Hour 4	=	11 + 4	=	15.00 น.
Hour 8	=	11 + 8	=	19.00 น.
Hour 12	=	11 + 12	=	23.00 น.
Hour 16	=	23 + 1 + 3	=	3.00 น.
Hour 20	=	3 + 4	=	7.00 น.
Hour 24	=	7 + 4	=	11.00 น.

จะสังเกตเห็นว่า Hour 24 จะตรงกับเวลาที่ผู้ป่วยมาถึง PACU พอดี

5. วงกลมรอบ NRS, sedation score, nausea/vomiting score ให้ชัดเจนไม่ให้เกิดข้อสงสัย
6. Cumulative morphine used ดูได้โดยตรงจากหน้าจอของเครื่อง PCA ไม่นับรวมกับยาที่ได้รับในห้องผ่าตัดและพักฟื้น
7. เขียน complication ตามรายชื่อ ที่เกิดในช่วงนั้นเท่านั้น เช่น ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 ถึงชั่วโมงที่ 4 มีอาการมึนงง ก็ให้เขียนในช่องนั้นว่า 'dizziness' ส่วนชั่วโมงที่ 4 -8 ไม่มีอาการมึนงงแล้วก็ไม่ต้องใส่ สำหรับ complication นอกเหนือจากที่เขียนตัวอย่างไว้ในแบบฟอร์มก็สามารถเขียนลงไปได้ในช่อง 'others'
8. Sedation score และ nausea/vomiting ให้ดู grading ในแบบฟอร์ม สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ ฝะอืดพะอิมมาก แต่ไม่อาเจียน และพยาบาลเห็นว่าควรฉีดยา onsia หรือ plasil (ตามแต่ order) หรือผู้ป่วยร้องขอ ก็ฉีดยาให้ และบันทึก N/V score = 3
9. ช่วงกลางดึกที่ผู้ป่วยหลับลึก ไม่จำเป็นต้องปลุกผู้ป่วย จึงได้ข้อมูลเพียง vital signs เท่านั้น ส่วน pain score ให้เว้นว่างไว้ (เป็น missing data) ไม่ควรใส่ 0 ใดๆก็ตาม ควรให้มีที่เว้นว่างเป็น missing data น้อยที่สุด เพื่อให้การคำนวณผลการศึกษामั่นยำและเชื่อถือได้

10. ถ้าผู้ป่วยมีไข้ ขอความกรุณาช่วยเช็ดตัวก่อน ควรหลีกเลี่ยงยา paracetamol เพราะจะรบกวนผลการศึกษา ในกรณีจำเป็นต้องให้ paracetamol กรุณาระบุเวลาที่กินและวิธีการบริหารยาไว้ด้วย
11. เมื่อถึงชั่วโมงที่ 24 ให้บันทึก overall satisfaction score ซึ่งหมายถึง **ความพอใจในการระงับปวด** ในการผ่าตัดนี้โดยรวม
12. หลัง 24 ชั่วโมงที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูล ผู้ป่วยอาจได้รับยาแก้ปวดทาง IV-PCA ต่อไปได้เมื่อต้องการ ไม่จำเป็นต้องหยุดทุกราย ในทางกลับกัน ถ้าผู้ป่วยขอเลิกใช้เครื่อง PCA ก่อน 24 ชั่วโมง ก็สามารถทำได้เพราะ แสดงว่าผู้ป่วยไม่ต้องการยา morphine อีกแล้ว โดยไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยขอออกจากกรวยก่อนเสร็จสิ้น กรณีดังกล่าว หากต่อมาผู้ป่วยปวดมากและขอยาแก้ปวดใดๆก็ตาม กรุณาระบุชื่อยาและ dose ไว้ด้วย
13. เมื่อมีข้อสงสัยในการดูแลผู้ป่วยหรือการเก็บข้อมูล กรุณาติดต่อบุคคลเหล่านี้ได้ตลอดเวลา
- รองศาสตราจารย์วราภรณ์ ไวกุล โทร: 0816689253
 - อาจารย์ธีรวัฒน์ ชลาชีวะ โทร: 0859044588
 - อาจารย์นุช ตันติศิริรินทร์ โทร: 0894974667
 - คุณเพชรเอง สุรนครินทร์ โทร: 0847107223

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ขอขอบคุณพี่น้องชาว Orthopedic ward ทุกท่านที่กรุณาช่วยเหลืออย่างดีนะคะ ***

If we hold on together, our dream will never die

VITAE

PERSONAL DATA

NAME : MRS. WARAPORN WAIKAKUL, M.D.

BIRTHDATE : September 15, 1955

POSITION : Associate Professor

CONTACT: Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Ramathibodi hospital,
Mahidol University, Rama 6 Road, Rajthevi District, Bangkok 10400, Thailand

Telephone Number : 02-201-1513, 02-201-1523

ACADEMIC ACHIEVEMENT

1977	B.Sc.	Mahidol University, Bangkok, Thailand
1979	M.D. (Hon)	Mahidol University, Bangkok, Thailand
1983	Diplomate Thai Board of Anesthesiology	Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand
1985	Certificate Basic acupuncture	Nanjing, People's Republic of China
1987	Fellow in Pain management	Guy's Hospital, London, and Pain Relief Unit, Walton Hospital, Liverpool, UK.
1987	Fellow Medical Education	McMaster University, Hamilton, Canada
1995	Fellow in Pain Management	Pain management centers in USA and Germany

RESEARCHES AND ARTICLES: mostly in the fields of

1. Pain and management of pain
2. Anesthesia for Orthopaedic Surgery
3. Regional anesthesia
4. Outpatient anesthesia

22 original articles, 6 book chapters and more than 70 national and international meeting and congress speakers.