



การประชุมวิชาการประจำปี พ.ศ. 2567

วิทยาลัยแพทย์ฉุกเฉินแห่งประเทศไทย ร่วมกับ สมาคมพยาบาลฉุกเฉินแห่งประเทศไทย

8th Annual Meeting of Thai College of Emergency Physicians (AMTCEP) 2024

ร่วมกับ บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

METHOXYFLURANE INHALATION for a Complement Trauma Pain Management

วันที่ 24 ตุลาคม 2567 | ณ โรงแรมเซ็นทารา แกรนด์ เอก เซ็นทรัล พลาซ่า ลาดพร้าว กรุงเทพฯ



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

รศ.บว. สัญญาน นียมปลูก

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี



ผู้บรรยาย

พ.ศ.บว. อธิษฐ์ สกิริรัตน์

โรงพยาบาลค่ายสมเด็จพระนเรศวรมหาราช



Methoxyflurane Inhalation for A Complement Trauma Pain Management

รศ.นพ. สัญญาน นียมปลูก

ปัญหาของการรักษาภาวะ acute pain ในปัจจุบัน ได้แก่

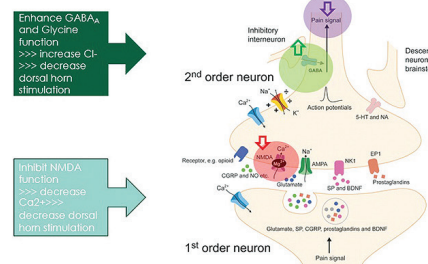
- ปัญหาทางด้านจิตใจ หรือ psychological factor ที่ส่งผลต่ออาการปวด การให้ยาแก้ปวดเพียงอย่างเดียวอาจไม่ได้ช่วยรักษาภาวะปวดของผู้ป่วยได้ทั้งหมด จากผลการศึกษา SCOPE trial (Stepped Care to Optimize Pain Care Effectiveness) พบว่าหากแก้ไข psychological factor ของผู้ป่วยได้ เช่น ความวิตกกังวลหรือภาวะซึมเศร้า จะช่วยให้ผู้ป่วยมั่นใจในการรักษาและช่วยให้การรักษาภาวะปวดดีขึ้น

- ปัญหาจากการใช้ยาในกลุ่ม opioid ดังเช่นในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีอัตราการเสียชีวิตจาก opioid overdose สูงขึ้น

ดังนั้น การพิจารณาเลือกใช้ยาทางเลือกในการแก้ไขภาวะ acute pain ที่จะไม่หลีกเลี่ยงปัญหาทั้ง 2 ประการข้างต้น ได้แก่ methoxyflurane ซึ่งเป็นยาระงับความรู้สึกหรือยาสลบที่มีโครงสร้างทางเคมีที่ประกอบด้วย fluorinated hydrocarbon เช่นเดียวกับ isoflurane และ sevoflurane โดย methoxyflurane มีลักษณะทางกายภาพเป็นของเหลวระเหยง่าย (volatile) ไม่มีสีและมีกลิ่นผลไม้โดย methoxyflurane เมื่อบริหารทาง inhalation ในขนาดต่ำจะให้ฤทธิ์ระงับปวด

กลไกการออกฤทธิ์ของ methoxyflurane เกิดขึ้นจากการยับยั้ง pain signal ที่ระบบประสาทส่วนกลางโดยจะกระตุ้น GABA และ glycine function ทำให้ลดการกระตุ้นที่ dorsal horn ที่ระดับไขสันหลัง นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้ง NMDA receptor ทำให้ลดการ influx ของ calcium เข้าสู่เซลล์ประสาท ส่งผลให้การกระตุ้น pain signal เช่นเดียวกัน เป็นผลให้ความรู้สึกเจ็บปวดของผู้ป่วยลดลงโดยมีการใช้ methoxyflurane inhalation ในประเทศสหภาพยุโรปตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 สำหรับประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนยา methoxyflurane และเข้ามาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2020

Mechanism of action



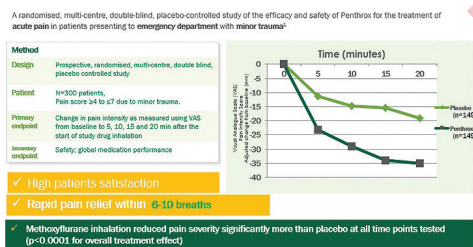
References: 1. Compagnon JA, et al. NMDA, NR2B, NR2C, NR2D, NR2E, NR2F, NR2G, NR2H, NR2I, NR2J, NR2K, NR2L, NR2M, NR2N, NR2P, NR2Q, NR2R, NR2S, NR2T, NR2U, NR2V, NR2W, NR2X, NR2Y, NR2Z, NR2AA, NR2AB, NR2AC, NR2AD, NR2AE, NR2AF, NR2AG, NR2AH, NR2AI, NR2AJ, NR2AK, NR2AL, NR2AM, NR2AN, NR2AO, NR2AP, NR2AQ, NR2AR, NR2AS, NR2AT, NR2AU, NR2AV, NR2AW, NR2AX, NR2AY, NR2AZ, NR2BA, NR2BB, NR2BC, NR2BD, NR2BE, NR2BF, NR2BG, NR2BH, NR2BI, NR2BJ, NR2BK, NR2BL, NR2BM, NR2BN, NR2BO, NR2BP, NR2BQ, NR2BR, NR2BS, NR2BT, NR2BU, NR2BV, NR2BW, NR2BX, NR2BY, NR2BZ, NR2CA, NR2CB, NR2CC, NR2CD, NR2CE, NR2CF, NR2CG, NR2CH, NR2CI, NR2CJ, NR2CK, NR2CL, NR2CM, NR2CN, NR2CO, NR2CP, NR2CQ, NR2CR, NR2CS, NR2CT, NR2CU, NR2CV, NR2CW, NR2CX, NR2CY, NR2CZ, NR2DA, NR2DB, NR2DC, NR2DD, NR2DE, NR2DF, NR2DG, NR2DH, NR2DI, NR2DJ, NR2DK, NR2DL, NR2DM, NR2DN, NR2DO, NR2DP, NR2DQ, NR2DR, NR2DS, NR2DT, NR2DU, NR2DV, NR2DW, NR2DX, NR2DY, NR2DZ, NR2EA, NR2EB, NR2EC, NR2ED, NR2EE, NR2EF, NR2EG, NR2EH, NR2EI, NR2EJ, NR2EK, NR2EL, NR2EM, NR2EN, NR2EO, NR2EP, NR2EQ, NR2ER, NR2ES, NR2ET, NR2EU, NR2EV, NR2EW, NR2EX, NR2EY, NR2EZ, NR2FA, NR2FB, NR2FC, NR2FD, NR2FE, NR2FF, NR2FG, NR2FH, NR2FI, NR2FJ, NR2FK, NR2FL, NR2FM, NR2FN, NR2FO, NR2FP, NR2FQ, NR2FR, NR2FS, NR2FT, NR2FU, NR2FV, NR2FW, NR2FX, NR2FY, NR2FZ, NR2GA, NR2GB, NR2GC, NR2GD, NR2GE, NR2GF, NR2GG, NR2GH, NR2GI, NR2GJ, NR2GK, NR2GL, NR2GM, NR2GN, NR2GO, NR2GP, NR2GQ, NR2GR, NR2GS, NR2GT, NR2GU, NR2GV, NR2GW, NR2GX, NR2GY, NR2GZ, NR2HA, NR2HB, NR2HC, NR2HD, NR2HE, NR2HF, NR2HG, NR2HH, NR2HI, NR2HJ, NR2HK, NR2HL, NR2HM, NR2HN, NR2HO, NR2HP, NR2HQ, NR2HR, NR2HS, NR2HT, NR2HU, NR2HV, NR2HW, NR2HX, NR2HY, NR2HZ, NR2IA, NR2IB, NR2IC, NR2ID, NR2IE, NR2IF, NR2IG, NR2IH, NR2II, NR2IJ, NR2IK, NR2IL, NR2IM, NR2IN, NR2IO, NR2IP, NR2IQ, NR2IR, NR2IS, NR2IT, NR2IU, NR2IV, NR2IW, NR2IX, NR2IY, NR2IZ, NR2JA, NR2JB, NR2JC, NR2JD, NR2JE, NR2JF, NR2JG, NR2JH, NR2JI, NR2JJ, NR2JK, NR2JL, NR2JM, NR2JN, NR2JO, NR2JP, NR2JQ, NR2JR, NR2JS, NR2JT, NR2JU, NR2JV, NR2JW, NR2JX, NR2JY, NR2JZ, NR2KA, NR2KB, NR2KC, NR2KD, NR2KE, NR2KF, NR2KG, NR2KH, NR2KI, NR2KJ, NR2KK, NR2KL, NR2KM, NR2KN, NR2KO, NR2KP, NR2KQ, NR2KR, NR2KS, NR2KT, NR2KU, NR2KV, NR2KW, NR2KX, NR2KY, NR2KZ, NR2LA, NR2LB, NR2LC, NR2LD, NR2LE, NR2LF, NR2LG, NR2LH, NR2LI, NR2LJ, NR2LK, NR2LL, NR2LM, NR2LN, NR2LO, NR2LP, NR2LQ, NR2LR, NR2LS, NR2LT, NR2LU, NR2LV, NR2LW, NR2LX, NR2LY, NR2LZ, NR2MA, NR2MB, NR2MC, NR2MD, NR2ME, NR2MF, NR2MG, NR2MH, NR2MI, NR2MJ, NR2MK, NR2ML, NR2MM, NR2MN, NR2MO, NR2MP, NR2MQ, NR2MR, NR2MS, NR2MT, NR2MU, NR2MV, NR2MW, NR2MX, NR2MY, NR2MZ, NR2NA, NR2NB, NR2NC, NR2ND, NR2NE, NR2NF, NR2NG, NR2NH, NR2NI, NR2NJ, NR2NK, NR2NL, NR2NM, NR2NN, NR2NO, NR2NP, NR2NQ, NR2NR, NR2NS, NR2NT, NR2NU, NR2NV, NR2NW, NR2NX, NR2NY, NR2NZ, NR2OA, NR2OB, NR2OC, NR2OD, NR2OE, NR2OF, NR2OG, NR2OH, NR2OI, NR2OJ, NR2OK, NR2OL, NR2OM, NR2ON, NR2OO, NR2OP, NR2OQ, NR2OR, NR2OS, NR2OT, NR2OU, NR2OV, NR2OW, NR2OX, NR2OY, NR2OZ, NR2PA, NR2PB, NR2PC, NR2PD, NR2PE, NR2PF, NR2PG, NR2PH, NR2PI, NR2PJ, NR2PK, NR2PL, NR2PM, NR2PN, NR2PO, NR2PP, NR2PQ, NR2PR, NR2PS, NR2PT, NR2PU, NR2PV, NR2PW, NR2PX, NR2PY, NR2PZ, NR2QA, NR2QB, NR2QC, NR2QD, NR2QE, NR2QF, NR2QG, NR2QH, NR2QI, NR2QJ, NR2QK, NR2QL, NR2QM, NR2QN, NR2QO, NR2QP, NR2QQ, NR2QR, NR2QS, NR2QT, NR2QU, NR2QV, NR2QW, NR2QX, NR2QY, NR2QZ, NR2RA, NR2RB, NR2RC, NR2RD, NR2RE, NR2RF, NR2RG, NR2RH, NR2RI, NR2RJ, NR2RK, NR2RL, NR2RM, NR2RN, NR2RO, NR2RP, NR2RQ, NR2RR, NR2RS, NR2RT, NR2RU, NR2RV, NR2RW, NR2RX, NR2RY, NR2RZ, NR2SA, NR2SB, NR2SC, NR2SD, NR2SE, NR2SF, NR2SG, NR2SH, NR2SI, NR2SJ, NR2SK, NR2SL, NR2SM, NR2SN, NR2SO, NR2SP, NR2SQ, NR2SR, NR2SS, NR2ST, NR2SU, NR2SV, NR2SW, NR2SX, NR2SY, NR2SZ, NR2TA, NR2TB, NR2TC, NR2TD, NR2TE, NR2TF, NR2TG, NR2TH, NR2TI, NR2TJ, NR2TK, NR2TL, NR2TM, NR2TN, NR2TO, NR2TP, NR2TQ, NR2TR, NR2TS, NR2TT, NR2TU, NR2TV, NR2TW, NR2TX, NR2TY, NR2TZ, NR2UA, NR2UB, NR2UC, NR2UD, NR2UE, NR2UF, NR2UG, NR2UH, NR2UI, NR2UJ, NR2UK, NR2UL, NR2UM, NR2UN, NR2UO, NR2UP, NR2UQ, NR2UR, NR2US, NR2UT, NR2UU, NR2UV, NR2UW, NR2UX, NR2UY, NR2UZ, NR2VA, NR2VB, NR2VC, NR2VD, NR2VE, NR2VF, NR2VG, NR2VH, NR2VI, NR2VJ, NR2VK, NR2VL, NR2VM, NR2VN, NR2VO, NR2VP, NR2VQ, NR2VR, NR2VS, NR2VT, NR2VU, NR2VV, NR2VW, NR2VX, NR2VY, NR2VZ, NR2WA, NR2WB, NR2WC, NR2WD, NR2WE, NR2WF, NR2WG, NR2WH, NR2WI, NR2WJ, NR2WK, NR2WL, NR2WM, NR2WN, NR2WO, NR2WP, NR2WQ, NR2WR, NR2WS, NR2WT, NR2WU, NR2WV, NR2WW, NR2WX, NR2WY, NR2WZ, NR2XA, NR2XB, NR2XC, NR2XD, NR2XE, NR2XF, NR2XG, NR2XH, NR2XI, NR2XJ, NR2XK, NR2XL, NR2XM, NR2XN, NR2XO, NR2XP, NR2XQ, NR2XR, NR2XS, NR2XT, NR2XU, NR2XV, NR2XW, NR2XX, NR2XY, NR2XZ, NR2YA, NR2YB, NR2YC, NR2YD, NR2YE, NR2YF, NR2YG, NR2YH, NR2YI, NR2YJ, NR2YK, NR2YL, NR2YM, NR2YN, NR2YO, NR2YP, NR2YQ, NR2YR, NR2YS, NR2YT, NR2YU, NR2YV, NR2YW, NR2YX, NR2YY, NR2YZ, NR2ZA, NR2ZB, NR2ZC, NR2ZD, NR2ZE, NR2ZF, NR2ZG, NR2ZH, NR2ZI, NR2ZJ, NR2ZK, NR2ZL, NR2ZM, NR2ZN, NR2ZO, NR2ZP, NR2ZQ, NR2ZR, NR2ZS, NR2ZT, NR2ZU, NR2ZV, NR2ZW, NR2ZX, NR2ZY, NR2ZZ

ข้อบ่งใช้ของ methoxyflurane ได้แก่ การใช้ระงับปวดระดับปานกลางถึงรุนแรงในภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี trauma หรือเกิดความปวดที่เกี่ยวข้อง เช่น ความปวดที่เกิดจาก dislocation, contusions, burns, wound cleaning, foreign body removal, fractures เป็นต้น

Methoxyflurane ในรูปแบบ inhaler มีขนาดบรรจุ 3 mL ต่อขวดโดยให้ผู้ป่วยสูดทางปากอย่างช้าๆ และสามารถใช้งานได้สูงสุดถึง 6 mL หรือ 2 ขวดต่อวัน โดยการใช้ methoxyflurane จำกัดปริมาณที่ 15 mL หรือ 5 ขวดต่อ 1 สัปดาห์ยาในปริมาณ 3 mL หรือ 1 ขวด ออกฤทธิ์ระงับปวดได้รวดเร็วและยาวนาน 30 นาที เมื่อผู้ป่วยทำการสูดอย่างต่อเนื่อง โดยการสูด methoxyflurane ในขวดที่ 2 สามารถยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้นานถึง 1 ชั่วโมง เมื่อทำการสูดอย่างต่อเนื่อง โดยการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของ methoxyflurane inhalation ในการใช้เป็นยาระงับปวดมีดังนี้

การศึกษา STOP study โดย Coffey และคณะ (2014)¹ เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยจำนวน 300 ราย โดยได้ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ methoxyflurane เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาภาวะปวดแบบเฉียบพลันที่มี pain score ตั้งแต่ 4 ถึง 7 ในผู้ที่ได้รับการรักษาในแผนกฉุกเฉินจาก minor trauma การศึกษานี้มี primary endpoint คือการเปลี่ยนแปลงของ pain intensity โดยใช้ VAS (visual analog scale) ในการประเมินความปวดที่เวลา 5, 10, 15 และ 20 นาทีหลังจากสูดยา เปรียบเทียบกับ baseline ผลการศึกษานี้พบว่า methoxyflurane inhalation ให้ฤทธิ์ระงับปวดได้อย่างรวดเร็วโดยออกฤทธิ์ภายในการสูด 6-10 ครั้ง และการใช้ยาสามารถลดระดับความปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาทดสอบ ($p < 0.0001$ for overall treatment effect)

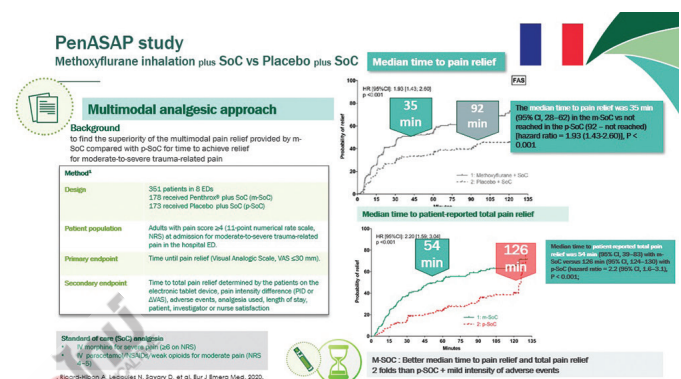
Efficacy data STOP Study: Coffey et al¹



Coffey F et al. Emerg Med J 2014;31:1513-1518.

การศึกษาประสิทธิภาพของ methoxyflurane inhalation เปรียบเทียบกับ IM tramadol ใน prehospital care (2021)² เป็นการศึกษาในรูปแบบ prospective, phased, cluster-randomized cross-over study โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปี ที่มีภาวะ acute pain จาก musculoskeletal trauma ที่มี NRS (numeric rating scale) ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป เมื่อพิจารณาการลดลงของ pain score พบว่า methoxyflurane inhalation สามารถลด pain score ได้มากกว่า IM tramadol ตั้งแต่ 5, 10, 15 ถึง 20 นาทีหลังได้รับยา และกลุ่มที่ได้รับ methoxyflurane มีจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับฤทธิ์แก้ปวดสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ IM tramadol ที่ 0-5 นาที, 0-10 นาที และ 0-15 นาทีอีกด้วย แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ methoxyflurane ในการระงับปวดที่เหนือกว่า IM tramadol รวมถึงมี onset of action ที่เร็วกว่าอีกด้วย

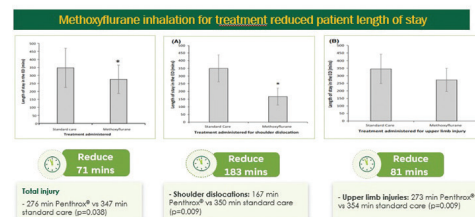
การศึกษา PenASAP study³ ศึกษาการใช้ methoxyflurane ร่วมกับ standard of care (SOC) เปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับ การให้ SOC โดย SOC ได้แก่ IV morphine สำหรับ severe pain (NRS $\geq$ 6) และ IV paracetamol/NSAIDs/weak opioid สำหรับ moderate pain (NRS 4-5) ผลการศึกษาพบว่า median time to pain relief ของกลุ่มที่ได้ methoxyflurane ร่วมกับ SOC อยู่ที่ 35 นาที ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ SOC อยู่ที่ 92 นาที (HR=1.93, 95%CI:1.43-2.60, $p < 0.001$) และเมื่อพิจารณา median time to patient-reported total pain relief ของกลุ่มที่ได้ methoxyflurane ร่วมกับ SOC อยู่ที่ 54 นาที ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ SOC อยู่ที่ 126 นาที (HR=2.2, 95%CI: 1.6-3.1, $p < 0.001$) จะเห็นว่า methoxyflurane ระงับปวดได้รวดเร็วกว่ายาหลอกเมื่อให้การรักษาร่วมกับ SOC



การใช้ methoxyflurane inhalation ยังมีผลในการช่วยลดระยะเวลา (length of stay; LOS) ในการอยู่ในห้องฉุกเฉินของผู้ป่วยจากการศึกษาโดย Young และคณะ (2020)⁴ โดยศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ methoxyflurane inhalation กับ standard care ต่อระยะเวลาในการอยู่ในห้องฉุกเฉินของผู้ป่วยที่มี moderate to severe pain และมี Glasgow coma score เท่ากับ 15 ผลการศึกษาพบว่า methoxyflurane สามารถลด LOS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับ standard care โดย methoxyflurane สามารถลด LOS ในกรณีที่เกิด total injury, shoulder dislocation และ upper limb injuries ได้เท่ากับ 71 นาที, 183 นาที และ 81 นาทีตามลำดับ

Methoxyflurane inhalation vs SOC: Young et al

A prospective, observational, cohort-defined service evaluation to assess the impact of inhaled methoxyflurane on patient length of stay (LOS) in the emergency department compared with standard care.



Young et al. Advances in Therapy 2020;37:2520-2527.

Standard care: Common treatment for emergency pain management includes Local anesthetic, regional block (ultrasound-guided), IV paracetamol, IV opioids (Fentanyl, Morphine), IV ketamine (2 administered with midazolam/propofol), IV propofol, inhaled nitrous oxide, IV midazolam, oral opioids, non-pharmaceutical.

Methoxyflurane in The New Approach to Acute Pain Management: Case-based Sharing

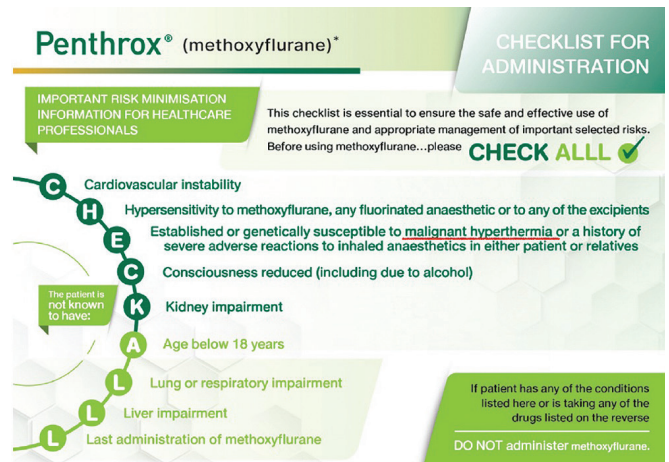
พ.ต. นพ. อีร์วัช สิริรัตน์

อาการสำคัญหรือ chief complaint ที่นำผู้ป่วยมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินได้บ่อยมักเป็นอาการปวดถึงร้อยละ 60-90 ของผู้ที่เข้ามารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินทั้งหมด โดย 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ pain reliever และ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงมีอาการปวดอยู่หลังจาก discharge ออกจากโรงพยาบาล จากแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะปวดตาม Pre-Hospital Emergency Care Council (PHECC) และ European Society for Emergency Medicine (EUSEM) ในผู้ที่มีความปวดระดับ moderate-severe pain จะมีการใช้ multimodal pain control และ non-invasive procedure ในการดูแลผู้ป่วยมากขึ้น เช่น กรณี moderate pain มีการแนะนำ paracetamol 1 g PO และ Ibuprofen 600 mg PO และ/หรือ nitrous oxide & oxygen INH or methoxyflurane 3 mL INH โดย PHECC ซึ่งการพิจารณาเลือกใช้ยาแก้ปวดมีแนวโน้มที่จะพิจารณา invasive procedure หรือยาแก้ปวดชนิดฉีดไว้ลำดับท้ายเนื่องจากจะมีขั้นตอนในการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยมากขึ้น โดย methoxyflurane เป็น general anesthetics หรือนำมาผสมที่มีฤทธิ์แก้ปวดขนาดต่ำ ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้เองโดยทางการสูดเข้าทางปากจึงจัดเป็น non-invasive procedure สำหรับการจัดการกับภาวะปวดได้เป็นอย่างดี

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยชาย อายุ 71 ปี case acute trauma pain จาก motorcycle accident ปวดมากในระดับ severe pain (pain score 10/10) ไม่ให้ความร่วมมือและไม่พอใจการบริการซึ่ง methoxyflurane เป็นยาที่มีประสิทธิภาพลดปวดโดยมี onset ที่เร็วและเป็น non-invasive pain control อย่างไรก็ตามการพิจารณาให้ methoxyflurane ให้มีความปลอดภัยและได้ประสิทธิผลในการระงับปวดสูงสุดควรหลีกเลี่ยงการใช้ methoxyflurane กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะดังต่อไปนี้

- Cardiovascular instability
- Hypersensitivity ต่อ methoxyflurane หรือยาเร่งรับความรู้สึกกลุ่ม fluorinated anesthetic หรือ excipient ในตำรับ
- มีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมหรือความเสี่ยงในการเกิด malignant hyperthermia หรือมีประวัติหรือบุคคลในครอบครัวเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อ inhaled anesthetics
- ระดับความรู้สึกลดลง
- Kidney impairment
- อายุน้อยกว่า 18 ปี (สำหรับการใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปยังอยู่ระหว่างการศึกษา)
- Lung or respiratory impairment
- Liver impairment
- Last administration of methoxyflurane โดยไม่ควรใช้ยาเกินขนาดที่กำหนด โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 2 vial/day และไม่เกิน 5 vial/week

ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีข้อห้ามใช้ (contraindication) แพทย์ได้พิจารณาให้ methoxyflurane inhalation โดยให้ผู้ป่วยสูดยาเองก่อนที่แพทย์จะทำหัตถการต่อไป หลังจากใช้ยาผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงชัดเจนและให้ความร่วมมือในการรักษาดี



กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชาย อายุ 21 ปี ประสบอุบัติเหตุจากมอเตอร์ไซด์ พบ wrist fracture และมี deformity ชัดเจน ผู้ป่วยได้รับ inhaled methoxyflurane ไปก่อนมีการทำ hematoma block ก็พบว่าอาการปวดของผู้ป่วยลดลงและให้ความร่วมมือในการรักษา

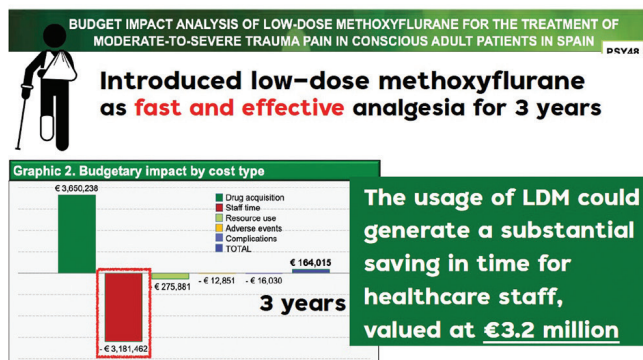
กรณีศึกษาที่ 3 ผู้ป่วยชาย อายุ 54 ปี ประสบอุบัติเหตุรถชนมีอาการเจ็บหน้าอกหายใจไม่อิ่ม พบ seatbelt sign และ O2 sat drop (88%), chest X-ray พบ low lung volume ซึ่งก่อนพิจารณาให้ methoxyflurane เป็นยาระงับปวด พบว่า lung impairment เป็นข้อห้ามใช้ของยาในผู้ป่วยรายนี้ คือ มีอาการหายใจเร็ว ตื้น มี Hyperventilation (กรณี hypoventilation อาจมีปัญหาระงับการขับยาออกทางการหายใจออก) แพทย์จึงพิจารณาให้ methoxyflurane inhalation ผลการใช้พบว่าอาการปวดลดลง ผลจาก chest X-ray พบว่าปอดขยายมากขึ้น

กรณีศึกษาที่ 4 ผู้ป่วยชาย อายุ 23 ปี ประสบอุบัติเหตุจากมอเตอร์ไซด์มีแผลหลายตำแหน่งจำเป็นต้องทำ dressing wound ซึ่งผู้ป่วยจะเจ็บขณะทำหัตถการ แพทย์จึงพิจารณาให้ Methoxyflurane inhalation พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงและให้ความร่วมมือทำให้สามารถทำหัตถการได้ง่ายขึ้น

กรณีศึกษาที่ 5 ผู้ป่วยชาย อายุ 54 ปี พบ open fracture ที่นิ้วจากอุบัติเหตุ แพทย์พิจารณาให้ methoxyflurane inhalation ก่อนให้ local anesthesia เพื่อทำ irrigation และทำการรักษาต่อไปก็พบว่า methoxyflurane inhalation ให้ผลในการระงับปวดที่ดี

ผลการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ low-dose methoxyflurane เปรียบเทียบกับ standard of care analgesics ในผู้ที่มี trauma-related pain ในรูปแบบ systematic review และ meta-analysis⁵ ผลการศึกษาพบว่า low-dose methoxyflurane สามารถลด pain intensity ได้มากกว่าการรักษาด้วย standard of care analgesics อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี overall estimated treatment effect=11.88 (95% CI=9.75-14.00; p<0.0001)

กรณี trauma patient ซึ่งมีภาวะ moderate-to-severe pain มักนำไปสู่ค่าใช้จ่ายทางสุขภาพที่เพิ่มขึ้น⁶ เนื่องจากยาที่ใช้ในการควบคุมอาการปวด, resource use ต่างๆ, การแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น คลื่นไส้อาเจียน, hypoventilation, oxygen desaturation รวมถึงการใช้ naloxone เพื่อแก้ไข opioid overdose, การจัดการกับภาวะแทรกซ้อน เช่น phlebitis, extravasation รวมถึง staff time คือการที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องสูญเสียเวลาในการบริหารยาหรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยส่วนแบ่งทางการตลาดสูงสุดสำหรับยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ moderate pain ได้แก่ diclofenac (IM) ร้อยละ 18.63 ส่วนยาที่ใช้สำหรับ severe pain ได้แก่ morphine (IV) คิดเป็นร้อยละ 21.03 โดยการใช้ low-dose methoxyflurane สามารถลดค่าใช้จ่ายต่างๆ ในเรื่องของ staff time ได้เป็นจำนวนกว่า 3.2 ล้านยูโร ในช่วงเวลา 3 ปีของการศึกษา



แม้ว่า methoxyflurane inhalation จะมี cost-effectiveness ในการแก้ไขอาการปวดแต่ยังไม่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้บางสิทธิ์การรักษายังไม่ครอบคลุมค่าใช้จ่ายดังกล่าว กรณีผู้ป่วย acute trauma pain ในห้องฉุกเฉินเกิดจาก traffic accident ประมาณร้อยละ 70-80 สามารถใช้สิทธิ์ พ.ร.บ.รถยนต์/จักรยานยนต์ ที่ชดเชยค่ารักษาตามจริงสูงสุดจำนวน 30,000 บาท ทำให้ลดปัญหาการเบิกจ่ายและแพทย์พิจารณาสั่งใช้ methoxyflurane ได้ง่ายขึ้น

การนำ methoxyflurane มาใช้เป็นยานำสลบสามารถก่อให้เกิดพิษต่อไตได้จึงมีการยกเลิกการใช้ดังกล่าวในอดีตอย่างไรก็ตามการใช้ methoxyflurane เป็นยาแก้ปวดนั้นจะใช้ในขนาดต่ำ (analgesic dose) คือ 0.3 MAC (minimum alveolar concentration required to produce surgical anesthesia in 50% of healthy patients) หรือ 3 mL ในขณะที่ anesthetic dose ที่อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตอยู่ที่ 1 MAC หรือ 10 mL โดยคาดว่า clinical nephrotoxicity เกิดจากระดับของ serum fluoride >90 mol/L ขณะที่ anesthetic dose อยู่ที่ 40 mol/L

และ analgesic dose เท่ากับ 4.7 mol/L ซึ่งน้อยกว่าระดับที่ทำให้เกิดพิษต่อไตเป็นอย่างมาก อีกทั้งการสูดดมแต่ละครั้งของผู้ป่วยจะได้ปริมาณยาที่ค่อนข้างเจือจาง จนเมื่อผู้ป่วยสูด 6-10 ครั้ง ถึงจะได้รับฤทธิ์แก้ปวด

อาการไม่พึงประสงค์จาก methoxyflurane inhalation ที่อาจพบ ได้แก่ somnolence ซึ่งจะช่วยลดการสูดดม methoxyflurane ของตัวผู้ป่วยเองทำให้ลดการใช้ยาเกินขนาดได้ อีกทั้งภาวะดังกล่าวอาจแสดงให้เห็นว่าความปวดของผู้ป่วยลดลงจึงเกิดการผ่อนคลายอีกด้วย อย่างไรก็ตาม methoxyflurane ไม่เกิดการเสพติดและไม่มีความเป็นพิษต่อดับ รวมถึงไม่ส่งผลให้เกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญจากการศึกษาโดย Qizilbash และคณะ (2023)⁷

Pharmacological management of acute pain symptoms – adults

Pharmacological pain management based on pain score		
Mild pain – NRS 1–3/VAS 1–30–30	Moderate pain – NRS 4–6/VAS 4–60–60	Severe pain – NRS 7–10/VAS 7–10/0–100
Paracetamol PO 1 g Paracetamol SL 2 × 0.5 g OR Ibuprofen PO 400 mg Naproxen PO 500 mg Diclofenac PO 50 mg Celecoxib PO 200 mg²	Inhaled therapy (as other analgesia is established) Nitrous oxide/oxygen 50/50 Methoxyflurane 100/1 × 3 mL vial (max daily dose 2 × 3 mL vials) (max daily dose 2 × 3 mL vials) AND Paracetamol PO 1 g Paracetamol SL 2 × 0.5 g Paracetamol IV 1 g AND Ibuprofen PO 400 mg Naproxen PO 500 mg Diclofenac PO 50 mg Ibuprofen IV 400–800 mg (max daily dose 3,200 mg) Diclofenac IV 75 mg (max daily dose 150 mg) Ketorolac IV 0.25 mg/kg to max 10 mg² Celecoxib PO 200 mg² AND Morphine 3–10 mg/kg PO as a single dose OR 1 g slow IV infusion (max daily dose 2 g) AND Codine phosphate PO 30–60 mg Tramadol PO 50 mg	Inhaled therapy (as other analgesia is established) Nitrous oxide/oxygen 50/50 Methoxyflurane 100/1 × 3 mL vial (max daily dose 2 × 3 mL vials) 1st line treatment Morphine IV 2–3 mg (titrate at not <2 min intervals at 0.1 mg/kg IV) Fentanyl IV 0.05 mg Fentanyl (N 50–100 µg (separate dose <10 minutes) Fentanyl 100 µg (only for use in patients with opioid tolerance) Sufentanil IV 1.5–2.5 µg/kg (via PCA) Sufentanil (N 0.5 µg/kg (option for subsequent dose × 2 at 10 and 20 min of 0.15 µg/kg as required) Sufentanil SL 15 µg (subsequent doses not to be administered <20 min after previous) 2nd line treatment Paracetamol IV 1 g AND Codine phosphate PO 30–60 mg Tramadol PO 50 mg Oxycodone PO 10 mg 3rd line treatment Ketamine IV 0.1 mg/kg (repeat dose × 1 after >10 min) Ketamine IM 0.7 mg/kg initial dose (subsequent dosing 0.3–0.5 mg/kg not <15 min) Ketamine IM 0.5–1 mg/kg (repeat dose × 1)

The European Society for Emergency Medicine (EUSEM) Guideline 2020.

ในส่วน occupational exposure ปริมาณของ methoxyflurane ในสิ่งแวดล้อมที่อาจส่งผลต่อบุคลากรทางการแพทย์ที่ปฏิบัติงานบริเวณที่ผู้ป่วยใช้ยา โดย 8-hour maximum exposure limit (MEL) ของ methoxyflurane คือ 15 ppm และผู้ที่สูดดม methoxyflurane inhalation หากไม่มี activated charcoal ในอุปกรณ์สูดดมปริมาณยาที่จะถูกปล่อยออกมาจะอยู่ที่ 1.5 ppm สำหรับอุปกรณ์ที่มี activated charcoal จะช่วยดูดซับตัวยาที่จะปนเปื้อนออกสู่สิ่งแวดล้อมเมื่อผู้ป่วยหายใจด้วยยา methoxyflurane ออกมาโดยมีปริมาณเท่ากับ 0.38 ppm (0.05–2.88 ppm) ทำให้ช่วยลดการฟุ้งกระจายของยาออกสู่ผู้ปฏิบัติงานรอบข้าง

โดยสรุป methoxyflurane inhalation มีประสิทธิภาพในการระงับปวด มีความปลอดภัยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการจัดการกับผู้ป่วยที่มีภาวะ acute pain โดย EUSEM guideline ได้แนะนำการใช้ methoxyflurane ในรูปแบบ multimodal analgesic ร่วมกับยาแก้ปวดชนิดอื่นๆ เพื่อใช้แก้ไขภาวะ moderate-to-severe pain อุปกรณ์ในการสูดดม methoxyflurane มีการออกแบบมาเพื่อให้สะดวกและมีความปลอดภัยต่อทั้งผู้ใช้และผู้ปฏิบัติงานรอบข้างอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Coffey F, Wright J, Hartshorn S, et al. STOP! a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. Emerg Med J. 2014;31(8):613–618.
- Lim KJ, Koh ZX, Ng YY, et al. Comparison of inhalational methoxyflurane (Pentrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. Singapore Med J. 2021;62(6):281–286.
- Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, et al. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study). Eur J Emerg Med. 2020;27(6):414–421.
- Young L, Bailey GP, McKinlay JAC. Service Evaluation of Methoxyflurane Versus Standard Care for Overall Management of Patients with Pain Due to Injury. Adv Ther. 2020;37(5):2520–2527.
- Fabbri A, Borobia AM, Ricard-Hibon A, et al. Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. J Pain Res. 2021;14:93–105.
- Gonzalez-Dominguez A, Ivanova-Markova Y, Hidalgo-Vega A, et al. Budget impact analysis of low-dose methoxyflurane for the treatment of moderate-to-severe trauma pain in conscious adult patients in Spain. Value in Health. 21:S444.
- Qizilbash N, Kataria H, Jarman H, et al. Real world safety of methoxyflurane analgesia in the emergency setting: a comparative hybrid prospective-retrospective post-authorisation safety study. BMC Emerg Med. 2023;23(1):100.