

การป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจาก epidural morphine ด้วย nalbuphine 10 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

วิมลรัตน์ กฤษณะประกกรกิจ, กนกภัทร วุฒิพงษ์

ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Prevention of Epidural Morphine-induced Pruritus and Nausea-Vomiting by Intramuscular Nalbuphine 10 mg. in Caesarean Section Patients.

Wimonrat Krisanaprakornkit, Ganaphat Vuthiphong

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

หลักการและเหตุผล: อาการคันและคลื่นไส้อาเจียนเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยตามหลังการใช้ epidural morphine เพื่อระงับปวดซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สะดวกสบายหลังผ่าตัด

วัตถุประสงค์: เพื่อทดสอบสมมติฐานที่ว่า nalbuphine สามารถป้องกันอาการดังกล่าวได้หรือไม่

รูปแบบการศึกษา: Randomized controlled trial

สถานที่ทำการศึกษา: มหาวิทยาลัยขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์

กลุ่มตัวอย่าง: ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ที่ รพ.ศรีนครินทร์ จำนวน 64 คน มีสภาพร่างกายตาม ASA physical status class 1 หรือ 2 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม

การรักษา: ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทำ epidural block ด้วย 2% lidocaine with adrenaline 1:200,000 18-20 ml. ร่วมกับ morphine 5 มก. หลังเด็กคลอดผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n=32) ได้รับการฉีด normal saline (NSS) 1 ml. เข้ากล้ามเนื้อ กลุ่มที่ 2 (n=32) ได้รับการฉีด nalbuphine (NB) 10 mg. เข้ากล้ามเนื้อ

การวัดผล: สังเกตอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนตลอดจนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจาก epidural morphine เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับคือ ระดับ 0 ไม่มีอาการ ระดับ 1 มีอาการแต่ไม่รุนแรง ระดับ 2 มีอาการรุนแรงและต้องการการรักษา

ผลการวิจัย: พบว่าอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบการกดการหายใจ

สรุป: การให้ nalbuphine 10 mg. เข้ากล้ามเนื้อไม่สามารถป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจาก epidural morphine ได้

Background: The common side effects of epidural morphine are pruritus and nausea-vomiting that gave the patients discomfort.

Objective: To test the hypothesis that nalbuphine can prevent epidural morphine-induced pruritus and nausea-vomiting.

Design: Randomized controlled trial.

Setting: Srinagarind hospital, Khon Kaen University.

Subjects: Sixty-four caesarean patients (ASA 1-2) were randomly assigned into 2 groups.

Intervention: Epidural anesthesia with 2% lidocaine with adrenaline 1:200,000 18-20 ml. plus morphine 5 mg. was performed in every patient. After delivery of the babies patients in group1 (n=32) received NSS 1 ml. and patients in group 2 (n=32) received nalbuphine 10 mg. intramuscularly.

Measurements: Side effects of epidural morphine were observed for a 24 hour period.

Results: The incidence of pruritus and nausea-vomiting were not different significantly between the two groups. No respiratory depression occurred.

Conclusion: We concluded that nalbuphine 10 mg. given by intramuscular injection could not prevent epidural morphine-induced pruritus and nausea-vomiting.

Key words: Epidural morphine, Side effects, Prevention, Nalbuphine.

บทนำ

การระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดทางหน้าด้วย epidural morphine เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับว่าให้ผลดีกว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ ทั้งในแง่ของ pain score และระยะเวลาที่ระงับปวด^{1,2,3} ความสามารถในการลุกจากเตียงได้เร็วกว่า⁴ โดยที่ไม่มีผลเสียต่อทารกเมื่อให้ร่วมกับยาชาเฉพาะที่ในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง⁵

ผลข้างเคียงของ epidural morphine ที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการคัน ซึ่งมีระดับเล็กน้อยถึงปานกลางเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ปัสสาวะคั่ง ส่วนผลข้างเคียงที่มีอันตรายสูงคือ respiratory depression นั้น ไม่มีรายงานว่าเกิดขึ้นจากการใช้ morphine ในขนาด 2-8 มก. เพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคลอด⁶

อาการคันและคลื่นไส้อาเจียนเกิดจากการเคลื่อนที่ของยาใน cerebrospinal fluid ขึ้นสู่ระดับบนและทำปฏิกิริยากับ opioid receptors ในสมอง⁶ ผลข้างเคียงนี้สามารถรักษาได้ด้วย opioid antagonist เช่น naloxone ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ⁷ หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ¹¹ หรือการให้รับประทาน naltrexone⁸ ซึ่งการให้ opioid antagonist อาจมีผลลดการระงับปวดจาก epidural morphine⁹⁻¹¹ ทำให้มีการนำ opioid agonist/antagonist เช่น nalbuphine มาใช้ ซึ่งก็พบว่าได้ผลดีในการป้องกัน¹² และรักษาอาการคัน¹³ สามารถรักษาอาการคัน^{13,14} โดยที่ไม่มีผลลดฤทธิ์การระงับปวดเมื่อเปรียบเทียบกับ naloxone^{14,15} การให้ nalbuphine เพื่อป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนนั้นมีทั้งรายงานที่พบได้ผล¹⁶ และไม่ได้ผล¹⁷ การศึกษาที่พบว่าได้ผลดีนั้นเป็นการให้โดยหลอดเลือดดำ และยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการป้องกันอาการดังกล่าวโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ คณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลของ nalbuphine ที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในการป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมเกี่ยวกับการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยใช้รูปแบบการวิจัยชนิด single blinded randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มีสภาพร่างกายอยู่ใน ASA classification 1 หรือ 2 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำอธิบายและยินยอมให้ทำการศึกษาโดยมี exclusion criteria คือ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำ epidural block และผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดจาก fetal distress

หลังจาก monitor ผู้ป่วยด้วย noninvasive blood pres-

sure, electrocardiogram และ pulse oximeter แล้วผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ preload ด้วย balanced-salt solution 500-1000 ml. ก่อนการทำ epidural block ด้วย Tuohy needle เบอร์ 16 หรือ 18 ที่ช่อง L 2-3 โดยใช้ 2% lidocaine with adrenaline 1:200,000 18-20 ml. ร่วมกับ morphine 5 mg. (0.5 ml) หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนหงาย ทำ left uterine displacement ให้ดมออกซิเจน 6 ลิตรต่อนาทีทาง oxygen mask with bag ทดสอบระดับการซาทุก 5 นาทีจนได้ระดับการซาสูงสุด สังเกตอาการทั่วไปของผู้ป่วย บันทึกค่าความดันโลหิต ซีพจอร์ และระดับความอิ่มตัวของออกซิเจน ทุก 5 นาที ถ้าพบมีความดัน systolic ต่ำกว่า 100 mmHg. จะรักษาด้วย ephedrine 6-12 mg. IV ร่วมกับการเพิ่มอัตราเร็วของสารน้ำทางหลอดเลือดดำ เมื่อเริ่มผ่าตัดผู้ป่วยที่มี inadequate analgesia จะได้รับยาเสริมเป็น ketamine 25 mg. IV บันทึกผลแทรกซ้อนระหว่างผ่าตัด ถ้ามี หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 ได้รับ normal saline 1 ml. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหลังเด็กคลอด (NSS)

กลุ่มที่ 2 ได้รับ nalbuphine 10 mg. (1 ml.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหลังเด็กคลอด (NB)

เมื่อเสร็จผ่าตัด จะนำผู้ป่วยเข้าห้องพักฟื้นเพื่อสังเกตอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง จึงจะส่งผู้ป่วยกลับบ้านหรือผู้ป่วยหลังคลอด และสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีอาการคันมากจะได้รับการรักษาด้วย chlorpheniramine 10 mg. IV หากมีคลื่นไส้อาเจียนมากจะได้รับการฉีด metoclopramide 10 mg. IV ถ้าไม่ดีขึ้นให้รายงานวิสัญญีแพทย์ ผู้วิจัยประเมินอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นโดยสอบถามจากผู้ป่วย โดยแบ่งระดับความรุนแรงของอาการดังกล่าวเป็น 3 ระดับ ดังนี้ ระดับ 0 คือไม่มีอาการเลย ระดับ 1 คือมีอาการแต่ไม่รุนแรงและไม่ต้องการการรักษาด้วยยา ระดับ 2 คือมีอาการรุนแรงและต้องการการรักษาด้วยยา บันทึกระยะเวลาตั้งแต่เสร็จผ่าตัดจนถึงต้องการยาแก้ปวดครั้งแรก และผลแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจพบได้นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Chi-square และ Fisher's exact test โดยถือัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 64 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ normal saline (NSS) 32 ราย และกลุ่มที่ได้รับ nalbuphine (NB) 32 ราย ทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันในเรื่องอายุ น้ำหนักตัว ระดับการศึกษา การได้รับยาเสริม ตลอดจนผลแทรกซ้อนระหว่างผ่าตัดซึ่งได้แก่ความดันโลหิตต่ำและคลื่นไส้อาเจียน (ตารางที่ 1) โดยผู้ป่วยที่มีคลื่นไส้อาเจียนมักพบร่วมกับการมีความดันโลหิตต่ำและส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอายุ น้ำหนัก ระดับการชาสูงสุด การได้รับยาเสริมและผลแทรกซ้อนระหว่างผ่าตัด

	NSS (n=82)	NB (n=82)
อายุ (ปี)	28.90 ± 4.71	28.81 ± 5.57
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	65.19 ± 8.01	65.75 ± 10.17
ระดับการชาสูงสุด		
T2	5	1
T4	12	12
T6	12	19
T8	3	0
การได้รับยาเสริม	9 (28.1%)	11 (34.0%)
ความดันโลหิตต่ำ	6 (18.8%)	10 (31.3%)
คลื่นไส้อาเจียน	4 (12.5%)	4 (12.5%)
อาการคัน	17 (43.1%)	10 (31.3%)

แก้ไขให้ความดันโลหิตกลับมาเป็นปกติ มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย ในกลุ่ม NSS ที่ต้องให้การรักษาด้วยการฉีด metoclopramide ทางหลอดเลือดดำ

ผลข้างเคียงที่ต้องการศึกษาคืออาการคันและคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2,3) ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการมากทุกรายมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาที่กำหนดไว้ในแผนการรักษา ไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องใช้ naloxone และไม่พบการกดการหายใจในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลาปลอดจากความเจ็บปวดนานกว่า 24 ชั่วโมงขึ้นไป (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

Epidural morphine เป็นวิธีการระงับปวดหลังผ่าตัด คลอดทางหน้าท้องที่มีประสิทธิภาพดี ช่วยให้ผู้ป่วยลุกจากเตียงได้เร็วขึ้น แต่มีผลข้างเคียงคืออาการคัน ซึ่งอุบัติการณ์แตกต่างกันในแต่ละรายงานตั้งแต่ 58%³ จนถึง 0-100%⁶ อาการคันส่วนใหญ่เป็นเล็กน้อยถึงปานกลางและมักไม่ต้องการการรักษา มีเพียง 1-6% เท่านั้นที่ต้องการรักษาด้วยยา^{6,18} ยาที่ได้ผลได้แก่ antihistamine และ opioid antagonist ส่วนอาการคลื่นไส้อาเจียนพบได้ 30-60%^{6,14} จากการศึกษาของ Cohen และคณะ¹⁸ พบว่าการคลื่นไส้อาเจียนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยลุกเดินได้ช้าแม้ว่าจะไม่รู้สึกรบกวนซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของลำไส้หลังผ่าตัด ผลข้างเคียง

เหล่านี้สามารถรักษาได้ด้วย naloxone ซึ่งอาจมีผลทำให้การระงับปวดจาก epidural morphine ลดลง^{8,10,11} นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า naloxone ทำให้มีความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะตลอดจนเกิด pulmonary edema ได้แม้ว่าจะให้ตามหลัง opioid หรือไม่ก็ตาม^{19,20} ทำให้มีความพยายามนำยาอื่นมาใช้เพื่อลดอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงดังกล่าว ได้แก่ การให้ opioid agonist-antagonist การให้ droperidol ทางหลอดเลือดดำ¹⁸ การให้ transdermal scopolamine²¹ การทำ acupressure ที่จุด P-6²² เป็นต้น

Nalbuphine เป็น opioid receptor agonist-antagonist โดยออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ kappa receptor และออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ mu receptor มีหลายรายงานพบว่า เมื่อให้ nalbuphine ทางหลอดเลือดดำ สามารถรักษาอาการข้างเคียงที่เกิดจาก epidural morphine ได้¹⁴⁻¹⁶ ส่วนผลที่ได้ใช้ป้องกันนั้นจากการศึกษาของ Kendrick และคณะ¹⁶ พบว่าการให้ nalbuphine หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในขนาด 2.5 mg/hr. นั้นได้ผลดี แต่จากการศึกษาของ Morgan และคณะ¹⁷ ซึ่งให้ nalbuphine ทางหลอดเลือดดำแบบ bolus 3 doses ห่างกัน 6 ชั่วโมงพบว่าไม่ได้ผล¹⁷ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าการให้ยาแบบนี้ทำให้มีปริมาณยาใน CNS น้อยเกินไปจึงไม่สามารถป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าวได้

ในการศึกษาครั้งนี้เลือกให้ nalbuphine ทางกล้ามเนื้อ เนื่องจากเป็นการรักษาที่ทำได้ง่าย ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายเมื่อเทียบกับการให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 2 อาการคันหลังได้รับ epidural morphine

ระดับความรุนแรง	NSS n=32	NB n=32	p-value
0	15 (46.9%)	22 (68.8%)	NS
1	13 (40.6%)	6 (18.8%)	NS
2	4 (12.5%)	4 (12.5%)	NS

ตารางที่ 3 อาการคลื่นไส้อาเจียนหลังได้รับ epidural morphine

ระดับความรุนแรง	NSS n=32	NB n=32	p-value
0	19 (59.4%)	23 (71.9%)	NS
1	9 (28.1%)	8 (25.0%)	NS
2	4 (12.5%)	1 (3.1%)	NS

ตารางที่ 4 ระยะเวลาปลอดจากความเจ็บปวด (duration of analgesia)

เวลา	NSS n=32	NB n=32	p-value
< 18 ชั่วโมง	2 (6.25%)	5 (15.62%)	NS
18-24 ชั่วโมง	7 (21.87%)	4 (12.5%)	NS
> 24 ชั่วโมง	23 (71.87%)	23 (71.87%)	NS
เฉลี่ย (ชั่วโมง)	> 24	> 24	NS

เนื่อง และจากการศึกษาที่พบว่าอาการคันและคลื่นไส้ อาเจียนที่พบตามหลัง epidural morphine นั้นมักพบหลัง จากฉีด 3-6 ชั่วโมงเป็นต้นไป²³ ดังนั้นการใช้ nalbuphine ทาง กล้ามเนื้อจึงน่าจะมีระดับของยาในร่างกายเพียงพอที่จะ ป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าวได้มากกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำแบบ bolus ผลการศึกษาพบว่า การให้ nalbuphine 10 mg. (0.1-0.2 mg/kg) ทางกล้ามเนื้อไม่สามารถลดอุบัติการ ของการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจาก epidural morphine ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ที่ 24 ชั่วโมงหลัง ฉีด nalbuphine ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะอาการดังกล่าว เกิดจากการที่ morphine ซึมเข้าไปในน้ำไขสันหลังแล้ว เคลื่อนขึ้นสู่ระดับบนาน ไปทำปฏิกิริยากับ opioid receptor ใน สมอง การที่ nalbuphine ที่ให้ทางกล้ามเนื้อไม่สามารถ

ป้องกันอาการเหล่านั้นได้ อาจเป็นเพราะปริมาณ nalbuphine ในสมองไม่สูงเพียงพอที่จะออกฤทธิ์ antagonize ที่ mu receptor ได้เช่นเดียวกับการให้ทางหลอดเลือดดำแบบ bolus เนื่องจาก pharmacokinetic ของ nalbuphine ที่ไม่แตกต่างกัน จากการศึกษานี้ของ Lo และคณะ²⁴ พบว่าการให้ nalbuphine ทาง parenteral จะมี mean maximum plasma concentration (Cmax) เกิดขึ้นภายใน 30-40 นาทีหลังจากฉีดและมี elimination half-life อยู่ระหว่าง 2.2-2.6 ชั่วโมงโดยไม่ขึ้นกับ route ที่ ให้ เมื่อเปรียบเทียบกับ pharmacokinetic ของ epidural morphine ที่พบว่า maximal CSF concentration เกิดภายใน 60-90 นาทีหลังฉีดและมี elimination half-life 1.2-6.0 ชั่วโมง²⁵ ซึ่ง การให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องน่าจะทำให้ มีระดับยาในสมองที่สูงเพียงพอมากกว่าจึงทำให้พบว่าใช้

ป้องกันอาการคันได้ผล¹⁶ และเนื่องจากในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลที่ 6 ชั่วโมงแรกหลังฉีด nalbuphine ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ได้ว่า nalbuphine สามารถป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นภายใน 6 ชั่วโมงแรกได้หรือไม่

จากการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของการคัน 53% ในกลุ่ม NSS และ 30% ในกลุ่ม NB ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาที่แล้วมา แต่พบอุบัติการณ์ของการคันที่รุนแรงและต้องการยารักษามากกว่าการศึกษาของคนอื่น (12.5% ทั้งสองกลุ่ม) ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะ morphine ที่ใช้ไม่ได้ preservative-free เนื่องจากมีรายงานว่าการคันมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับ preservative ที่ใส่ใน morphine ด้วย²⁶ ส่วนอุบัติการณ์ของการคลื่นไส้อาเจียนที่พบไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น

สรุป

ได้ทำการศึกษาให้ nalbuphine 10 mg. เข้ากล้ามเนื้อเพื่อป้องกันอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากการใช้ epidural morphine เพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องพบว่าไม่สามารถป้องกันได้เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลที่ 24 ชั่วโมงหลังฉีด nalbuphine ซึ่งอาจเนื่องจากระดับยาในร่างกายไม่เพียงพอที่จะป้องกันอาการดังกล่าวได้ตลอด 24 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามอาการคันและคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและการรักษาด้วย antihistamine และ metoclopramide ก็ได้ผลเพียงพอ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณ ผศ.พญ.ดีนา อารยะสังพงษ์ ที่ได้ให้คำแนะนำในการทำการศึกษานี้ ขอขอบคุณแพทย์ใช้ทุนวิสัญญีวิทยา วิสัญญีพยาบาล พยาบาลห้องคลอด และเจ้าหน้าที่พยาบาลตึกผู้ป่วยหลังคลอดทุกท่านที่ได้ช่วยทำให้การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยดี และขอขอบคุณคุณสมรัตน์ หมูบ้านม่วง ที่ได้ช่วยพิมพ์ต้นฉบับให้เรียบร้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Carmichael FJ, Rolbin SH, Hew EM. Epidural morphine for analgesia after caesareansection. Can Anaesth Soc 1982; 29: 359-63.
2. Youngstrom PC, Cowan RI, Sutheimer C, Eastwood DW, Yu JC. Pain relief and plasma concentrations from epidural and intramuscular morphine in post-cesarean patients. Anesthesiology 1982; 57: 404-9.
3. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidu-

- ral morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. Can J Anaesth 1990; 37: 636-40.
4. Cohen SE, Woods WA. The role of epidural morphine in the postceasarean patient: efficacy and effects on bonding. Anesthesiology 1983; 58: 500-4.
5. จรูญ ไชยโรจน์. การระงับปวดหลังผ่าตัดคลอดบุตรโดย epidural morphine. วิสัญญีสาร 2525; 9: 44-52.
6. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. Can J Anesth 1995; 42: 891-903.
7. Korbon GA, James DJ, Verlander M, et al. Intramuscular naloxone reverses the side effects of epidural morphine while preseving analgesia. Reg Anesth 1985; 10: 16-20.
8. Gowan JD, Hurtig JB, Fraser RA, Torbicki E, Kitts J. Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine : effects on incidence of postoperative side-effects and quality of analgesia. Can J Anaesth 1988; 35: 143-8.
9. Abboud TK, Afrasiabi A, Davidson J, Zhu J, Reyes A, Khoo N, et al. Prophylactic oral naltrexone with epidural morphine : effect on adverse reactions and ventilatory response to carbon dioxide. Anesthesiology 1990; 72: 233-7.
10. Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjostrand U, et al. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. Anesthesiology 1986; 64: 194-201.
11. Thind GS, Well JC, Wilkes RG. The effects of continuous naloxone on epidural morphine analgesia. Anaesthesia 1986; 41: 582-5.
12. Baxter AD, Samsom B, Penning J, Boran R, Dube LM. Prevention of epidural morphine- induced respiratory depression with intravenous nalbuphine infusion in post-thoracotomy patients. Can J Anaesth 1989; 36: 503-9.
13. Penning JP, Samson B, Baxter AD. Reversal of epidural morphine-induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. Can J Anaesth 1988; 35: 599-64.
14. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. Anesth 1992; 75: 747-52.
15. Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, Stanley TH, East KA, Vreeswijk HV, et al. Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression : nalbuphine versus nalox-

- one. *Anesth Analg* 1987; 66: 1109-14.
16. Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, Birch RFH, DiFazio C. Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 1996; 82: 641-7.
 17. Morgan PJ, Mehta S, Kapala DM. Nalbuphine pretreatment in cesarean section patients receiving epidural morphine. *Reg Anesth* 1991; 16: 84-88.
 18. Horta ML, Horta BL. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. *Reg Anesth* 1993; 18: 118-120.
 19. Azar I, Turndorf H. Severe hypertension and multiple atrial premature contractions following naloxone administration. *Anesth Analg* 1979; 58: 524-5.
 20. Prough DS, Roy R, Bumgarner J, Shannon G. Acute pulmonary edema in healthy teenagers following conservative doses of intravenous naloxone. *Anesthesiology* 1984; 60: 485-6.
 21. Kotelko DM, Rottman RL, Wright WC, Stone JJ, Yamashiro AY, Rosenblatt RM. Transdermal scopolamine decreases nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology* 1989; 71: 675-8.
 22. Ho CM, Hseu SS, Tsai SK, Lee TY. Effects of P-6 acupressure on prevention of nausea and vomiting after epidural morphine for post-cesarean section pain relief. *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 372-5.
 23. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH. Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth Analg* 1982; 61: 490-5.
 24. Lo MW, Lee FH, Schary WL, Whitney CC Jr. The pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and subcutaneous nalbuphine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 297-301.
 25. Sjostrom S, Hartvig P, Persson MP, Tamsen A. Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-88.
 26. Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeldt B, Anderson M, Anderson S. Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anesthesiol Scand* 1982; 25: 111-4.

SMJ