

การศึกษาโดยใช้ส้อมตัวอย่างแบบแฟคตอเรียลในการใช้ยาอีโรริกอกซิบร่วมกับยาฟลาโวนอยด์เพื่อลดปริมาณการใช้
ยามอร์ฟินในระยะหลังผ่าตัดต่อมลูกหมากโดยวิธีส่องกล้อง

นางศิริลักษณ์ สุขสมปอง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-17-4745-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

481922

ETORICOXIB WITH FLAVOXATE FOR REDUCING MORPHINE REQUIREMENT AFTER
TRANSURETHRAL PROSTATECTOMY: A FACTORIAL
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL



MRS.SIRILAK SUKSOMPONG

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 2005

ISBN 974-17-4745-4

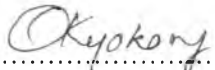
Copyright of Chulalongkorn University

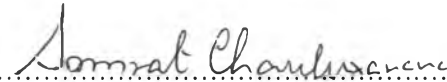
Thesis Title Etoricoxib with Flavoxate for Reducing Morphine Requirement
after Transurethral Prostatectomy: A Factorial Randomized
Controlled Trial.
By Sirilak Suksompong, MD
Field of study Health Development
Thesis Advisor Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., M.Sc.
Thesis Co-advisor Professor Shusee Visalyaputra, M.D., M.Sc.

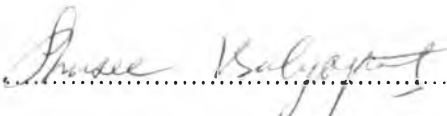
Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree

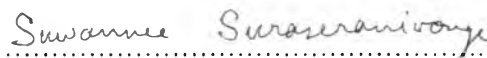
 Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

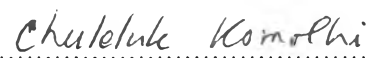
THESIS COMMITTEE

 Chairman
(Associate Professor Oranuch KyoKong, M.D., M.Sc.)

 Thesis Advisor
(Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., M.Sc.)

 Thesis Co-advisor
(Professor Shusee Visalyaputra, M.D., M.Sc.)

 Member
(Professor Suwannee Suraseranivongse, M.D., M.Sc.)

 Member
(Chulaluk Komoltri, DrPH)

ศิริลักษณ์ สุขสมปอง: การศึกษาโดยใช้สุ่มตัวอย่างแบบแฟกตอเรียลในการใช้ยาอีโรริคอกซิบร่วมกับ ยาฟลาโวเสดเพื่อลดปริมาณการใช้ยามอร์ฟินในระยะหลังผ่าตัดต่อมลูกหมากโดยวิธีส่องกล้อง.

(ETORICOXIB WITH FLAVOXATE FOR REDUCING MORPHINE REQUIREMENT AFTER TRANSURETHRAL PROSTATECTOMY: A FACTORIAL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.)

อ. ที่ปรึกษา : รศ.นพ.สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์ M.D., MSc., อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ.พญ.ชูศรี พิศลยบุตร M.D., MSc., 62 หน้า. ISBN 974-17-4745-4

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอีโรริคอกซิบ ยาฟลาโวเสด และการใช้ยาทั้ง 2 ร่วมกันเพื่อลดปริมาณการใช้ยามอร์ฟินในระยะหลังผ่าตัดต่อมลูกหมากโดยวิธีส่องกล้อง

รูปแบบการศึกษา: โดยใช้สุ่มตัวอย่างแบบแฟกตอเรียล ปกปิดอาสาสมัครและผู้ประเมิน

สถานที่ทำการวิจัย: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 96 คนที่ให้อำนาจยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการสุ่มเป็น 4 กลุ่มเพื่อทำการศึกษา โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยาอีโรริคอกซิบ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ได้รับยาฟลาโวเสด ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 ได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ในระยะ 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยามอร์ฟินบริหารทางหลอดเลือดดำ โดยวิธีที่ผู้ป่วยควบคุมด้วยตนเองเป็นยาบรรเทาอาการปวดหลังผ่าตัด การศึกษาครั้งนี้บันทึกปริมาณยามอร์ฟิน คะแนนความเจ็บปวดปวด และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด

ผลการศึกษา: ปริมาณการใช้ยามอร์ฟินในระยะ 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดของผู้ป่วยกลุ่ม 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับ 16.1 ± 9.3 , 6.0 ± 7.4 , 7.46 ± 5.7 และ 6.9 ± 6.5 มก ตามลำดับ ($p < 0.001$) โดย กลุ่ม 1 มีปริมาณการใช้ยามอร์ฟินมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาโดยวิธีแฟกตอเรียลพบว่ายาอีโรริคอกซิบ และยาฟลาโวเสดมีผลลดปริมาณการใช้ยามอร์ฟินในระยะหลังผ่าตัด แต่มีเพียงผลของยาอีโรริคอกซิบเท่านั้นที่ลดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มมีค่าคะแนนความเจ็บปวดไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การรับประทานยาอีโรริคอกซิบครั้งเดียว หรือ ยาฟลาโวเสด ก่อนการผ่าตัดสามารถลดปริมาณการใช้ยามอร์ฟินในระยะ 24 ชั่วโมงได้เท่ากับการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันในการหลังผ่าตัดต่อมลูกหมากโดยวิธีส่องกล้อง

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ
ปีการศึกษา 2548

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4775005330 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: TRANSURETHRAL PROSTATECTOMY / COX-2 INHIBITOR / FACTORIAL DESIGN

SIRILAK SUKSOMPONG : ETORICOXIB WITH FLAVOXATE FOR REDUCING MORPHINE REQUIREMENT AFTER TRANSURETHRALPROSTATECTOMY : A FACTORIAL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D., M.SC., THESIS COADVISOR : PROF. SHUSEE VISALYAPUTRA, M.D., M.SC, 62 pp. ISBN 974-17-4745-4.

Objective: To compare the efficacy of etoricoxib, flavoxate or both with a placebo for reducing morphine requirement during the first 24 hours after transurethral prostatectomy (TURP).

Design: A factorial randomized double-blinded controlled trial.

Setting: Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University.

Methods: Ninety-six patients were included in this study. They were randomly allocated into 4 groups. Group 1 received placebo, Group 2 received etoricoxib, Group 3 received flavoxate, and Group 4 received both etoricoxib and flavoxate. During the first 24 hours postoperative period, all patients received intravenous morphine by means of patient controlled analgesia (PCA). The total amount of morphine requirement, pain assessment by numeric rating scale (NRS), and adverse effects were recorded for 24 hours.

Results: The mean 24-hour morphine usages were 16.1 ± 9.3 , 6.0 ± 7.4 , 7.46 ± 5.7 and 6.9 ± 6.5 mg in group 1, 2, 3, and 4 respectively which there was statistically significant different only between group 1 and the others ($p < 0.001$). By using factorial design, patients who received etoricoxib or flavoxate required less morphine in 24 hours than those who didn't receive the treatment. But only patients in the etoricoxib group showed a statistically significant difference. There was no statistically significance in pain intensity among the 4 treatment groups at any time that the NRS was records.

Conclusion: A single dose of etoricoxib or flavoxate administered preoperatively is as effective as the combination of both drugs in postoperative morphine usage after TURP.

Field of study Health Development

Student's signature.....

Academic year 2005

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

Sirilak Suksompong

Somrat Charuluxananan

Shusee Visalyaputra

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank Assoc. Prof. Thitima Nuttakul who encouraged me to attend this interesting course. I would also like to acknowledge to the following persons who made this study possible Prof. Ungkab Prakanrattana and Prof. Shusee Visalyaputra who helped me to achieve my financial support from the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Assoc. Prof. Somrat Charuluxananan, my advisor, Prof. Shusee Visalyaputra and Dr. Chulalux Komoltri my co-advisor for the helpful advice and comments during the period of conducting this thesis. My appreciation also goes to all the patients who participated in this study and to all the hard-working nurses who took good care of the patients. This study was partially financially supported by the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University.

This thesis would not be possible without strong support from my family and my mother who really takes good care of my family. Last but not least, I would like to thank my son for helping me in preparing this thesis.

CONTENTS

	PAGE	
ABSTRACT (THAI)	iv	
ABSTRACT (ENGLISH)	v	
ACKNOWLEDGEMENTS	vi	
CONTENTS	vii	
LIST OF FIGURES	X	
LIST OF TABLES.....	XI	
CHAPTER		
I INTRODUCTION		
Rational and background	1	
II LITERATURE REVIEW.....		4
III RESEARCH METHODOLOGY		
3.1 Research questions	9	
3.1.1 Primary research question	9	
3.1.2 Secondary research question.....	9	
3.2 Research objective	9	
3.2.1 Primary objective	9	
3.2.2 Secondary objective	10	
3.3 Hypothesis	10	
3.3.1 Research hypothesis	10	
3.3.2 Statistical hypothesis	10	
3.4 Conceptual framework	11	
3.5 Keywords	11	
3.6 Operational definitions	11	
3.7 Research design	13	
3.8 Research methodology	14	

	PAGE
3.8.1 Population and sample	14
3.8.2 Inclusion criteria	14
3.8.3 Exclusion criteria.....	14
3.8.4 Sample size calculation	15
3.8.5 Randomization and allocation concealment	17
3.8.6 Intervention	17
3.8.7 Outcome measurement	18
3.8.8 Data collection	19
3.8.9 Data analysis	21
3.8.10 Ethical consideration	21
3.8.11 Limitation	22
3.8.12 Implication	22
3.8.13 Obstacle	22
IV RESULTS.....	23
4.1 Basic characteristics of patients and baseline data	23
4.2 Primary outcome analysis	24
4.3 Secondary outcome analysis	29
V DISCUSSION.....	36
REFERENCES	41
APPENDICES	49
Appendix A.....	50
Appendix B.....	54
Appendix C	56
Appendix D	58

	PAGE
Appendix E	60
VITAE	62

LIST OF FIGURE

	PAGE
FIGURE 1	Some possible distribution of means in a one-way ANOVA..... 16
FIGURE 2	Total morphine requirements at 3-hour, 5-hour and 24-hour postoperatively in each treatment group..... 24
FIGURE 3	For factorial result, main effect (mean 24-hour morphine requirement) between patients who received placebo and etoricoxib..... 28
FIGURE 4	For factorial result, main effect (mean 24-hour morphine requirement) who received placebo and flaxoxate..... 29
FIGURE 5	Distribution of pain intensity at 3-hour, 5-hour, and 24-hour postoperatively in each treatment group as expressed by numeric rating scale..... 30
FIGURE 6	Distribution of mean time between the start of anesthesia and the first time the patient trigger the PCA machine..... 32
FIGURE 7	Kaplan-Meier estimates of the time to first analgesic requirement.... 33

LIST OF TABLES

	PAGE
Table 1 Treatment protocol in each group.....	17
Table 2 Data collection of patient's baseline characteristics by treatment group...	19
Table 3 Data collection of outcomes.....	19
Table 4 Data collection of costs.....	20
Table 5 Patient baseline characteristics by treatment group.....	23
Table 6 Cumulative dose of PCA morphine usage (mg) in each treatment group....	25
Table 7 All possible pairwise comparison of 24-hour cumulative morphine usage	26
Table 8 Cumulative dose of PCA morphine usage (mg) in format of a 2x2 factorial design.....	27
Table 9 Pain intensity as expressed by numeric rating scale.....	31
Table 10 Time at first triggering the PCA machine after starting anesthesia.....	32
Table 11 Side effects.....	34
Table 12 Cost analysis.....	35