

## บทที่ 4

### บทวิจารณ์

ประสิทธิภาพการสงบประสาทของไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหาร  
ใต้ลิ้นชนิดเตรียมใช้ทันที

#### 1. ระยะเวลายาเริ่มออกฤทธิ์ ระยะเวลาทำงานและระยะเวลาฟื้นจากฤทธิ์ยา

พบว่าผู้ป่วยที่สงบประสาทด้วยไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์  $16.13 \pm 3.51$  นาที ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่สงบประสาทด้วยยาไมดาโซแลมรับประทานขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่  $14.69 \pm 5.62$  นาทีและเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการออกฤทธิ์ของไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ใต้ลิ้นกับการศึกษาอื่นๆ ที่ใช้ไมดาโซแลมขนาด 15.2 มิลลิกรัม (Naguib M, 1999 :875-80) และ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (Naguib M, 2000:473-9) โดยใช้ยาฉีดไมดาโซแลมให้อมใต้ลิ้น 3 นาที พบว่าทั้งสองการศึกษาให้ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยาประมาณ 30 นาที และอีกการศึกษาหนึ่งใช้ไมดาโซแลมขนาด 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในรูปแบบยาน้ำที่เตรียมจากยาฉีดไมดาโซแลมหยอดใต้ลิ้น พบว่าออกฤทธิ์สงบประสาทที่เวลา  $29.8 \pm 5.8$  นาที (Kogan A, 2002:685-9) เห็นได้ว่าไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ออกฤทธิ์สงบประสาทเร็วกว่าการศึกษาอื่นๆ ที่ใช้ไมดาโซแลมขนาดใกล้เคียงกัน

เมื่อพิจารณาระยะเวลาทำงานและระยะเวลาฟื้นจากฤทธิ์ยา พบว่าทั้งสองกลุ่มการศึกษาสามารถทำการผ่าตัดได้อย่างราบรื่นภายในเวลา  $69.13 \pm 25.22$  นาที ผู้ป่วยกลุ่มไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ใช้เวลาฟื้นจากฤทธิ์ยาหลังได้รับยา  $175.93 \pm 30.2$  นาที เร็วกว่ากลุ่มยารับประทานที่ใช้เวลาฟื้นจากฤทธิ์ยาประมาณ  $217.81 \pm 54.65$  นาที ซึ่งกลุ่มไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมฟื้นตัวเร็วกว่าประมาณ 40 นาที และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม กับการศึกษาที่ใช้ไมดาโซแลมรูปแบบยาน้ำเตรียมจากยาฉีดขนาด 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดใต้ลิ้น ใช้เวลาผ่าตัด  $23 \pm 13.2$  นาทีและฟื้นจากฤทธิ์ยาที่  $89.9 \pm 13.2$  นาที (Kogan A, 2002:685-9) ซึ่งฟื้นตัวเร็วกว่าการสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมเจลดขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อยู่ประมาณ 86 นาที แต่เมื่อดูระยะเวลาทำงานแล้วพบว่าการศึกษานี้ ใช้เวลาในการผ่าตัดเป็น  $69 \pm 13$  นาที นั่นคือขนาดยาไมดาโซแลมที่ 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สามารถให้เวลาทำงานได้เพียงพอสำหรับงานผ่าตัด ผ่าฟันคุด ฟันฝังที่มี ระดับความยากปานกลางจำนวน 1-2 ซี่

ดังนั้นเห็นได้ว่าการสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมเจลอมีไดลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ระยะเวลายาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 15 นาที สามารถทำการผ่าตัดได้อย่างราบรื่นในเวลา 70 นาที และฟื้นตัวเต็มที่ 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา

## 2. ความสัมพันธ์ของภาวะการสงบประสาท ปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาและภาวะลิ่ม เหตุการณ์ระหว่างผ่าตัด

พบว่าปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมากับระดับสงบประสาทมีความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นคือ เมื่อเวลาผ่านไปปริมาณยาไมดาโซแลมในพลาสมาเพิ่มขึ้นทำให้ระดับสงบประสาทสูงขึ้น ใน การศึกษานี้ ปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น 54.31 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะทำให้ระดับ สงบประสาทเพิ่มขึ้นหนึ่งคะแนน ระดับสงบประสาทที่เหมาะสมสำหรับการทำงานคือ ระดับสงบ ประสาทที่ 2-4 จากการศึกษาครั้งนี้คือ

ระดับสงบประสาทที่ 2 (ภาวะสงบประสาทอย่างอ่อน) มีค่าเฉลี่ยไมดาโซแลมในพลาสมา  $66.79 \pm 46.06$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ระดับสงบประสาทที่ 3 (ภาวะสงบประสาทปานกลาง) มีค่าเฉลี่ยไมดาโซแลมในพลาสมา  $106.99 \pm 117.60$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ระดับสงบประสาทที่ 4 (ภาวะสงบประสาทมาก) มีค่าเฉลี่ยไมดาโซแลมในพลาสมา  $189.54 \pm 199.14$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร

สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมาพบว่าปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่อยู่ในช่วง 42-89 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เกิดระดับสงบประสาทอย่างอ่อน และที่ 89-138 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เกิดระดับสงบประสาทปานกลาง (Marshall J, 2000 :578-589) และปริมาณไมดาโซแลมใน พลาสมาที่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทต้องมากกว่า 70 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (Brosius K.K, 2003 :392-5) และอีกการศึกษาพบว่าจะไม่พบภาวะสงบประสาทเกิดขึ้น ถ้ามีปริมาณไมดาโซแลมใน พลาสมาน้อยกว่า 40 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมา ระหว่าง 40-80 นาโน กรัม/มิลลิลิตร อาจมีภาวะสงบประสาทเกิดขึ้นหรือไม่ก็ได้ และปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่ มากกว่า 80 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทอย่างชัดเจน (Brosius K.K, 2002 :31-6) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่กล่าวถึงการมีภาวะสงบประสาทร่วมกับการลิ่มเหตุการณ์ขณะ รักษา โดยพบว่าปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่มากกว่า 75-100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้ ผู้ป่วยเกิดภาวะสงบประสาทร่วมกับลิ่มเหตุการณ์ขณะรักษาด้วย (Persson M.P, 1988:324-31) ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า การศึกษานี้กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมเจลอมีไดลีนมีปริมาณไมดาโซแลม

ในพลาสมาระหว่างทำการผ่าตัดอยู่ในช่วง 52-82 นาโนกรัม/มิลลิลิตร อยู่ในระดับสงบประสาทอย่างอ่อนและปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมาไม่สูงพอที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเหตุการณ์ขณะรักษาได้

ดังนั้นเห็นได้ว่าการสงบประสาทด้วยไมตาโซแลมเจลอมนได้ลิ้นขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ เกิดภาวะสงบประสาทอย่างอ่อนและคลายกังวล สามารถสงบประสาทได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีระดับความกังวลน้อยถึงปานกลาง เหมาะสมกับงานผ่าตัดที่ไม่ยากมาก ดังนั้นหากเป็นงานที่ยุ่งยาก หรือผู้ป่วยมีความกลัวและวิตกกังวลมาก การใช้ไมตาโซแลมเจลอมนขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อาจไม่เพียงพอ ควรจะเพิ่มขนาดของไมตาโซแลมเจลอมนมากกว่า 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เพื่อให้ปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมาเพิ่มขึ้นจนถึงระดับสงบประสาทปานกลาง แต่ไม่ควรมากกว่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เนื่องจากที่ยาขนาดนี้ในกลุ่มไมตาโซแลมรับประทานสามารถทำให้เกิดภาวะกดการหายใจได้ในผู้ป่วย 2 จาก 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5

การศึกษาคั้งนี้เป็นที่น่าสังเกตผู้ป่วย 3 ราย ที่มีปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมาสูงถึง 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และมีภาวะสงบประสาทอยู่ในระดับสงบประสาทที่ 4 สามารถทำการผ่าตัดได้ไม่มีภาวะกดการหายใจเกิดขึ้น ผู้ป่วย 2 ใน 3 ราย อยู่ในกลุ่มสงบประสาทด้วยไมตาโซแลมเจลอมนได้ลิ้น โดย 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถอมไมตาโซแลมเจลอมนได้ตามกำหนดเวลาเพราะรสชาติขมมาก มีปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมา 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 10 นาที โดยลดลงอย่างรวดเร็วจนถึง 76.01 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 30 นาที ผู้ป่วยอีก 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่พอใจวิธีสงบประสาทด้วยไมตาโซแลมเจลอมนได้ลิ้นเพราะรสชาติที่ขมมากเช่นเดียวกันแต่สามารถอมเจลอมนได้ตามกำหนดเวลา มีปริมาณไมตาโซแลมพลาสมา 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 30 นาที และค่อยๆลดลงเมื่อเวลาผ่านไปจนถึง 103 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 90 นาที ปริมาณไมตาโซแลมที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลาสั้นๆเกิดจากการที่ยาขนาดสูงถูกดูดซึมผ่านหลอดเลือดโดยตรง ซึ่งอาจเกิดจากการผสมเจลกับยาฉีดไมตาโซแลมไม่เป็นเนื้อเดียวกันทำให้ยาฉีดถูกดูดซึมผ่านหลอดเลือดดำได้ลิ้นเข้าสู่กระแสเลือดทันทีในปริมาณสูง ผู้ป่วยจึงมีค่าไมตาโซแลมในพลาสมาเพิ่มขึ้นสูงอย่างมากในช่วงเวลาสั้นๆ และเป็นเหตุผลที่ทำให้ไม่ผู้ป่วยทั้งสองรายรู้สึกขมมากจนไม่สามารถอมยาไว้ได้ลิ้นได้ ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยาไมตาโซแลมชนิดฉีดขนาดความเข้มข้นสูงๆบริเวณได้ลิ้น เพราะยาสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วมาก ดังนั้นถ้าต้องการใช้รูปแบบยาฉีดไมตาโซแลมให้ผู้ป่วยอมได้ลิ้น ควรปรับลดขนาดยาให้น้อยกว่า 0.25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มยาไมตาโซแลมรับประทาน 1 ราย ที่มีปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมา 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 150 นาที โดยปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมาเป็น 116.43 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตั้งแต่ นาทีที่ 5 และเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆจนถึง 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 150 นาที

และเมื่อพิจารณาระดับสงบประสาทพบว่าอยู่ในระดับสงบประสาทที่ 4 และไม่มีภาวะกดการหายใจเกิดขึ้น เห็นได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีการกำจัดยาช้ากว่าผู้ป่วยอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน ทำให้มีปริมาณยาสูงในกระแสเลือดอยู่นาน ดังนั้นขนาดยาที่ใช้ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มากเกินไปสำหรับสงบประสาทผู้ป่วยรายนี้

### 3. ค่าทางเภสัชจลศาสตร์

ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ( $C_{max}$ ) ของกลุ่มยาไมดาโซแลมเจลอมีดิลีนมีค่าน้อยกว่ากลุ่มยาไมดาโซแลมรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นผลจากขนาดยาที่ได้รับต่างกัน โดยกลุ่มไมดาโซแลมเจลได้รับยาน้อยกว่ากลุ่มไมดาโซแลมรับประทานครึ่งหนึ่ง และกลุ่มไมดาโซแลมรับประทานใช้ยาไมดาโซแลมในรูปแบบยาฉีดทำให้ยาถูกดูดซึมได้ทันทีที่ระบบทางเดินอาหารแต่ กลุ่มไมดาโซแลมเจลผู้ป่วยต้องอมเจลไว้ได้ลิ้น 10 นาที เพื่อให้ยาไมดาโซแลมละลายออกจากเจลแล้วจึงถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดได้ลิ้นได้ ซึ่งพบว่ามีไมดาโซแลมเพียงร้อยละ 10-30 เท่านั้น (จากการทดสอบการละลาย ภาคผนวก ก) ที่ถูกปลดปล่อยออกจากเจล ดังนั้นปริมาณยาที่ถูกดูดซึมบริเวณใต้ลิ้นโดยตรงจึงมีน้อย และการดูดซึมส่วนใหญ่ของกลุ่มไมดาโซแลมเจลเกิดขึ้นที่ระบบทางเดินอาหารหลังจากที่ผู้ป่วยกลืนเจล และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น การศึกษานี้มีค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ของกลุ่มยาไมดาโซแลมเจลอมีดิลีน ( $93.04 \pm 30.31$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร) และกลุ่มยาไมดาโซแลมรับประทาน ( $127.88 \pm 22.69$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร) สูงเพียงพอในการทำให้เกิดภาวะสงบประสาทที่เหมาะสม โดยปริมาณไมดาโซแลมที่เหมาะสมสำหรับการสงบประสาทคือ มากกว่า 70 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทอย่างชัดเจน (Brosius K.K, 2003 :392-5) หรือมากกว่า 75-100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะสงบประสาทที่เหมาะสมร่วมกับลิ้มเหตุการณ์ขณะรักษาด้วย (Persson M.P, 1988:324-31) และเมื่อเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดกับการศึกษาการให้ยาไมดาโซแลมทางหลอดเลือดดำพบว่ามีค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด เป็น 118.8 (75.7-155.7) นาโนกรัม/มิลลิลิตร (Schwangmeier R ,1998:203-206) ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกันกับการศึกษานี้ในกลุ่มยารับประทาน และเป็นปริมาณที่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทที่เหมาะสมร่วมกับลิ้มเหตุการณ์ขณะรักษาด้วย

เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ( $T_{max}$ ) ของกลุ่มยาไมดาโซแลมเจลอมีดิลีนไม่แตกต่างจากกลุ่มยาไมดาโซแลมรับประทานเพราะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดขึ้นกับอัตราการดูดซึม และทั้งสองกลุ่มมีการดูดซึมส่วนใหญ่เกิดที่ระบบทางเดินอาหารเหมือนกัน ดังนั้นเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดจึงไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นเรื่อง เวลาที่ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ของกลุ่มยาไมดาโซแลมเจลอมีดิลีน

(67.22±20.33) นาที เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาการอมไมตาโซแลมชนิดยาฉีดไว้ข้างแก้มพบว่า เวลาที่ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดเป็น 30 (15 - 90) นาที ( Schwangmeier R. ,1998:203-206) เรียกว่าการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งอธิบายได้จาก ยาไมตาโซแลมเจดส่วนใหญ่ไม่ได้ถูกดูดซึมที่บริเวณใต้ลิ้น แต่จะถูกดูดซึมที่ทางเดินอาหาร และรูปแบบของยาไมตาโซแลมเจดในการศึกษา นี้ มีปริมาณไมตาโซแลมถูกปลดปล่อยออกมาน้อย ทำให้เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด เกิดขึ้นช้ากว่าการอมยารูปแบบยาฉีดข้างแก้มที่ถูกดูดซึมดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อในช่องปากได้ทันที

#### 4. ความปลอดภัยในการใช้งาน

เมื่อพิจารณาระดับสงบประสาท มีภาวะสงบประสาทที่ระดับ 4-5 และมีปริมาณไมตาโซแลม ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้งสองราย อยู่ในช่วง 112.39-158.75 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 145.81-178.24 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งสูงใกล้เคียงกับการให้ยาไมตาโซแลมทางหลอดเลือดดำที่มีค่าขนาด สูงสุดในเลือด 118.8 ( 75.7-155.7) นาโนกรัม/มิลลิลิตร ( Schwangmeier R. ,1998:203-206) และปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมาที่ 150-200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็นภาวะสงบประสาทที่ทำให้ หลับ แต่ตอบสนองต่อการกระตุ้นได้ แต่ถ้ามากกว่า 250-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยจะหลับ และไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น (Persson M.P, 1988:324-31) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้งสอง กลุ่มการศึกษามีปริมาณไมตาโซแลมในพลาสมา ไม่เกิน 250-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังนั้นไมตา โซแลมเจดอมใต้ลิ้นขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จึงมีความปลอดภัยในการนำมาใช้งานและยา ไมตาโซแลมรับประทานขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ประสิทธิภาพที่ดีในการสงบประสาท แต่มี ข้อควรระวังอาจเกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำขึ้นได้ และนอกจากนี้ยารูปแบบเจด เป็นรูปแบบที่มี ความปลอดภัยในการใช้งานเพราะสามารถเอายาออกจากร่างกายได้ทันทีหากมีภาวะการได้รับยา เกินขนาด

#### 5. การยอมรับไมตาโซแลมเจดในการสงบประสาท

ผู้ป่วยร้อยละ 80 ยอมรับการสงบประสาทด้วยไมตาโซแลมเจด ร้อยละ 13.3 ไม่พอใจไมตา โซแลมเจดเพราะมีรสขมมากและมีผู้ป่วย 1 ราย รู้สึกขมมากจนไม่สามารถอมไมตาโซแลมเจดไว้ได้ ลิ้นได้ตามกำหนด จึงถูกคัดออกจากการศึกษา แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยอมรับไมตาโซแลมเจด แต่ รสชาติที่ขมมากก็เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มไมตาโซแลมเจดไม่พอใจการสงบประสาทมากกว่า กลุ่มรับประทานยาที่อมเจดหลอกที่ไม่มีรสขม ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการปรับปรุงยาเตรียมให้ สามารถกลบรสขมเพื่อผู้ป่วยยอมรับการสงบประสาทด้วยไมตาโซแลมเจดอมใต้ลิ้นมากขึ้น