

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. บทนำต้นเรื่อง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีความกลัวและความวิตกกังวลต่อความเจ็บปวด เมื่อต้องเข้ารับการรักษาทางทันตกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด ศัลยกรรมช่องปาก เช่น การถอนฟัน ผ่าตัดฟันคุด หรือ การผ่าตัดถุงน้ำขนาดเล็ก ดังนั้นทันตแพทย์จำเป็นต้องให้การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยมีวิธีควบคุมความกลัวและความวิตกกังวลแก่ผู้ป่วย ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การทำให้ผู้ป่วยสงบโดยไม่ใช้ยา เช่น การควบคุมความกลัวด้วยตัวทันตแพทย์ หรือ การสะกดจิต การทำให้ผู้ป่วยสงบโดยการให้ยาสงบประสาท หรือการทำให้สลบ การให้ยาสงบประสาท และคลายกังวลแก่ผู้ป่วยเป็นวิธีหนึ่งที่ยิยมใช้ในงานศัลยกรรมช่องปาก เพื่อผู้ป่วยเกิดอาการสงบ ลดความหวาดกลัว ความวิตกกังวล และให้ความร่วมมือระหว่างการรักษา โดยที่ผู้ป่วยยังคงมีสติ (conscious sedation) มีกลไกการป้องกันตัวเอง สามารถพูดคุยหรือทำตามคำสั่งของทันตแพทย์ได้ วิธีนี้ทำให้ผู้ป่วยยอมรับการรักษาได้ง่ายและลดความจำเป็นในการให้ยาสลบ (general anesthesia) ซึ่งมีอัตราเสี่ยงและค่าใช้จ่ายสูงกว่ามาก (Malamed SF, 2003:16-24, Haas DA, 1999:341-359)

เบนโซไดอะซีพิน (benzodiazepine) เป็นกลุ่มยาที่ยิยมใช้ในการสงบประสาท เพราะเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง มีประสิทธิภาพในการลดความวิตกกังวล (anxiolytic) ช่วยให้สงบประสาท (sedative) ทำให้หลับ (hypnotic) ต้านอาการชัก (anticonvulsant) คลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) และทำให้ลืมเหตุการณ์หลังได้รับยา (anterograde amnesia) (Loeffler M, 1992:989-997, Kupietzky A, 1993:237-241) ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้บ่อยในงานศัลยกรรมช่องปากคือยาไมดาไซแลม เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์สั้นในกลุ่มเบนโซไดอะซีพิน มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย ปัจจุบันการบริหารยาไมดาไซแลมเพื่อการสงบประสาทในงานทันตกรรมมีหลายวิธีการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous administration) เป็นวิธีที่ยอมรับที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจาก ยาเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง ออกฤทธิ์เร็ว อีกทั้งสามารถให้ยาเป็นระยะและปรับขนาดยาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละคนได้ แต่วิธีนี้ก็มีข้อด้อยคือ เป็นวิธีที่ยุ่งยากและต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญในการแทงเข็มเข้าหลอดเลือดดำ และยังเป็นวิธีที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความกลัว และความเจ็บปวด ส่วนวิธีที่ยอมรับในการสงบประสาทอีกวิธีหนึ่งคือ การรับประทานยา (oral administration) เพราะทำได้ง่าย สะดวก ค่าใช้จ่ายต่ำ และไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวด แต่วิธีนี้ ยา

จะถูกดูดซึมเข้าสู่ลำไส้ผ่านเข้าสู่ตับทำให้ยาบางส่วนถูกกำจัดที่ตับก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (first-pass effect) มีเพียงร้อยละ 15 – 30 เท่านั้นที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไปยังตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ นอกจากนี้สามารถให้ยาสงบประสาทด้วยวิธีอื่นได้อีกหลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน เช่น การบริหารยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscle administration) วิธีนี้ทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวด การดูดซึมไม่แน่นอน และปรับขนาดยาตามความต้องการไม่ได้ ส่วนการให้ยาทางทวารหนัก (rectal administration) เป็นวิธีที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กเล็กเท่านั้น อาจพบปัญหาการระคายเคืองบริเวณทวารหนักและยาบางส่วนมีการดูดซึมผ่านตับ (partial first-pass effect) การบริหารยาทางจมูก (nasal administration) เป็นวิธีที่ง่ายและนิยมใช้ในผู้ป่วยเด็ก วิธีนี้อาจสูญเสียยาบางส่วน ไปกับการ ไอ จาม หรือการกลืน และอาจเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยตรง โดยผ่านทางครีบิฟอร์มเพลต (cribiform plate) ดังนั้นการให้ยารูปแบบนี้จำเป็นต้องระวังเหมือนกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Kupietzky A, 1993:237-241) การบริหารยาใต้ลิ้น (sublingual administration) เป็นวิธีที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด เนื่องจากบริเวณใต้ลิ้นมีหลอดเลือดมาเลี้ยงมาก และยาถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรงไม่ผ่านตับ (bypass of first-pass effect) ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว และเนื่องจากยาถูกกำจัดได้ในเวลาอันสั้น ทำให้ผู้ป่วยฟื้นจากฤทธิ์ยาได้เร็ว มีหลายการศึกษานำไมดาโซแลม บริหารบริเวณใต้ลิ้น โดยใช้รูปแบบยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน คือ ยาเม็ดสำหรับรับประทานและยาน้ำสำหรับฉีด ซึ่งข้อเสียของยาเม็ดคือยาต้องมีการแตกตัวเพื่อละลายออกมาก่อนถูกดูดซึม ส่วนยาน้ำถึงแม้จะดูดซึมได้ทันที แต่มีรสขมและไม่มีการยึดอยู่ที่ดี ผู้ป่วยสามารถบ้วนทิ้งได้ง่าย จึงเห็นได้ว่าขณะนี้ยังไม่มีรูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับใช้บริหารใต้ลิ้น ขณะเดียวกันการให้ยาส่วนใหญ่เป็นการให้ยาก่อนการดมยาสลบเพื่อผ่าตัด (premedication) โดยให้ขนาด 0.2-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ไม่ใช่เพื่อการสงบประสาท การศึกษาวิจัยครั้งนี้ต้องการหารูปแบบยาไมดาโซแลมที่เตรียมขึ้นใหม่ให้มีการยึดติดได้ดีบริเวณใต้ลิ้น เพื่อยาส่งผ่านเข้าสู่หลอดเลือดใต้ลิ้นได้โดยตรงและอยู่ในรูปแบบที่ยาถูกปลดปล่อยได้อย่างรวดเร็ว สามารถปรับขนาดยาตามน้ำหนักผู้ป่วยได้ ซึ่งรูปแบบที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือ ยารูปแบบเจลชนิดเตรียมใช้ทันที (Extemporaneous gel) ขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เพื่อสงบประสาทผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด ฟันคุด ฟันฝัง ฟันเกิน โดยศึกษาประสิทธิภาพในการสงบประสาทเปรียบเทียบกับการรับประทานยาไมดาโซแลมขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาที่มีประสิทธิภาพในการสงบประสาทและ เป็นวิธีมาตรฐานที่นิยมใช้ นอกจากนี้ยังเป็นแนวทางในการศึกษาปรับปรุงยาเตรียมชนิดเจลให้เป็นรูปแบบที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายในอนาคตต่อไป

## 2. การตรวจเอกสาร

### 2.1 การสงบประสาททางทันตกรรม

การให้ยาสงบประสาท (sedation) เป็นวิธีการทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการสงบ ลดความหวาดกลัวความวิตกกังวลโดยที่ผู้ป่วยยังคงมีสติ (conscious sedation) มีกลไกป้องกันตัวเอง (protective reflex) และสามารถพูดคุยหรือทำตามคำสั่งของทันตแพทย์ได้ ยาสงบประสาทอาจเพิ่มระดับการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (pain threshold) ให้สูงขึ้นเท่านั้นแต่ไม่มีฤทธิ์ระงับความรู้สึกเจ็บปวด ดังนั้นจึงต้องให้ยาชาเฉพาะที่ร่วมด้วยเสมอ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาสงบประสาทจะมีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกโดยแบ่งชั้นการระงับความรู้สึกและการสงบประสาท (stage of anesthesia and sedation) ตามการแบ่งของ Guedel (Guedel 's classification) ได้เป็น 4 ชั้นดังนี้ (เบญจมาศ, 2535:279 -281)

ชั้นที่ 1 ไร้ความรู้สึกปวดหรือสงบประสาท (stage of analgesia or sedation) ชั้นนี้เริ่มต้นตั้งแต่ได้รับยาจนผู้ป่วยสงบ สมองส่วน Cortex จะถูกกด ความจำเริ่มลดลงแต่ผู้ป่วยจะยังมีสติอยู่ การหายใจและกลไกในการป้องกันตัวเอง (protective reflex) ยังคงปกติ สามารถทำตามคำสั่งของทันตแพทย์ได้ ความรู้สึกเจ็บปวดยังคงมีอยู่ ระดับความเจ็บปวด (pain threshold) อาจไม่เปลี่ยนแปลง แต่มีการตอบสนองต่อความเจ็บปวดลดลง  
ในชั้นนี้ ยังแบ่งออกได้เป็น 3 ระดับ

ระดับที่ 1 สงบประสาท (plane 1 : sedation)

ผู้ป่วยจะสงบอย่างตื้น ๆ (light sedation) สามารถให้ความร่วมมือกับทันตแพทย์ได้ดี (total co-operation) และรู้สึกตัวดี (oriented)

ระดับที่ 2 ภาวะสูญเสียความจำ (plane 2 : amnesia)

ผู้ป่วยจะสงบปานกลาง (moderate sedation) ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม การให้ความร่วมมือจะลดลง (decrease co-operation)

ระดับที่ 3 ไร้ความรู้สึกปวด (plane 3 : analgesia)

ผู้ป่วยจะสงบลึกมากขึ้น (deep sedation) แต่ยังไม่สลบ ผู้ป่วยจะง่วงซึม (drowsiness) ไม่ค่อยให้ความร่วมมือ อาจมีอาการคลื่นไส้ และเริ่มมีปฏิกิริยาต่อต้านโดยผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยั้งได้ เป็นระดับที่ผู้ป่วยสงบลึกมาก

ชั้นที่ 2 ชั้นของความตื่นเต้น (stage of excitement)

เริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยหมดสติจนถึงเริ่มหายใจอย่างสม่ำเสมอ ผู้ป่วยจะหมดสติและมีปฏิกิริยาต่อต้านเกิดขึ้นโดยผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยั้งปฏิกิริยาต่อต้านได้ จะรุนแรงเมื่อมีสิ่งรบกวน

หรือสิ่งกระตุ้น ผู้ป่วยจะหายใจไม่สม่ำเสมอ เป็นระยะที่อันตรายไม่ควรทำศัลยกรรมหรือ  
งานทันตกรรมทุกชนิด

ขั้นที่ 3 ขั้นของภาวะหมดสติที่สามารถทำการผ่าตัดได้ (stage of surgical anesthesia) ผู้ป่วย  
หลับตา หมดสติ หยุดดิ้นรน เริ่มหายใจสม่ำเสมอ และสิ้นสุดลงด้วยถูกกดการหายใจ  
โดยสมบูรณ์

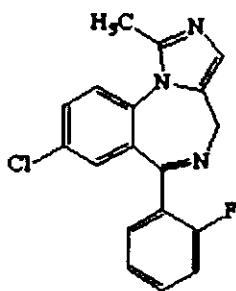
ขั้นที่ 4 การให้ยาเกินขนาด (stage of overdose)

จะเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยหยุดหายใจ จนถึงการไหลเวียนของเลือดล้มเหลวลง

การสงบประสาททางทันตกรรมสำหรับงานศัลยกรรมช่องปากภายใต้ยาชาเฉพาะที่  
ต้องการภาวะสงบประสาทที่เหมาะสม คือ ภาวะสงบประสาท ขั้นที่ 1 ระดับที่ 1 เป็นภาวะสงบต้น  
(light sedation) หรือ ระดับที่ 2 ภาวะสงบปานกลาง (moderate sedation) ทันตแพทย์ไม่ควรให้  
ยาสงบประสาทแก่ผู้ป่วยจนผู้ป่วยสงบถึงระดับที่ 3 ภาวะสงบลึก (deep sedation)

## 2.2 ไมดาโซแลมกับการสงบประสาททางทันตกรรม

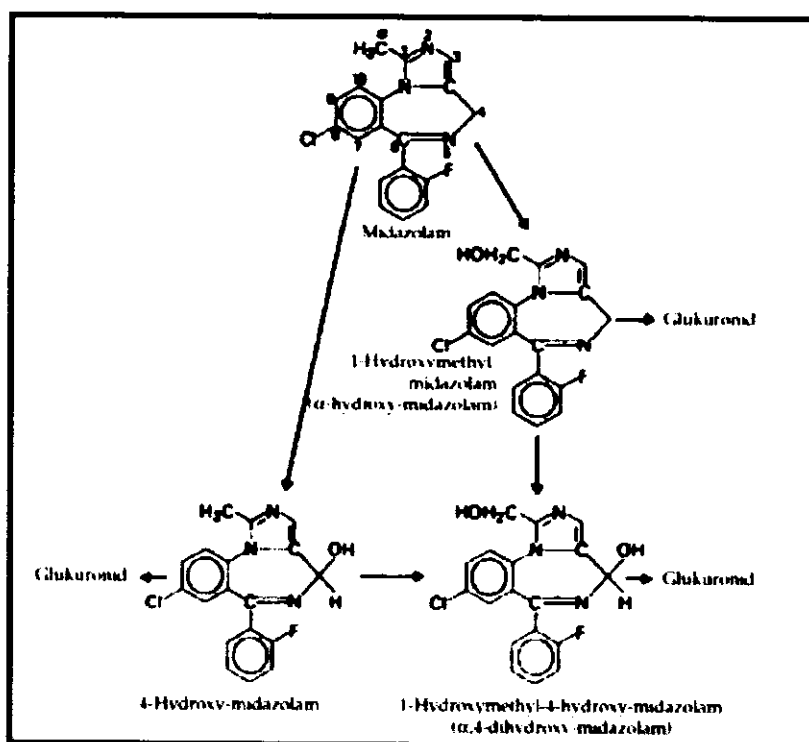
ไมดาโซแลม หรือ ไมดาโซแลมไฮโดรคลอไรด์ (Midazolam HCL) ถูกสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกในปี 1976 โดย Fryer และ Walser (Reves IG, 1985:310-324) มีชื่อทางเคมีคือ 8-chloro-6(2-fluorophenyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-9][1,4]) benzodiazepine มีมวลโมเลกุล 362 ค่า pKa 6.2 ที่ 20 องศาเซลเซียส โครงสร้างประกอบด้วย วงแหวน imidazole ทำให้มีความคงตัวคงตัวในสารละลาย และ ถูกทำลายได้รวดเร็ว มีความสามารถในการละลายที่เปลี่ยนแปลงตามค่า pH กล่าวคือ pH น้อยกว่า 4 วงแหวน imidazole จะเปิดทำให้ละลายในน้ำได้ดีและมีความคงตัว ทำให้การฉีดเข้าหลอดเลือดไม่เจ็บปวด แต่หาก pH มากกว่า 4 เช่นในร่างกายนมนุษย์วงแหวนนี้จะปิดทำให้ละลายในไขมันได้และสามารถผ่าน blood brain barrier ออกฤทธิ์ที่สมองได้ดี (พร อรุณ , 2544: 84-85) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของไมดาโซแลม

(ที่มาจาก [www.usyd.edu.au/su/anaes/lectures/benzo](http://www.usyd.edu.au/su/anaes/lectures/benzo))

ยาฉีดไมดาโซแลม (Dormicum®) ผลิตในรูปที่ถูกทำให้เป็นกรด (pH 3.5) เพื่อให้ละลายน้ำได้ทำให้ไม่เจ็บปวดเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะกระจายในเลือดภายใน 2 นาที แล้วจึงเข้าสู่เนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก มีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวของยาในเลือด (Distribution half-life) 7-15 นาที มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในเลือด (Elimination half-life) 1-4 ชั่วโมง ร้อยละ 95 ของไมดาโซแลมจะจับกับ albumin ในพลาสมา และเมื่อให้ไมดาโซแลมรับประทานขนาด 10 มิลลิกรัม จะมีระดับยาในเลือดสูงสุดเป็น  $77.5 \pm 27.28$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเป็น  $0.67 \pm 0.45$  ชั่วโมง ไมดาโซแลมจะถูกเมตาโบไลต์ที่ตับได้อย่างรวดเร็ว โดยถูกไฮดรอกซิเลชัน (Hydroxylation) ที่กลุ่ม methyl ในวงแหวน imidazole ได้เป็น 1-Hydroxymethyl-midazolam หรือ 4-Hydroxy-midazolam ซึ่งทั้ง 2 ตัวนี้จะถูกคอนจูเกต (conjugate) ที่ตับอย่างรวดเร็ว หรือถูกไฮดรอกซิเลชัน อีก ครั้งเป็น 1-Hydroxymethyl-4-Hydroxy-midazolam ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา แต่เนื่องจาก 1-Hydroxymethyl-4-Hydroxy-midazolam ถูกคอนจูเกตที่ตับอีกครั้ง และถูกขับออกทางปัสสาวะได้เร็ว จึงไม่มีผลทางคลินิก (Dundee JW, 1983: 47-50, Reves IG, 1985:310-324, Kupietzky A, 1993:237-241)

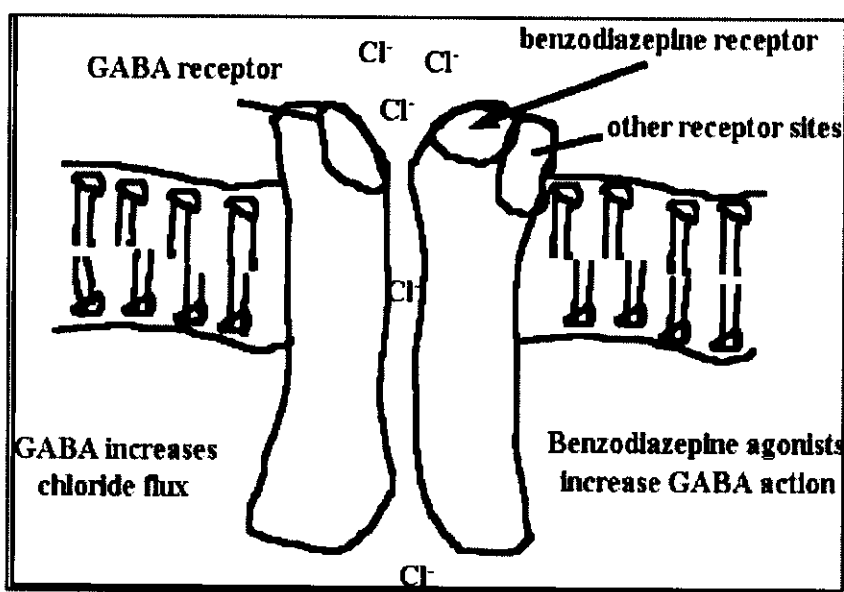


รูปที่ 2 ปฏิกริยาไฮดรอกซิเลชันยาไมดาโซแลมและเมตาโบไลต์ของไมดาโซแลม  
(ที่มาจาก [www.esculap.pl/ANE/sedacja2/4.html](http://www.esculap.pl/ANE/sedacja2/4.html))

### 2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของไมดาโซแลม

GABA (Gamma amino butyric acid) เป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง ควบคุมการส่งสัญญาณประสาท (inhibitory neurotransmitter) GABA จะถูกปล่อยจากปลายประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve ending) ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (synaptic) ไปยังเซลล์ประสาทส่วนปลายที่ติดกัน เมื่อกรดแกมมาอะมิโนบิวทริกเคลื่อนที่ถึงเซลล์ประสาทส่วนปลายจะจับกับตัวจับจำเพาะ (GABA-receptor) บนผนังเซลล์ของเซลล์ประสาทส่วนปลาย ส่งผลให้คลอไรด์ไอออนเคลื่อนที่ผ่านผนังเซลล์เข้าสู่เซลล์ประสาท ทำให้เซลล์ประสาทเกิดภาวะเสถียรและลดความไวต่อการถูกกระตุ้นลง ส่งผลให้มีการยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาทชั่วคราว (depolarization) (Girdler NM, 1998:93-102)

ไมดาโซแลมเป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนที่ออกฤทธิ์ต่อเบนโซไดอะซีพีนรีเซพเตอร์ โดยเมื่อจับกับเบนโซไดอะซีพีนรีเซพเตอร์แล้วจะส่งผลให้ตัวจับจำเพาะของกรดแกมมาอะมิโนบิวทริก (GABA-receptor) ทำงานได้ดีขึ้น โดยไม่มีผลไปเพิ่มการหลั่งหรือเพิ่มปริมาณของกรดแกมมาอะมิโนบิวทริก (GABA) ที่ปลายประสาท การออกฤทธิ์ของกลุ่มยาเบนโซไดอะซีพีนมีความซับซ้อนเนื่องจากเบนโซไดอะซีพีนรีเซพเตอร์ไม่ได้อยู่เดี่ยว ๆ แต่จับกับตัวจับจำเพาะของกรดแกมมาอะมิโนบิวทริกและคลอไรด์ชาแนล (chloride channel) ซึ่งเบนโซไดอะซีพีนและกรดแกมมาอะมิโนบิวทริกต่างก็ช่วยให้อีกตัวหนึ่งจับกับรีเซพเตอร์ของตัวเองได้ดีขึ้น (นพมาศ , 2541:157-170)



รูปที่ 3 benzodiazepine/GABA receptor complex

(ที่มาจาก [psychology.dur.ac.uk/teaching/dps0hjl/Anxiety.htm](http://psychology.dur.ac.uk/teaching/dps0hjl/Anxiety.htm))

## 2.2.2 ผลทางเภสัชวิทยา

### 2.2.2.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ลดอาการวิตกกังวล (anxiolytic) สงบประสาท (sedation) ทำให้ลืมเหตุการณ์ขณะได้รับยา (anterograde amnesia) ทำให้หลับ (hypnotic) คลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) และต้านอาการชัก (anticonvulsant)

### 2.2.2.2 ผลต่อระบบหายใจ

ภาวะกดการหายใจพบเมื่อได้รับยาไมดาโซแลมเกินขนาด และพบได้ง่ายเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ หรือให้ร่วมกับยากลุ่ม opioid มีรายงานการใช้ไมดาโซแลมเพื่อสงบประสาทในผู้ป่วย 207 ราย ที่รับการผ่าตัดฟันคุดพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับไมดาโซแลมเพียงอย่างเดียว เกิดภาวะกดการหายใจร้อยละ 3 ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับเฟนทานิลเกิดภาวะกดการหายใจร้อยละ 63 ดังนั้นจะเห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยากลุ่ม opioid จะทำให้เกิดภาวะกดการหายใจได้ง่ายกว่าการให้ไมดาโซแลมเพียงอย่างเดียว (Milgrom P, 1993:57-62)

### 2.2.2.3 ผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดและหัวใจ

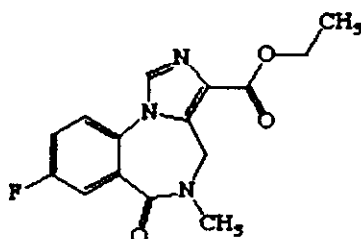
ไมดาโซแลมมีผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดและหัวใจน้อยมากโดยจะทำให้ความดันเลือดลดลงและหัวใจเต้นเร็วขึ้น ในกรณีที่ได้รับไมดาโซแลมเกินขนาดพบว่าทำให้หัวใจมีการเต้นผิดปกติได้ มีการศึกษาการให้ไมดาโซแลมทางหลอดเลือดดำขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เปรียบเทียบกับยาดูอื่นในผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรง 60 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดศัลยกรรมของปาก เมื่อตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผ่าตัด พบว่าหัวใจมีการเต้นผิดปกติร้อยละ 26.7 (Roelofse JA, 1994:247-50) และการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุด โดยวิธีสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมทางหลอดเลือดดำ พบว่าเกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ซึ่งจะเกิดขึ้นเพียงระยะสั้นๆ และไม่พบว่ามีผลลดลงของออกซิเจนในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ (Rodrigo MR, 1988:746-50 , Lowe T, 1991:210-11)

## 2.2.3 ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไมดาโซแลมและการแก้ไข

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไมดาโซแลมพบได้เหมือนกับการใช้ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนตัวอื่นๆ กรณีที่ได้รับยาเกินขนาด อาจทำให้เกิดการหายใจและเกิดภาวะขาดออกซิเจนได้ จึงจำเป็นต้องระมัดระวังในเรื่องขนาดของยาและการเตรียมอุปกรณ์ฉุกเฉินในการช่วยหายใจ การแก้ไขฤทธิ์กดการหายใจจากการใช้ยาไมดาโซแลมจะใช้ยาฟลูมาซีนิล (flumazenil) ซึ่งเป็นยาต้านฤทธิ์ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน (benzodiazepine antagonist) ฟลูมาซีนิลเป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนแต่ไม่มีฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทและคลายความกังวลเหมือนยาตัวอื่น

สูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาฟลูมาซีนิล มีลักษณะคล้ายคลึงกับยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนตัวอื่น ๆ แต่ไม่มีวงแหวนเบนซีนเกาะกับส่วนไดอะซีพีน โดยจะแทนที่กลุ่มฟีนอล (phenol) ด้วยกลุ่มคาร์บอนิล (carbonyl) ฟลูมาซีนิลมีความสามารถในการแย่งจับกับตัวจับจำเพาะของเบนโซไดอะซีพีนได้ดีกว่าจึงยับยั้งการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนได้ ดังนั้นจึงถือได้ว่าเป็นยาด้านฤทธิ์ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนที่แท้จริง (pure antagonist) แต่เนื่องจากยาฟลูมาซีนิลมีฤทธิ์สั้น ค่าครึ่งชีวิตเป็น 41-79 นาที ดังนั้นอาจเกิดภาวะสงบประสาทและกดการหายใจซ้ำขึ้นได้อีก หลังจากหมดฤทธิ์ยา เพราะฉะนั้นหลังใช้ยาฟลูมาซีนิลจำเป็นต้องคอยดูแลผู้ป่วยต่ออีกระยะเวลาหนึ่ง

การแก้ฤทธิ์ยาไมดาโซแลม สามารถทำได้โดยใช้ฟลูมาซีนิลขนาด 200 ไมโครกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วรอประมาณ 1 นาที หลังจากนั้นให้ยาในขนาดครั้งละ 100 ไมโครกรัม ทุก 1 นาที จนสามารถแก้ฤทธิ์ของยาเบนโซไดอะซีพีนได้ ขนาด ฟลูมาซีนิลที่ใช้มากที่สุดคือ 1 กรัม (Coulthard P, 1994:20 , Girdler NM, 1988:52)



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของฟลูมาซีนิล  
(ที่มาจาก [www.usyd.edu.au/su/anaes/lectures/benzo](http://www.usyd.edu.au/su/anaes/lectures/benzo))

## 2.3 วิธีบริหารยาไมดาโซแลมเพื่อสงบประสาทในงานศัลยกรรมช่องปาก

### 2.3.1 การให้ยาสงบประสาททางหลอดเลือดดำ (intravenous sedation)

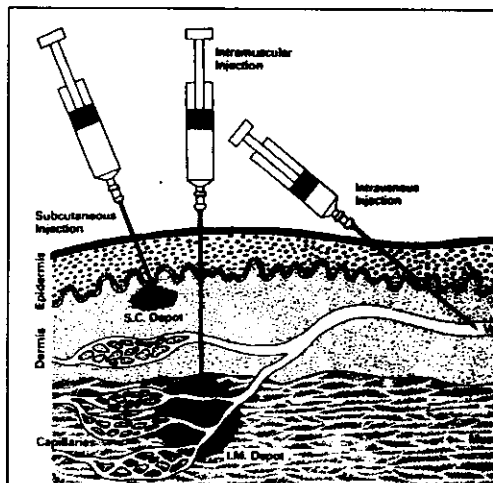
การใช้ไมดาโซแลมเพื่อสงบประสาทในงานศัลยกรรมช่องปาก โดยมากมักใช้ใน รูปแบบให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยเริ่มใช้ในปี ค.ศ 1982 โดย Kawar และคณะ การให้ยಾವิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมกันมากเนื่องจากยาเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง ออกฤทธิ์เร็ว สามารถให้ยาได้เป็นระยะและปรับขนาดของยาได้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย และยังสามารถเลือกระดับการสงบประสาทได้ แต่ข้อด้อยของวิธีนี้คือ มีความเจ็บปวดจากการแทงเข็มเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งต้องอาศัย



ผู้มีความชำนาญและวิธีนี้ต้องได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยพอสมควรจึงอาจใช้ไม่ได้ในผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ที่หากลดเลือดดำได้ยาก เช่น คนอ้วน นอกจากนี้การให้ยาทางหลอดเลือดดำอาจจะออกฤทธิ์ ได้รวดเร็วหากให้ยาเกินขนาดเพียงเล็กน้อย อาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ (Kington AM , 1990:340-343 , เบญจมาศ, 2535:279 -281) มีการศึกษาการใช้ยาไมดาโซแลมขนาดแตกต่างกัน ตั้งแต่ 0.07- 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อสงบประสาทในงานผ่าตัดฟันคุด พบว่าให้ผลในการสงบประสาทที่ดี (Richards A, 1993:408-11, Ong CK, 2004:1289-93, Runess J, 1996:29-33, Milgrom P, 1993:57-62 , Rodrigo MR, 1994:241-4 , Jancso J , 1994:329-34, Rodrigo C, 1995:406-410)

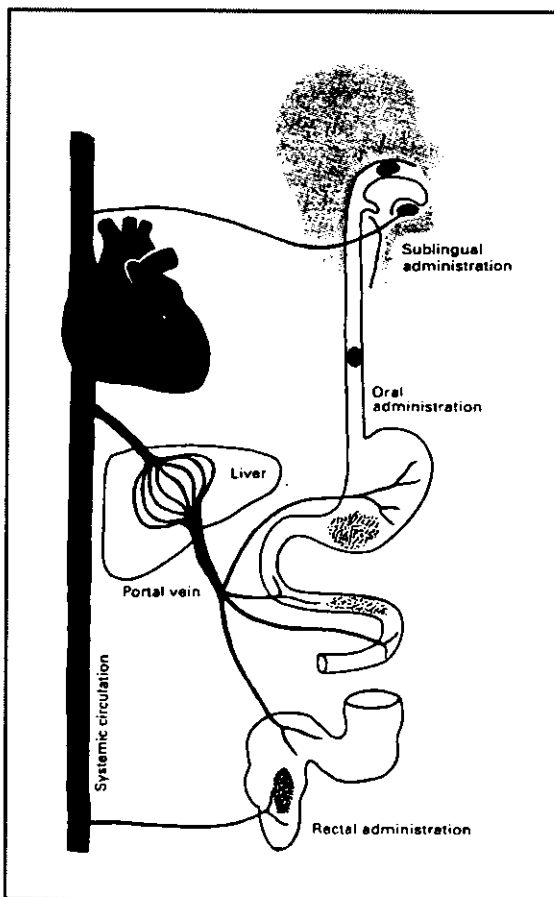
### 2.3.2 การให้ยาสงบประสาทโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular sedation)

การทำให้ผู้ป่วยสงบโดยวิธีการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ มีใช้บ้างในงานทันตกรรม จะใช้กับผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือกับวิธีอื่นๆ เช่น ไม่ยอมรับการสูดดมก๊าซ (inhalation sedation) ไม่ยอมรับการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous sedation) หรือการรับประทานยา (oral sedation) ผู้ป่วยที่ต้องสงบประสาทด้วยวิธีนี้มักเป็นเด็กเล็ก ผู้ป่วยปัญญาอ่อน หรือ ผู้ที่หาเส้นเลือดดำได้ยากเช่นผู้ป่วยที่อ้วนมาก ข้อดีของการให้ยาวิธีนี้คือ การดูดซึมเชื่อถือได้ดีกว่าการรับประทานยา แต่มีข้อด้อยคือ ไม่สามารถให้ยาทีละน้อยหรือปรับขนาดยาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายได้และเป็นวิธีที่เจ็บปวด (Kupietzky A, 1993:237-241, เบญจมาศ ,2535:279 - 281)



รูปที่ 5 การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำและการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

(ที่มา Wartak, J., 1983. Drug Dosage and Administration: Modern Theory and Practice, University Park Press, Baltimore, P.116)



### รูปที่ 6 การดูดซึมยา ทางารับประทาน อมใต้ลิ้น และ ทางทวารหนัก

(ที่มา Wartak, J., 1983. Drug Dosage and Administration: Modern Theory and Practice, University Park Press, Baltimore,P.116)

#### 2.3.3 การให้ยาสงบประสาททางจมูก (Intranasal sedation)

วิธีนี้ใช้ได้ดีกับผู้ป่วยเด็ก เป็นวิธีที่ต้องอาศัยความร่วมมือพอสมควร ข้อดีของวิธีนี้คือให้ยาได้ง่าย ยาสามารถดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อโพรงจมูก เข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว ข้อด้อยของวิธีนี้ คือ ทำให้เกิดการระคายเคืองเนื้อเยื่อในโพรงจมูก รวมทั้งอาจกระตุ้นให้มีการกลืนยาลงคอ หรือจามเอายาออกมา การศึกษาที่ผ่านมามีการให้ยาทางจมูกใช้เพื่อ premedication ในผู้ป่วยเด็ก ขนาดยาไมดาโซแลมตั้งแต่ 0.2- 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้เด็กยอมรับการรักษาทางทันตกรรมได้ดี (Lloyd CJ, 2000:593-595, Kupietzky A, 1996:32-4) และเมื่อเปรียบเทียบการให้ยาทางจมูกกับวิธีอื่น ๆ อีก 3 วิธี คือการรับประทานยา การสวนทวาร และการให้ยาใต้ลิ้น พบว่าการให้ยาทางจมูกออกฤทธิ์เร็วที่สุดแต่ก็ทำให้เกิดการระคายเคืองและผู้ป่วยเด็กไม่ยอมรับมากกว่าวิธีอื่นๆ (Kogan A, 2002:685-9)

### 2.3.4 การให้ยาสงบประสาทโดยการรับประทาน (Oral sedation)

การให้ยาสงบประสาทโดยการรับประทานเป็นวิธีที่ง่าย สะดวก ปลอดภัย มีผลแทรกซ้อนน้อย แต่วิธีนี้มีข้อด้อย คือ ผู้ป่วยสงบไม่แน่นอนขึ้นอยู่กับ การดูดซึมของยาในแต่ละบุคคล และมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง ใช้เวลานานกว่ายาจะเริ่มออกฤทธิ์ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ไม่แน่นอน ไม่สามารถให้ยาทีละน้อย หรือปรับขนาดยาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายได้ (titration) การให้ยาทางการรับประทาน ยาถูกดูดซึมเข้าสู่ทางเดินอาหาร ผ่านตับและถูกกำจัดที่ตับ ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (first-pass effect) มีเพียงร้อยละ 15–30 ของยา ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ (Kupietzky A , 1993:237-241)

การใช้ยาไมดาโซแลมรูปแบบยารับประทานโดยทั่วไปนิยมให้เป็น premedication ก่อนการดมยาสลบ แต่ก็มีใช้เพื่อสงบประสาทบ้าง มีการศึกษาไมดาโซแลมขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม premedication ในผู้ป่วยเด็ก 100 ราย พบว่าร้อยละ 76-84 ของผู้ป่วยไม่มีภาวะสงบประสาทหรือสงบเพียงระดับตื้น ซึ่งขนาดยานี้น้อยไปที่จะใช้ในการสงบประสาท ( Molter G, 1991:75-83) และเมื่อพิจารณาที่ขนาดยาที่ 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในการสงบประสาทผู้ป่วยเด็ก 59 ราย ที่มาทำแผลพบว่า มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และ ร้อยละ 26 เกิดพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (Marshall WR, 1999:259-66) ดังนั้นขนาดยานี้มากเกินไปสำหรับใช้เพื่อสงบประสาท และเมื่อพิจารณาที่ขนาดยา 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่เตรียมจากยาฉีด ไมดาโซแลม เป็นขนาดยาที่นิยมใช้เพื่อสงบประสาทมากที่สุด โดยให้ผลการสงบประสาทที่ดี มีความปลอดภัยในการทำงาน และให้ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ที่ 20-30 นาที ในการศึกษาที่จึงเลือกใช้ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็นขนาดยาที่ใช้ในการสงบประสาทโดยวิธีรับประทาน (Wahlmann UW, 1992:66-8, Rodrigo MR,1987:333-7, Aydintug YS, 2004:270, Wilson KE, 2002:457-462, Feld LH, 1990:831-834.)

### 2.3.5 การให้ยาสงบประสาทโดยสวนทวาร (rectal sedation)

วิธีนี้มักใช้ในเด็กที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาหรือฉีดยา ข้อดีของวิธีนี้คือ ง่ายไม่ต้องอาศัยเครื่องมือใดๆ ยาบางส่วนจะถูกดูดซึมเข้าหลอดเลือดโดยตรงและบางส่วนเข้าสู่ลำไส้ผ่านตับ (partial first-pass effect) ทำให้การดูดซึมของยาไม่แน่นอนและยาเริ่มต้นออกฤทธิ์ช้า ไม่สามารถให้ยาทีละน้อยหรือปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ เป็นวิธีที่ทันตแพทย์นำไปใช้น้อยมาก แต่ก็มีรายงานหลายการศึกษาถึงการใช้ไมดาโซแลมสวนทวารเพื่อเป็น premedication เช่นในผู้ป่วยเด็กอายุ 2- 10 ปี ที่เข้ารับการถอนฟันโดยใช้ไมดาโซแลมขนาดแตกต่างกัน คือ 0.25 ,0.35 ,0.45 และ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบว่ามีภาวะสงบประสาทและคลายกังวลเกิดขึ้นและผู้ป่วยเด็กยอมรับการรักษาด้วยดี (Roelofse JA, 1990:791-7, Aydintug YS, 2004:270 -3)

### 2.3.6 การให้ยาสงบประสาทบริเวณใต้ลิ้น (Sublingual sedation)

เป็นวิธีบริหารยาที่ให้ยาที่ไม่เจ็บปวด ยาถูกดูดซึมผ่านหลอดเลือดดำใต้ลิ้นโดยตรง (deep lingual vein) ไปยังหลอดเลือดดำใหญ่ซุพีเรียวีนาคาวา (superior vena cava) ทำให้ยาเข้าสู่กระแสเลือดได้เร็ว การให้ยาริธีนี้มีข้อได้เปรียบคือ ยาไม่ผ่านระบบการดูดซึมของลำไส้ก่อนผ่านเข้าสู่ตับ (bypass of first-pass effect) ซึ่งมีเอนไซม์ทำลายยา ก่อนที่ยาจะเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อไปยังตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ เป็นวิธีที่สะดวกรวดเร็วและผู้ป่วยยอมรับได้ง่าย นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัยในการใช้งานหากเกิดภาวะการได้รับยาเกินขนาดสามารถเอายาออกได้ทันทีที่ต้องการ

#### 2.3.6.1 รูปแบบยาที่ใช้บริเวณใต้ลิ้น

รูปแบบยาที่ใช้บริเวณใต้ลิ้น แบ่งเป็น 2 รูปแบบคือ

1. ยาเม็ดที่ละลายได้อย่างรวดเร็ว
2. เจลลาตินแคปซูล บรรจุยา

รูปแบบยาที่ใช้บริเวณนี้ต้องเป็นรูปแบบที่มีความเข้มข้นของยาสูง ก่อนถูกซึมผ่านเนื้อเยื่อในช่องปากเข้าสู่กระแสเลือด แต่บริเวณใต้ลิ้นมีข้อด้อยอยู่บ้างเนื่องจากเป็นบริเวณที่ไม่มิก้ามเนื้อเรียบเกาะอยู่ หรือเป็นบริเวณที่เนื้อเยื่อไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ทำให้การวางยาให้อยู่ในตำแหน่งนี้ทำได้ยาก

รวมทั้งยาถูกชะล้างด้วยน้ำลายในช่องปากได้ง่าย

รูปแบบยาที่ใช้ในปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบที่ใช้บริเวณใต้ลิ้นโดยตรง แต่เป็นการนำยาเม็ดไมดาโซแลมและยาฉีดไมดาโซแลม มาปรับเปลี่ยนรูปแบบให้ใช้ได้ง่ายบริเวณใต้ลิ้น

#### 2.3.6.2 ขนาดยาที่ใช้บริเวณใต้ลิ้น

การให้ยาสงบประสาทบริเวณใต้ลิ้นยังมีการศึกษาอยู่น้อยมาก การศึกษาที่ผ่านมาทำในกลุ่มผู้ป่วยเด็กเป็นส่วนใหญ่ และขนาดของยาที่ใช้แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เช่น การใช้ยาฉีดไมดาโซแลมขนาด 0.25, 0.5 และ 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ผสมกับน้ำหวานรสสูงนหยอดใต้ลิ้นในเด็กอายุ 12-129 เดือน เป็น premedication ก่อนการผ่าตัดพบว่าขนาด 0.5 และ 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้เด็กยอมรับการครอบหน้ากากสูดดมยาสงบได้ง่ายขึ้น (Khalil S, 1998:461-5) หรือการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาใต้ลิ้นกับการให้ยาด้วยวิธีอื่นโดยใช้ ไมดาโซแลมขนาด 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดใต้ลิ้นเปรียบเทียบกับการหยอดจมูกในเด็ก 3 กลุ่มอายุ คือ 0.5-12 ปี 2.1-5 ปี และ 5.1-10 ปี เป็น premedication ก่อนการผ่าตัด พบว่าให้ผลการสงบประสาทที่ดีทั้ง 3 กลุ่ม ให้ระดับสงบประสาทสูงสุดที่ 30 นาที สามารถนำเด็กเข้าสู่ห้องผ่าตัดภายใน 10 นาที (Karl HW, 1993:885-91) และเมื่อนำไมดาโซแลมขนาด 0.3 - 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ผสมกับน้ำหวานบริหารใต้ลิ้น พบว่าสามารถแยกเด็กออกจากผู้ปกครองเพื่อเข้าห้องผ่าตัดได้ในเวลา 10 นาทีเช่นเดียวกัน (Hackett AE, 1993:197) นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ยาไมดาโซแลม

เป็น premedication เปรียบเทียบวิธีบริหารต่าง ๆ กัน 4 วิธี ในเด็กอายุ 1.5-5 ปี จำนวน 119 ราย ที่ต้องเข้ารับการผ่าตัด โดยกลุ่มแรกได้รับยาไมดาโซแลมขนาด 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดทางจมูก กลุ่มที่ 2 ได้รับยาไมดาโซแลมรับประทานขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม กลุ่มที่ 3 ได้รับยาไมดาโซแลมขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สอนทางทวาร และกลุ่มที่ 4 ได้รับยาไมดาโซแลมขนาด 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดใต้ลิ้น พบว่าทั้ง 4 กลุ่ม ให้ภาวะสงบประสาทสูงสุดที่ 30 นาที และพบว่าการให้ยาหยอดทางจมูกทำให้เกิดภาวะสงบประสาทเร็วที่สุดแต่วิธีนี้ทำให้เด็กร้องละ 77 ร้องให้ขณะให้ยาเพราะระคายเคืองเนื้อเยื่อจมูก (Kogan A, 2002: 685-9)

ที่ผ่านมาการใช้ยาไมดาโซแลมบริหารใต้ลิ้นนิยมให้เพื่อคลายกังวลก่อนเข้ารับการรักษา (premedication) มากกว่าใช้เพื่อสงบประสาท และใช้กับกลุ่มผู้ป่วยเด็กเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็มีการศึกษาการใช้ไมดาโซแลมเพื่อ premedication ในผู้ป่วยกลุ่มผู้ใหญ่บ้าง โดยใช้ยาเม็ดไมดาโซแลมขนาด 7.5 มิลลิกรัม อมใต้ลิ้นเปรียบเทียบกับรับประทานขนาดเดียวกันในผู้ป่วย 100 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดทางสูตินารี พบว่าการอมใต้ลิ้นให้ระดับการสงบประสาทสูงสุดที่เวลา 30 นาที หลังได้รับยา (Lim TW, 1997:723-6) นอกจากนี้มีการศึกษาไมดาโซแลมรูปแบบยาฉีดขนาด 0.05, 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และอีกการศึกษาหนึ่งใช้ไมดาโซแลมขนาดเดียวกันคือ 15 มิลลิกรัม ถ้าคิดต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 60 กิโลกรัม นั่นคือผู้ป่วยได้รับไมดาโซแลมขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม premedication ในผู้ป่วยเพศหญิงก่อนเข้ารับการผ่าตัด โดยจำกัดปริมาณของยาเท่ากับ 3 มิลลิลิตร ให้อมไว้ใต้ลิ้นเป็นเวลา 3 นาที พบว่าเกิดภาวะสงบประสาทและคลายกังวลที่เวลา 30 นาที (Naguib M, 1999:575-80 , 2000:473-9)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการบริหารยาไมดาโซแลมบริเวณใต้ลิ้นส่วนใหญ่ใช้เพื่อเป็น premedication และมี 2 รูปแบบคือ รูปแบบยาเม็ดไมดาโซแลมและรูปแบบยาน้ำที่เตรียมขึ้นเองจากยาฉีดมาตรฐาน และใช้ขนาดยา 0.2-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ระยะเวลายาเริ่มออกฤทธิ์ 10 นาที และให้ภาวะสงบประสาทสูงสุดที่ 30 นาที ซึ่งรูปแบบยาที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สามารถเกาะยึดกับเนื้อเยื่อบริเวณใต้ลิ้นได้ดี รวมทั้งสามารถถูกชะล้างด้วยน้ำลายในช่องปากได้ง่าย ทำให้การวางยาให้อยู่ในตำแหน่งนี้ทำได้ยาก ดังนั้นการให้ยาระบบนี้ให้มีประสิทธิภาพจำเป็นต้องทำให้ยาสามารถอยู่บริเวณนี้ได้ดี และเป็นรูปแบบที่ยาถูกปลดปล่อยได้รวดเร็ว เพื่อให้ยามีขนาดสูงก่อนจะถูกซึมผ่านเนื้อเยื่อในช่องปากเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นรูปแบบยาเตรียมชนิดเจลจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าจะนำมาใช้ได้ดีกับการให้ยาระบบใต้ลิ้น

#### 2.4 ยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (Extemporaneous preparation)

เป็นยาที่เตรียมขึ้นสำหรับผู้ป่วยแต่ละบุคคล มักเตรียมในรูปแบบที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาดเพื่อให้ผู้ป่วยได้ใช้ยาในรูปแบบที่เหมาะสม ยาเตรียมประเภทนี้เป็นยาเตรียมที่มี

ความจำเพาะทั้งในแง่ของขนาดการใช้ (dose) และความเข้มข้นของยา (concentration) ในการเตรียมแต่ละครั้งมีปริมาณน้อยและใช้ระยะเวลาในการเตรียมสั้น การเตรียมยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยา อีกทั้งผู้ป่วยสามารถเข้าถึง (access) ยาที่จำเป็นได้มากขึ้น

วิธีการเตรียมยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (ผดุงขวัญ และ อรุณศรี 2545:1-4)

การเตรียมยาในรูปแบบยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายอาจแบ่งได้เป็น 2 วิธีตามที่มาหรือลักษณะของตัวยาสำคัญ ดังนี้คือ

1. วิธีการเตรียมยาปริมาณน้อยจากตัวยาสำคัญที่เป็นสารเคมีบริสุทธิ์ วิธีการนี้เตรียมยาโดยนำตัวยาสำคัญผสมกับน้ำกระสายยาตามสูตรตำรับที่ได้รับการรับรองหรือขึ้นทะเบียนเภสัชตำรับตามกระบวนการวิธีการเตรียมยาปริมาณน้อย

2. การแปรรูปของรูปแบบยาเตรียม (dosage form modification) วิธีการนี้ตัวยาสำคัญตั้งต้นอยู่ในรูปแบบยาเตรียมสำเร็จที่มีจำหน่ายในโรงพยาบาลที่นิยมที่สุดได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาฉีด เมื่อต้องการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยที่ต้องทำการปรับขนาดให้ของยาให้ถูกต้องตามอายุหรือน้ำหนักตัว จึงเป็นการเพิ่มประสิทธิผลของการใช้ยา

ข้อควรระวังหรือข้อแนะนำในการเตรียมยา ได้แก่

1. บดยาให้ละเอียด เพื่อให้มั่นใจได้ว่ายากระจายตัวดีในน้ำกระสายยา
2. เตรียมน้ำกระสายยาที่มีรสชาติ สีส และกลิ่นดี นำรับประทาน มีความหนืดพอประมาณ
3. จัดทำวิธีการเตรียมยาที่เป็นมาตรฐานไว้เป็นลายลักษณ์อักษร
4. เตรียมยาเมื่อจะใช้ ไม่ควรเตรียมยาล่วงหน้า
5. ควรเตรียมน้ำกระสายยาที่ผ่านการทดสอบความคงตัวแล้วในปริมาณเท่าที่จำเป็นต้องใช้

ใช้

6. กรณีใช้ตัวยาจากต่างบริษัทความคงตัวของยาอาจแตกต่างกัน
7. การเติมสารกันบูด (preservative) ในตำรับควรเลือกตามความเหมาะสมและใช้ตามขนาดที่กำหนด

ขนาดที่กำหนด

8. การใช้ตัวยาสำคัญซึ่งอยู่ในรูปแบบต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมาทำการแปรรูปน่าจะสะดวกกว่าการใช้ตัวยาสำคัญบริสุทธิ์

9. ควรศึกษาความคงตัวทางกายภาพเคมี และจุลชีววิทยาของยาเตรียมที่เตรียมขึ้น

ในการศึกษาครั้งนี้ได้นำยาฉีดไมดาโซแลม (Dormicum® 15 มิลลิกรัม/3มิลลิลิตร) มาใช้เตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (extemporaneous preparation) ทั้งนี้เพราะสามารถคำนวณยาตามน้ำหนักของผู้ป่วยได้

## 2.5 เจล (gel) (ประภาพร และคณะ 2543: 43-44)

เจลเป็นเภสัชภัณฑ์กึ่งแข็งกึ่งเหลวประกอบด้วย อนุภาคคอลลอยด์หรืออนุภาคคอลลอยด์ขนาดเล็กหรือโมเลกุลอินทรีย์ขนาดใหญ่อยู่ในของเหลว เจลแบ่งเป็นสองชนิด ตามลักษณะของยาพื้น คือ

2.5.1 เจลชนิดไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic gels) ยาพื้นของเจลชนิดนี้ มักประกอบด้วย liquid paraffin กับ fatty oils กับ aluminum หรือ zinc soaps

2.5.2 เจลชนิดชอบน้ำ (Hydrophilic gels) ยาพื้นของเจลชนิดนี้มักประกอบด้วย น้ำ glycerol หรือ propylene glycol ร่วมกับ สารก่อเจลที่เหมาะสม เช่น cellulose derivatives สารประกอบพวก cellulose เป็นเจลชนิดชอบน้ำซึ่งจัดเป็นยาพื้นที่จะละลายน้ำได้ ยาพื้นชนิดนี้สามารถก่อให้เกิดเจลที่เหมาะสมในการใช้เป็นระบบนำส่งยาได้ด้วย

### Cellulose derivatives

สูตรโมเลกุลของเซลลูโลสคือ  $[C_6H_7O_2(OH)_3]_n$  เมื่อ n มีค่าประมาณ 1000 สารอนุพันธ์ของเซลลูโลสที่นำมาใช้เป็นสารแขวนตะกอน ได้แก่ methylcellulose , hydroxyethylcellulose sodium carboxymethylcellulose เป็นต้น

### Hydroxyethylcellulose

เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ methylcellulose แต่ต่างกันที่มีหมู่ hydroxyethyl แทนที่หมู่ methyl แต่แทนที่ไม่ทั้งหมด ดังนั้นจึงมีสายของ polyoxyethylene side chains อยู่ในโมเลกุลด้วย สารนี้จะละลายได้ทั้งในน้ำร้อนและน้ำเย็น สารละลายที่ได้ใสกว่าสารละลายของ methylcellulose และไม่เกิดเจลเมื่อได้รับความร้อน มีความคงตัวดีในช่วง pH 2-10

ในการศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ hydroxyethylcellulose เป็นสารก่อเจลในการเตรียมไมตาโซแลม เจลเพื่อใช้ทันที (extemporaneous gel) ด้วยคุณสมบัติที่เตรียมได้ง่ายทั้งในน้ำร้อนและน้ำเย็น เจลมีความใส และคงตัวในช่วง pH 2-10 ซึ่งยาไมตาโซแลมมี pH อยู่ในช่วงนี้ ( pH 3.5) ทำให้คงตัวได้ดีในสารละลายเจล hydroxyethylcellulose

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่าการใช้ไมตาโซแลมบริหารได้ลิ้นเพื่อสงบประสาททางทันตกรรม ยังไม่มีรูปแบบยาที่เหมาะสม การให้ยาก่อนเข้ารับการดมยาสลบเพื่อผ่าตัด (premedication) ที่ขนาดยา 0.2-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ไม่ใช่เพื่อการสงบประสาท การศึกษาวิจัยนี้จึงนำรูปแบบยาไมตาโซแลมชนิดชนิดมาเตรียมขึ้นใหม่โดยเป็นรูปแบบที่เตรียมได้ง่าย ยาถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว ยึดติดบริเวณใต้ลิ้นได้ดี เพื่อยาสามารถถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่หลอดเลือดได้โดยตรง และสามารถปรับขนาดยาตามน้ำหนักผู้ป่วยได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงจัดเตรียมยาในรูปแบบเจลชนิดเตรียมใช้ทันที (Extemporaneous gel) ขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยศึกษาประสิทธิภาพการสงบประสาทในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด ฟันคุด ฟันฝัง ฟันเกิน เปรียบเทียบ

กับการรับประทานยาไมดาโซแลม ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน และขนาดยานี้ให้ประสิทธิภาพในการสงบประสาทที่ดีในงานศัลยกรรมช่องปาก

### 3. วัตถุประสงค์

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพการสงบประสาทของไมดาโซแลมเจลอมนัดลินชนิดเตรียมใช้ทันที ขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เปรียบเทียบกับไมดาโซแลมรับประทานขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยศึกษาเปรียบเทียบ

- ระยะเวลาในการออกฤทธิ์สงบประสาทและระยะเวลาในการฟื้นจากฤทธิ์ยา
- ระดับการสงบประสาทที่เวลาต่าง ๆ
- ปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่เวลาต่างๆ
- ระดับยาสูงสุดในเลือด ( $C_{max}$ ) และเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด ( $T_{max}$ )
- การยอมรับของผู้ป่วยต่อวิธีสงบประสาทและการใช้เจลอมนัดลินชนิดเตรียมใช้ทันทีในการสงบประสาท

### 4. สมมุติฐาน

การสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมเจลอมนัดลินชนิดเตรียมใช้ทันทีขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีประสิทธิภาพเท่ากับการสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมรับประทานขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม