

## บทที่ 4

### บทวิจารณ์

คุณสมบัติที่พึงประสงค์ของยาลดความดันเลือดในการจงใจลดความดันเลือด คือ ออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์เร็ว มีความสัมพันธ์ของขนาดยาและผลตอบสนองที่คาดคะเนได้ (predictable dose-response curve) ไม่มีพิษต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย ไม่มีผลข้างเคียงต่อหลอดเลือดบริเวณที่ฉีด ยา สามารถปรับขนาดการให้ (dose titration) ตามการตอบสนองของผู้ป่วยและตามต้องการได้ ไม่ทำปฏิกิริยากับยาอื่นๆ ที่ใช้ในการดมยาสลบ มีความปลอดภัยและไม่มีการที่เป็นพิษหรือรบกวนการทำงานของตับและไตจากการกำจัดยา และที่สำคัญคือไม่มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญเช่น สมองและหัวใจ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียาลดความดันเลือดที่มีคุณสมบัติดังกล่าวครบถ้วน[31] จึงนิยมใช้การให้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อที่จะช่วยลดผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด การจงใจลดความดันเลือดระหว่างการดมยาสลบโดยใช้ยานิคาร์เดเฟน มีข้อดีที่เด่นชัดกว่ายาไฮเดียม ไนโตรพรัสไซด์หลายประการคือ ไม่มีผลข้างเคียงและพิษจากสารไฮยาโนล-ไทโอไฮยานेट จำกัดการเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจที่เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกาย และไม่มีภาวะความดันเลือดสูงเมื่อหยุดยา ข้อดีกว่ายาปิดกั้นเบต้า คือไม่ลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจและ/หรือปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจและไม่ทำให้หลอดเลือดบีบตัวและข้อดีที่เด่นกว่ายาขยายหลอดเลือดโดยตรงตัวอื่นๆ คือ มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจและสมองถึงแม้ว่าจะมีความดันเลือดต่ำจึงมีความปลอดภัยสูง

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าอายุของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาอย่างต่อเนื่อง (กลุ่มควบคุม) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริหารยาโดยการให้ยาเป็นครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจัดอยู่ในกลุ่ม 1 ตามการจำแนกของสมาคมวิสัญญีแพทย์อเมริกัน มีผลการตรวจเลือดก่อนการผ่าตัดที่แสดงค่าการทำงานของไตและตับปกติ รวมถึงความดันซิสโตลิก ความดันไดแอสโตลิก ความดันเลือดแดงเฉลี่ยและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่มีความแตกต่างของความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนผ่าตัดระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 33 ราย ผู้ป่วยหญิง 3 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาเป็นครั้ง มีการเปลี่ยนแปลงความดัน

เลือดไม่คงที่ และไม่สามารถลดความดันเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการในการจงใจลดความดันเลือดได้ จึงได้คัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยรายแรกมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ลดความดันเลือด 12.5 นาที (ความดันซิสโตลิกก่อนผ่าตัด 110 มิลลิเมตรปรอท ความดันไดแอสโตลิกก่อนผ่าตัด 70 มิลลิเมตรปรอท ความดันเลือดแดงเฉลี่ยก่อนผ่าตัด 84 มิลลิเมตรปรอทและความดันซิสโตลิกก่อนได้รับยา 120 มิลลิเมตรปรอท ความดันไดแอสโตลิกก่อนได้รับยา 66 มิลลิเมตรปรอท ความดันเลือดแดงเฉลี่ยก่อนได้รับยา 84 มิลลิเมตรปรอท) แต่ไม่อยู่ในระดับที่ต้องการคือความดันซิสโตลิก 114 มิลลิเมตรปรอท ความดันไดแอสโตลิก 64 มิลลิเมตรปรอท ความดันเลือดแดงเฉลี่ย 81 มิลลิเมตรปรอทและมีการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดไม่คงที่ ผู้ป่วยรายที่สอง มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ลดความดันเลือด 2.5 นาทีแต่ความดันเลือดยังไม่อยู่ในระดับที่ต้องการและความดันเลือดอยู่ในระดับที่ต้องการภายหลังจากบริหารยา 27.5 นาทีซึ่งนานเกินไปและไม่บรรลุวัตถุประสงค์ของการจงใจลดความดันเลือด (ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าระยะเวลาจากการเริ่มเปิดแผลผ่าตัดจนกระทั่งทำให้ขึ้นกระดุกแม็กซิลลาแตกหักลงมาใช้เวลาไม่เกิน 25 นาที) และผู้ป่วยรายที่สาม มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ลดความดันเลือดถึงระดับที่ต้องการใน 2.5 นาทีแต่ไม่สามารถคงระดับความดันเลือดที่ต้องการได้ขณะผ่าตัด ทั้งนี้ในผู้ป่วยรายแรกและรายที่สามเป็นผู้ป่วยเพศหญิงและมีรูปร่างอ้วน น้ำหนักเกินขีดกำหนด (overweight) (Body Mass Index - BMI 28 และ 25 ตามลำดับ ตาม Bray's classification ค่าปกติในหญิง 19-24 น้ำหนักเกินขีดกำหนด หมายถึง BMI อยู่ระหว่าง 25-30 อ้วนหรือ obesity หมายถึง BMI มากกว่า 30) เนื่องจากความแรงของการตอบสนองต่อยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาตรงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ (site of action) เป็นสำคัญ และความเข้มข้นนี้ขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) และเนื่องจากปริมาตรของของเหลวในร่างกายสัมพันธ์กับรูปร่างและน้ำหนักตัว ในคนที่มีรูปร่างใหญ่หรืออ้วนมีส่วนประกอบของร่างกายที่เป็นน้ำน้อยและไขมันมาก ดังนั้นคนที่มีรูปร่างใหญ่หรืออ้วนมักจะมีการตอบสนองต่อยาน้อยกว่าคนรูปร่างเล็กผอมบาง ต้องใช้ยาในขนาดมากขึ้นเพื่อให้ได้ผลเท่ากันหรือเพิ่มความถี่ในการให้ยา นอกจากนี้การบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นครั้งนั้น ความเข้มข้นของยาในพลาสมาไม่สามารถสูงคงที่ตามต้องการได้ตลอดเวลา ในขณะที่การบริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องสามารถควบคุมความเข้มข้นของยาในพลาสมาให้คงที่ตามต้องการได้ตลอดเวลา แต่ทั้งนี้จากผลการศึกษาไม่พบผู้ป่วยหญิงรูปร่างอ้วนในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องจึงไม่พบปัญหาดังกล่าว

ดังนั้นการบริหารยานิคาร์เดเฟนโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นครั้ง ควบคุมจนถึงปัจจัยทาง สรีรกายวิทยาด้วยรวมทั้งอาจมีปัญหในการควบคุมความดันเลือดให้คงที่ ทั้งนี้อาจต้องให้ยาใน ขนาดมากขึ้นหรือเพิ่มความถี่ในการให้ยา ร่วมกับการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันอาทิเช่น ยาดมสลบ isoflurane เพื่อเสริมฤทธิ์การขยายหลอดเลือดและการเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

จากผลการศึกษาระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยานิคาร์เดเฟน(onset) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการ บริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาเป็นครั้งใช้เวลาในการลดความดัน เลือด 4.83(2.5-17.5) นาที ถึงระดับความดันเลือดที่ต้องการเร็วกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่อง 7.17 (2.5-22.5) นาที ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา กล่าวคือ Bernard และคณะ [117,120] พบว่าเมื่อบริหารยานิคาร์เดเฟนโดยการให้ยาอย่างต่อเนื่องในการจลใจลดความดันเลือด ขณะดมยาสลบระหว่างการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกและผ่าตัดกระดูกสันหลังในผู้ใหญ่ ยามีระยะ เวลาเริ่มออกฤทธิ์เท่ากับ 7(5-9) นาที และ 11(5-17) นาที ตามลำดับ แม้ว่า Tobias และคณะ [34,121] รายงานว่ายามีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เพียง 5.1(2-10) นาที และ 5.5(2 -12) นาที เมื่อ บริหารยานิคาร์เดเฟนด้วยวิธีเดียวกันระหว่างผ่าตัดกระดูกสันหลังและกระดูกขากรรไกรในเด็กตาม ลำดับ ทั้งนี้ความแตกต่างของระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ในการศึกษาที่กล่าวมา อาจเนื่องจากชนิด ของยาก่อนดมยาสลบ ยาดมสลบ ยาระงับปวดที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่แตกต่างกัน Bernard และคณะ[117,120] ใช้ diazepam ชนิดเม็ดเป็นยาก่อนดมยาสลบ N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> เป็นยาดมสลบและ alfentanil ระงับปวด ในขณะที่ Tobias และคณะ[34,121]ใช้ midazolam ชนิดฉีดเป็นยาก่อนดม ยาสลบ isoflurane เป็นยาดมสลบและ sufentanil ระงับปวด และการศึกษาที่คณะผู้วิจัยใช้ diazepam ชนิดเม็ดเป็นยาก่อนดมยาสลบ halothane เป็นยาดมสลบและ morphine ระงับปวด เนื่องจาก isoflurane มีผลขยายหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่า halothane และ sufentanil เป็น opioid ที่มีความแรง (potency) สูงและมีฤทธิ์ sympatholytic ช่วยเสริมฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา นิคาร์เดเฟน ปัจจัยเหล่านี้จึงอาจส่งผลให้ยามีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วขึ้น

จากการศึกษาของ Frishman และคณะ[107] ซึ่งพบว่ามีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเพิ่ม ขึ้นจาก 1 ชั่วโมงเมื่อบริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียว (single bolus) เป็น 4-8 ชั่วโมงเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) และผลการศึกษาระยะ เวลาที่ความดันเลือดกลับสู่ค่าปกติก่อนผ่าตัดของยานิคาร์เดเฟนในครั้งนี้ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการ บริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาเป็นครั้ง ใช้เวลา 87.33(10-190) นาที มาก กว่าให้การให้ยาอย่างต่อเนื่อง 77.33 (10-170) นาที ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Turlapaty

และคณะ[104] ที่พบว่ายานิคาร์เดพีน 5-20 มิลลิกรัมที่บริหารทางหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา 1.2-2.1 ชั่วโมง แต่มากกว่าการศึกษาของ Bernard และคณะ[117,120] ซึ่งพบว่าระยะเวลาที่ความดันเลือดกลับสู่ค่าปกติของยานิคาร์เดพีนมีค่า 43(27-88) นาที เมื่อบริหารยานิคาร์เดพีนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาอย่างต่อเนื่อง โดยระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาที่นานขึ้นไม่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในซีรัมและผลดังกล่าวพบได้กับยาด้านแคลเซียมอื่นๆ ในขณะที่การศึกษาของ Tobias และคณะ[34,121] พบว่าความดันเลือดกลับสู่ค่าปกติก่อนผ่าตัดใช้เวลาเพียง 18.1(8-60) นาที และ 16(8-28) นาที ตามลำดับ โดยการศึกษาที่กล่าวถึงทั้งหมดไม่พบผลข้างเคียงจากการขยายหลอดเลือดของยาที่นานขึ้น ซึ่ง Tobias และคณะ อธิบายว่าฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของยาที่นานขึ้นอาจเนื่องมาจากการแตกต่างของ free fraction ของยาในซีรัมและตำแหน่งออกฤทธิ์ และมีข้อดีคือ ป้องกันการเกิดภาวะความดันเลือดสูงภายหลังหยุดขยายหลอดเลือด ซึ่งมักพบในการใช้ยาไซเดียม ไนโตรพรัสไซด์จากการเพิ่มของเรนินใน พลาสมาและ catecholamines จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าการบริหารยานิคาร์เดพีนทั้ง 2 วิธีมีระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาที่นานขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ อาจเนื่องมาจากขนาดของยานิคาร์เดพีนที่ให้และระยะเวลาที่ใช้เทคนิคการจางใจลดความดันเลือดแตกต่างกันในแต่ละชนิดการผ่าตัด การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือไม่ได้วัดระดับยานิคาร์เดพีนในพลาสมา จึงไม่สามารถเปรียบเทียบโดยตรงกับการศึกษาที่ผ่านซึ่งทำการวัดระดับยาในพลาสมา อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงจากระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาที่นาน กล่าวคือจากการเฝ้าระวังผู้ป่วยทุกราย พบว่ามีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงปกติ ปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมงอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่พบภาวะพ่นจากยาสลบซ้ำ และเกิดประโยชน์จากระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาที่นานสามารถทำผ่าตัดต่อไปในขณะที่ความดันเลือดไม่สูงจึงช่วยลดการเสียเลือดขณะผ่าตัด

การศึกษานี้บันทึกการเปลี่ยนแปลงของความดันซิสโตลิก ความดันไดแอสโตลิก ความดันเลือดแดงเฉลี่ย อัตราการเต้นของหัวใจและความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงทุก 2.5 นาทีหลังบริหารยาและ 10 นาทีภายหลังหยุดบริหารยา เนื่องจากยานิคาร์เดพีนออกฤทธิ์ภายใน 1-5 นาที และมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยายาว โดยใช้การวัดความดันเลือดภายนอกเส้นเลือด เนื่องจากระดับการลดความดันเลือดสำหรับการผ่าตัดชนิดนี้ไม่ต่ำมากและการออกฤทธิ์ลดความดันเลือดของยานิคาร์เดพีนไม่เร็วมากนัก

ดังได้กล่าวแล้วในเบื้องต้นว่าเหตุผลหลักในการจางใจลดความดันเลือดระหว่างผ่าตัดคือ ลดการเสียเลือดและหลีกเลี่ยงอันตรายที่เกิดจากการให้เลือด ดังนั้นผลการศึกษาในเรื่องของการเสีย

เลือดเป็นปัจจัยสำคัญในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาลดความดันเลือดที่ใช้ จากการศึกษานี้พบว่า ปริมาณเลือดที่เสียไประหว่างการผ่าตัดเฉพาะกระดูกขากรรไกรบนชนิดเลอฟอร์ท วัน เพียงอย่างเดียว ในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยานิคาร์เดเฟนทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาเป็นครั้งไม่แตกต่างจากการให้ยาต่อเนื่องคือ 376.6(150-600) มิลลิลิตร และ 406.6(250-590) มิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาย้อนหลังของ Zellin และคณะ[178] ที่พบว่าในการผ่าตัดชนิดเดียวกันของผู้ป่วย 30 คนโดยใช้ยาลาเบทาลอลในการจางใจลดความดันเลือด มีปริมาณเลือดที่เสียไปเฉลี่ย 736.7(200-1400) มิลลิลิตร และการศึกษาอัตราภาวะแทรกซ้อนระหว่างการผ่าตัดกระดูกขากรรไกรโดย Panula และคณะ[179] พบว่าปริมาณเลือดที่เสียไประหว่างการผ่าตัดชนิดเดียวกันในผู้ป่วย 146 คนมีค่าเฉลี่ย 697 มิลลิลิตร แสดงให้เห็นว่าการบริหารยานิคาร์เดเฟนในการจางใจลดความดันเลือดมีประสิทธิภาพช่วยลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด

เมื่อพิจารณาการเสียเลือดที่เกิดจากการผ่าตัดกระดูกขากรรไกรทั้งบนและล่างของการศึกษานี้พบว่า ปริมาณเลือดที่เสียไประหว่างการให้ยาเป็นครั้งไม่แตกต่างจากการให้ยาอย่างต่อเนื่องคือ 551(350-750) มิลลิลิตรและ 540.8 (342-700) มิลลิลิตร ตามลำดับ มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Golia และคณะ[39] 438 (300-700) มิลลิลิตร Lessard และคณะ[37] 454 ±211.3 มิลลิลิตร Blau และคณะ[36] 436 ± 65 มิลลิลิตร และ Moenning และคณะ[180] 404.4 มิลลิลิตร ทั้งนี้ชนิดและวิธีการผ่าตัด ระดับความยากง่ายของการผ่าตัด ระยะเวลาการผ่าตัดและระยะเวลาที่จางใจลดความดันเลือดของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน แต่ก็อยู่ในช่วงที่ใกล้เคียงกันและน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Samman และคณะ[76] และ Panula และคณะ[179] ซึ่งเสียเลือด 606 มิลลิลิตรและ 889 มิลลิลิตร ตามลำดับ จากเหตุผลในข้างต้นจากการศึกษาครั้งนี้ถึงแม้ว่าการศึกษาปริมาณเลือดที่เสียไประหว่างการผ่าตัดและคุณภาพของบริเวณผ่าตัดไม่สามารถแบ่งแยกความแตกต่างระหว่างสองวิธีได้อย่างชัดเจน แต่มีข้อสังเกตบางประการว่ากลุ่มที่ให้ยาเป็นครั้งมีการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดน้อยกว่าและมีเลือดออกบริเวณผ่าตัดน้อยกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจเนื่องมาจากว่ากลุ่มที่ให้ยาเป็นครั้งมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่าและระยะเวลาที่ความดันเลือดกลับสู่ค่าปกติก่อนผ่าตัดนานกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่อง

เนื่องจากปัจจัยทางสรีรกายวิทยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ น้ำหนัก ขนาดร่างกาย อายุ เพศ ลักษณะเฉพาะ รวมทั้งสุขภาพของแต่ละคนที่ไม่เหมือนกัน และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่ ขนาดยา รูปแบบยา วิธีการบริหาร และการบริหารยาร่วมกันหลายชนิด ทำให้การตอบสนองต่อยาและความแรงของฤทธิ์ยาแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ดังนั้นการบริหารยาให้ได้ผลดีและปลอดภัย จำ

เป็นต้องคำนึงถึงภาวะดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นการบริหารเป็นครั้งหรือต่อเนื่อง บริหารยาเพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิด และเพื่อให้การจูงใจลดความดันเลือดเกิดประโยชน์สูงสุดและภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ควรเริ่มบริหารยาเพื่อลดความดันเลือดให้ทันท่วงทีและเหมาะสมกับชนิดของการผ่าตัด การนำยานิคาร์เดเฟนไปใช้ทางคลินิกอาจต้องบริหารยานิคาร์เดเฟนร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ลดความดันเลือดชนิดอื่น อาทิเช่น ยาดมสลบ isoflurane หรือยาปิดกั้นเบต้า esmolol เพื่อเสริมฤทธิ์และลดปริมาณการใช้ยานิคาร์เดเฟนลงหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาที่นานขึ้น

นอกจากนี้การจูงใจลดความดันเลือดควรทำด้วยความระมัดระวัง ค่อยเป็นค่อยไป ไม่ควรลดความดันเลือดมากกว่าร้อยละ 20-30 ของความดันเลือดปกติของผู้ป่วย โดยพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ ประโยชน์ ผลเสีย และข้อห้าม รวมทั้งการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และหยุดทำเมื่อพบว่าอาจมีภาวะแทรกซ้อนหรือหมดข้อบ่งชี้ รวมทั้งควรมีการดูแลผู้ป่วยในระยะฟื้นตัวหลังการจูงใจลดความดันเลือดและหลังการผ่าตัดอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น