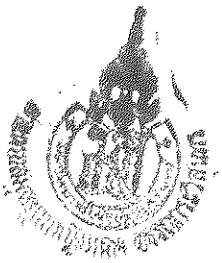


รูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมเพื่อควบคุมความวิตกกังวลและความเจ็บปวด ในผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวลที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่สาม ที่มีความยากในระดับปานกลางถึงยากมาก

Proper Regimen for Anxiety and Pain Control in Anxious Patients Undergoing Moderate Difficulty Third Molar Surgery

พีระ เจริญสุข

Peera Jarearnsuk

1
เลขหมู่ RK525 พ6ส 2544 ฉ.2
Bib Key 211909
1 1 ก.ค. 2544

วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Master of Science Thesis in Oral and Maxillofacial Surgery

Prince of Songkla University

2544

ชื่อวิทยานิพนธ์	รูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมเพื่อควบคุมความวิตกกังวลและความเจ็บปวดในผู้ที่มีความวิตกกังวลที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่สามที่มีความยากในระดับปานกลางถึงยากมาก
ผู้เขียน	นายพีระ เจริญสุข
สาขาวิชา	ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล

คณะกรรมการที่ปรึกษา

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ทพญ. ปริศนา ปริพัฒนานนท์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ. มยุรี วศินานุกร)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ทพญ. อุรีพร เล็กกัต)

คณะกรรมการสอบ

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ทพญ. ปริศนา ปริพัฒนานนท์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ. มยุรี วศินานุกร)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ทพญ. อุรีพร เล็กกัต)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ทพญ. อรสา ไวคกุล)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ปิติ ทฤษฎิคุณ)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. ปิติ ทฤษฎิคุณ)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

หอสมุด ดุษฎีบัณฑิต อรรถกระวีสุนทร
ได้รับมอบ
จำนวน 1 เล่ม 11 ก.ค. 2544

ชื่อวิทยานิพนธ์ รูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมเพื่อควบคุมความวิตกกังวลและความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวลที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่สามที่มีความยากในระดับปานกลางถึงยากมาก

ผู้เขียน นายพีระ เจริญสุข

สาขาวิชา ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล

ปีการศึกษา 2543

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษารูปแบบยาที่เหมาะสม 2 รูปแบบที่ใช้ในการสงบประสาทและควบคุมความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 ที่มีความยากในระดับปานกลางขึ้นไป

วิธีการศึกษา ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 30 คน ที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน แบบสุ่มอำพราง 2 ฝ่าย ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาไมดาโซแลมฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับยานาโพรเซนชนิดรับประทานขนาด 550 มิลลิกรัม ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ โดยที่ขนาดของยาไมดาโซแลมไม่เกิน 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ป่วยทุกราย การประเมินผลทำโดยผู้ทำการผ่าตัดประเมินผู้ป่วยขณะผ่าตัด โดยดูผลสงบประสาท ความราบรื่นในการผ่าตัด ทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพ และค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง ประเมินผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาโดยการระลึกถึงรูปภาพ ประเมินอาการบวมภายหลังการ ผ่าตัด ความพึงพอใจของผู้ป่วย ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และประสิทธิภาพของยาระงับปวดในวันรุ่งขึ้นภายหลังการผ่าตัด

ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน มีผลสงบประสาท ความราบรื่นในการผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมและให้ผลระงับอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา อาการบวมภายหลังการผ่าตัดและความพึงพอใจของผู้ป่วยพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

ส่วนการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพและค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงพบมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยโดยไม่มีผลทางคลินิกต่อผู้ป่วยพบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด และภายหลังการผ่าตัดเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป การใช้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมทางหลอดเลือดดำร่วมกับยานาโพรเซนเพื่อควบคุมความเจ็บปวดเป็นรูปแบบยาที่เหมาะสมเพื่อสงบประสาทและระงับอาการปวดในผู้ป่วยที่มีความกลัวและความวิตกกังวลที่เข้ารับการผ่าตัดเล็กในงานศัลยกรรมช่องปาก

Thesis Title Proper Regimen for Anxiety and Pain Control in Anxious Patients Undergoing Moderate Difficulty Third Molar Surgery

Author Peera Jarearnsuk

Major Program Oral and Maxillofacial Surgery

Academic Year 2000

Abstract

Purpose To evaluate the two regimens used for anxiety and pain control in anxious patients undergoing moderate difficulty third molar surgery.

Patients and method A randomized double blind clinical trial was performed in 30 patients undergoing surgical removal of the impacted third molars under local anaesthesia from January 1999 to February 2000 . Patients were randomly allocated in either midazolam with fentanyl group or midazolam with naproxen group. Fentanyl 1 mcg/kg intravenously or Naproxen 550 mg. orally was blind given prior to operation .

The maximum dose of midazolam of any group was limited at 0.1 mg /kg.

Patient's demographic data , sedation level , degree of postoperative swelling , operation condition , recovery time , vital signs , intraoperative and postoperative complications were recorded . The efficacy of analgesic drug postoperative pain control was measured by visual analog scale and a number of paracetamol tablets taken during 24 hours postoperatively .

Result The sedation level , operation condition in patient receiving midazolam combined with naproxen were in optimal level. Pain scores and a number of paracetamol tablets in this group were statistically significant less than in midazolam combined with fentanyl group ($p < 0.05$) The changes in vital signs and oxygen saturation did not affected the patients clinically .

There were no statistical differences in amnesic effect, degree of postoperative swelling and patient's satisfaction.($p < 0.05$) Minor intraoperative and postoperative complications were foud in both groups.

Conclusion Midazolam combined with naproxen appeared to be safe and efficacious for sedation and analgesia in anxious patients undergoing moderatly diffficult third molar surgery .

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ รศ. ทพญ. ปริศนา ปริพัฒนานนท์ ผศ. พญ. มยุรี วศินานุกร ผศ. ดร. ทพญ. อุรีพร เล็กกัต ซึ่งเป็นอาจารณ์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้ความกรุณาให้คำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้ รวมทั้งอาจารย์ยังสละเวลาอันมีค่าในการช่วยตรวจทาน แก้ไขงานเขียนวิทยานิพนธ์ และทั้งนี้ขอขอบคุณ คุณพรพรรณ ด่านวรนันท์ คุณพวงจิตร ถิ่นธารา วิสัญญีพยาบาลประจำห้องผ่าตัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ซึ่งเป็นผู้ช่วยในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ได้กรุณาสนับสนุนเงินทุนในการทำวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้

และที่ลืมไม่ได้ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ทพญ. นิตรา รักษ์เกียรติวงศ์ ผู้ซึ่งคอยเป็นกำลังใจ และคอยดูแลข้าพเจ้าตลอดมาและตลอดเวลา

พีระ เจริญสุข

สารบาญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(3)
Abstract	(5)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบาญ	(8)
รายการตาราง	(10)
รายการภาพประกอบ	(11)
บทที่	
1. บทนำ	1
บทนำต้นเรื่อง	1
วัตถุประสงค์	2
การตรวจเอกสาร	4
การให้ยาสงบประสาทในงานศัลยกรรมช่องปาก	4
การให้สงบประสาทโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	9
การให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน	13
การให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมฉีดเข้าหลอดดำในงานทันตกรรม	17
ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดและบทบาทของยาระงับการอักเสบชนิดไม่ใช่สารสเตียรอยด์ในการระงับปวดจากการผ่าตัด	26
2. วิธีการวิจัย	31
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	31
วัสดุ	33
อุปกรณ์	34
วิธีการดำเนินการ	40
3. ผลการวิจัย	45

สารบาญ (ต่อ)

	หน้า
4. บทวิจารณ์	62
5. บทสรุป	70
บรรณานุกรม	71
ภาคผนวก	81
แบบฟอร์มในการเก็บรวบรวมข้อมูล	82
การจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม Physical Status ของ American Sociaty of Anesthesiologists	91
ภาพแสดงวัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	92
ประวัติผู้เขียน	97

รายการตาราง

ตาราง	หน้า
1. แสดงข้อมูลพื้นฐาน	45
2. แสดงระดับภาวะสงบประสาท	46
3. แสดงผลความราบรื่นในการผ่าตัด	47
4. แสดงผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา	48
5. แสดงเวลาในการฟื้นตัวจากภาวะสงบประสาท	49
6. แสดงระดับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด	50
7. แสดงจำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมภายใน 12 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด	52
8 .แสดงเวลาจากเริ่มผ่าตัดถึงเวลาที่รับประทานยาเสริมครั้งแรก	53
9. แสดงจำนวนคนที่มีอาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด	54
10.แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด	55
11.แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด	56
12. แสดงผลประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัด	57

รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1. แสดงการแพร่กระจายของยาเมื่อฉีดยาเข้าสู่พลาสม่า	9
2. แสดงการฟื้นจากยาสงบประสาทหลังฉีดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ	10
3. แสดงกลไกในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน	14
4. แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาไดอะซีแพมและไมดาโซแลม	15
5. แสดง carbondioxide response curve	19
6. แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาฟลูมาเซนีล	20
7. แสดงกลไกการเกิดความเจ็บปวดที่ระบบประสาทรอบนอก	26
8. แสดงกลไกการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์	28
กราฟ	
1. แสดงระดับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด	51
2. แสดงการเปลี่ยนแปลงความดันซีสโตลิก	59
3. แสดงการเปลี่ยนแปลงความดันไดแอสโตลิก	59
4. แสดงการเปลี่ยนแปลงของชีพจร	60
5. แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง	60

บทที่ 1

บทนำ

บทนำต้นเรื่อง

ในงานศัลยกรรมช่องปากการควบคุมความกลัว ความวิตกกังวล และความเจ็บปวดของผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัดที่ทำภายใต้ยาชาเฉพาะที่เป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้การผ่าตัดราบรื่นและประสบความสำเร็จ การทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะสงบแบบมีสติ (conscious sedation) เป็นวิธีการเสริมที่มีประสิทธิภาพในการช่วยลดความกลัวและความวิตกกังวลของผู้ป่วยต่อการผ่าตัดโดยผู้ป่วยยังคงมีสติ (conscious) มีปฏิกริยารีเฟล็กซ์ป้องกันตัวเอง (protective reflex) เช่น ไอ จาม กลืน ที่เป็นปกติ หายใจได้โดยตัวเอง สามารถตอบสนองต่อคำสั่งของทันตแพทย์ผู้ทำการรักษาได้ (Ryder and Wright, 1988 ; Benette, 1984) การให้ยาสงบประสาทมีหลายวิธีแต่วิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous sedation) เป็นวิธีการที่คาดผลสงบประสาทได้แน่นอน สามารถให้ยาทีละน้อย เพื่อให้ผู้ป่วยค่อยๆ เปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆ จนเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ (titration) นิยมใช้ในงานศัลยกรรมช่องปาก (Moore, Finder and Jackson, 1997 ; Luyk and Whitley, 1991) โดยตัวยาที่ใช้ในปัจจุบันคือยาไมดาโซแลม (midazolam) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยาเบ็นโซไดอะเซพีนที่มีฤทธิ์สั้น (short acting benzodiazepine) มีข้อดี คือ ออกฤทธิ์ได้เร็ว ให้ผลสงบประสาทที่ดี ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาที่ดี ผู้ป่วยฟื้นจากภาวะสงบประสาทได้เร็วโดยไม่มีผลสงบประสาทตกค้าง ไม่เจ็บเวลาฉีดเข้าหลอดเลือดและมีผลข้างเคียงต่อหลอดเลือดในตำแหน่งที่ฉีดยาน้อย แต่การให้ยาสงบไม่สามารถควบคุมความเจ็บปวดขณะผ่าตัดและหลังผ่าตัดได้ จึงมีการใช้ยาระงับอาการปวดเข้ามาร่วมในขณะผ่าตัดโดยใช้ยาฉีดในกลุ่มเสพติด ได้แก่ ยาเฟนตานีล (fentanyl) ซึ่งระงับอาการปวดระหว่างการผ่าตัดได้ดี แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญจากการใช้ยาร่วมกันคือ มีผลกดการหายใจของผู้ป่วย ทำให้ความดันโลหิตต่ำและเนื่องจากเฟนตานีลมีฤทธิ์ระงับปวดในเวลาที่สั้นจึงไม่สามารถควบคุมความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดได้ ขณะที่ยาระงับอาการปวดในกลุ่มที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์จะให้ผลระงับอาการปวดหลังการผ่าตัดได้ดีกว่าเนื่องจากออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่า และเมื่อให้รับประทานก่อนเริ่มทำการผ่าตัด ตัวยาจะปรากฏในเนื้อเยื่อขณะที่เนื้อเยื่อได้รับอันตรายจากการผ่าตัด จะทำการยับยั้งการสร้าง (synthesis) และลดผลโดยตรงของสารโพรสทาแกลนดินส์ต่อเนื้อเยื่อ ทำให้สามารถระงับอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ดีกว่าการให้ยาภายหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้น (Sisk and Grover, 1990 ; Sisk, Mosley and Martin, 1989 ; Dinone,et al,1984) ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ยานาโพรเซนเป็นตัวหนึ่งซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรดโพรพิโอนิก (propionic acid) มีผลระงับอาการปวดที่ดี

(analgesic effect) สะดวกในการรับประทานเนื่องจากมีฤทธิ์ระงับอาการปวดยาวนานประมาณ 8 – 12 ชั่วโมง เริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30 นาทีหลังรับประทานยา มีความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสม่าใน 2– 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (Sisk and Grover,1990) จึงเหมาะสำหรับการใช้ในการควบคุมความเจ็บปวด

ดังนั้นหากมีการใช้ยาระงับอาการปวดตัวอื่นมาทดแทนการใช้ยาแฟนตานีลร่วมกับการใช้ยาไมดาโซแลมเพื่อสงบประสาท เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดการกดหายใจและความดันโลหิตต่ำ โดยที่ผู้ป่วยยังคงสงบและการผ่าตัดสามารถดำเนินไปได้อย่างราบรื่น นอกจากนั้นยังสามารถควบคุมความเจ็บปวดระหว่างการผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัดได้ดี ยาระงับปวดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์อาจเป็นทางเลือกทางหนึ่งในการควบคุมวิตกกังวลและความเจ็บปวดในการผ่าตัด

การวิจัยครั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อหารูปแบบของการให้ยาที่เหมาะสมในการช่วยควบคุมความวิตกกังวลและความเจ็บปวดในงานผ่าตัดในช่องปาก โดยใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลเป็นรูปแบบหลักในการศึกษา โดยเปรียบเทียบกับรูปแบบที่นำเสนอคือ การใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนในผู้ป่วยที่มีความกลัวและความวิตกกังวลที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 ที่มีความยากในระดับปานกลางถึงยากมากภายใต้ยาชาเฉพาะที่ โดยศึกษา ผลสงบประสาท (sedative effect) ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา (anterograde amnesia) การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพ ได้แก่ ความดันโลหิต ชีพจร อัตราการหายใจ ค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง ความราบรื่นในการทำผ่าตัด (operation condition) อาการปวดภายหลังการผ่าตัด อาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างและภายหลังการผ่าตัดรวมทั้งความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อวิธีการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้โดยมีคำถามในการวิจัยดังต่อไปนี้

1. การให้ยาไมดาโซแลมร่วมกับนาโพรเซนมีประสิทธิภาพเพียงพอหรือไม่สำหรับช่วยสงบประสาทและระงับความเจ็บปวดระหว่างการผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัดในช่องปากภายใต้ยาชาเฉพาะที่
2. การผ่าตัดสามารถทำได้อย่างราบรื่นหรือไม่
3. การให้ยาไมดาโซแลมร่วมกับนาโพรเซนจะมีปัญหาเกิดภาวะเลือดแดงขาดออกซิเจน (hypoxia) จากการที่ต้องใช้ยาไมดาโซแลมในขนาดที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับแฟนตานีลหรือไม่

ในการศึกษานี้แม้ว่ายาเฟนตานีล เป็นยาระงับอาการปวดที่มีฤทธิ์สั้น เมื่อเทียบกับยานาโพรเซน ซึ่งมีฤทธิ์ระงับอาการปวดที่นานกว่า ซึ่งในความเป็นจริงไม่สามารถที่นำมาเปรียบเทียบกันได้ในแง่ระงับอาการปวดหลังการผ่าตัด แต่ในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา (efficacy) ในแง่ระงับอาการปวด แต่จะศึกษาผลจากการให้ยาในรูปแบบหนึ่งคือ ยาไมดาโซแลมร่วมกับนาโพรเซน เพื่อคาดหวังว่าเมื่อใช้ยาร่วมกันแล้วจะสามารถให้ผลทั้งสงบประสาทและมีความราบรื่นในการผ่าตัดที่ดีซึ่งอาจนำมาใช้ได้เพื่อหลีกเลี่ยงผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับเฟนตานีล คือ การกดการหายใจของผู้ป่วย

นอกจากนี้ผลระงับอาการปวดของยานาโพรเซนในระหว่างและหลังการผ่าตัดก็จะเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยสบายขึ้นในช่วงหลังการผ่าตัดช่วงแรก ทำให้มีความรู้สึกที่ดีต่อการผ่าตัด ลดความหวาดกลัวลงได้

ถึงแม้จะมียาระงับอาการปวดชนิดเสพติดชนิดอื่นในรูปแบบรับประทานเช่นยาทรามาดอล (tramadol) ซึ่งมีฤทธิ์ที่ยาวนานกว่าเฟนตานีล แต่การที่ไม่เลือกใช้ยาระงับปวดชนิดนี้มาใช้ร่วมกับยาไมดาโซแลม เพราะว่าการดูดซึมยาจากวิธีรับประทานจะมีผลที่ไม่แน่นอนขึ้นอยู่กับการตอบสนองของแต่ละบุคคล ทำให้คาดผลจากยาได้ไม่แน่นอน อีกทั้งหากผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ไวเกินต่อยาอาจเกิดภาวะการหายใจที่รวดเร็วขึ้นมาได้หรือหากผู้ป่วยดื้อต่อยาอาจทำให้ฤทธิ์ระงับอาการปวดจากยาได้ผลที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับยาเฟนตานีลซึ่งเป็นยาชนิดยาฉีด มีการดูดซึมยาที่แน่นอนกว่า ทำให้ได้ผลระงับอาการปวดที่แน่นอนกว่า โดยแบ่งให้ยาจากการคำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วยได้ ซึ่งสามารถหลีกเลี่ยงการที่ผู้ป่วยจะได้รับยาเกินขนาดจนเกิดการหายใจได้

การตรวจเอกสาร

1. การให้ยาสงบประสาทในงานศัลยกรรมช่องปาก

การทำให้ผู้ป่วยสงบแบบมีสติ (conscious sedation) เป็นวิธีการในการจัดการกับความกลัว และความวิตกกังวลของผู้ป่วย โดยทำให้ผู้ป่วยสงบ ลดความกลัวและความวิตกกังวลก่อนการผ่าตัดยอมรับและให้ความร่วมมือในการผ่าตัด

สามารถแบ่งตามการให้ยาได้เป็น 2 วิธี (Malamed and Quinn, 1995) คือ

1. การทำให้เกิดภาวะสงบประสาทโดยการใช้ยา (pharmacosedation) ซึ่งอาศัยฤทธิ์ของยาที่ให้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้เกิดภาวะสงบประสาทเกิดขึ้น การบริหารยามีหลายวิธีดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป
2. การทำให้เกิดภาวะสงบประสาทโดยวิธีการไม่ใช้ยา (iatrosedation) เป็นวิธีการซึ่งอาศัยการสื่อสารระหว่างผู้ทำการรักษาและผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยคลายความวิตกกังวลและมีความเชื่อมั่นในตัวผู้ทำการรักษา ทำให้ยอมรับและให้ความร่วมมือที่ดีในการรักษาได้ อาจทำได้โดยการอธิบายหรืออื่น ๆ เช่น การสะกดจิต (hypnosis)

วิธีการทำให้สงบแบบมีสติ ผู้ป่วยยังคงมีสติ (conscious) ตอบสนองต่อคำพูดหรือปฏิบัติตามคำสั่งของทันตแพทย์ผู้ทำการรักษาได้ มีกลไกในการป้องกันตนเอง (protective reflex) เช่น ไอ จาม กลืน และหายใจเองได้ (Kaufman and Jastak, 1995 ; Ryder and Wright, 1988 ; Benett, 1984)

การให้ยาสงบประสาทเป็นการให้ยาโดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงอย่างช้า ๆ เข้าสู่ความลึกของการสลบตามแบบของกอเดลระดับขั้นที่ 1 (Malamed and Quinn, 1995 quoting Guedel, 1937) ซึ่งยังคงเป็นขั้นที่ผู้ป่วยยังมีสติ แต่อยู่ภายใต้ผลของยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง โดยผู้ป่วยจะรู้สึกผ่อนคลาย มีความสนใจต่อสิ่งรอบตัวน้อยลง (less awareness) มีการเคลื่อนไหวของลูกตาเป็นปกติสามารถกลอกตาตามนิ้วมือของผู้สั่งได้ ซึ่งเป็นภาวะสงบประสาทที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยนอก (outpatient) ที่เข้ารับการรักษาในงานศัลยกรรมช่องปากเพื่อลดความกลัวและความวิตกกังวลก่อนการผ่าตัด แต่หากผู้ป่วยเริ่มที่จะไม่ตอบสนองต่อคำสั่งของผู้ทำการรักษาและกลไกป้องกันตัวเองของผู้ป่วย เช่น การไอ การกลืน การอาเจียร เริ่มหมดไปแสดงว่าผู้ป่วยกำลังอยู่ในช่วงท้ายของขั้นที่ 1 และกำลังเข้าสู่ขั้นที่ 2 ซึ่งไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนนัก อาการแสดงของผู้ป่วยที่สามารถบ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงอันนี้คือปฏิกริยารีเฟล็กซ์ของหนังตาโดยลองเขี่ยขนตาผู้ป่วยเบาๆ

หากผู้ป่วยมีการตอบสนองโดยการกระพริบตาแสดงว่าผู้ป่วยยังคงมีสติแต่หากไม่มีการตอบสนองแสดงว่ากำลังเข้าสู่ขั้นที่ 2 แล้ว

ลักษณะการกดระบบประสาทจากยาสงบประสาทจะเป็นลักษณะกดจากสมองส่วนสูงลงข้างล่าง (descending depression) โดยเริ่มจากการกดการทำงานของสมองส่วนซีรีบรัลคอร์เทก (cerebral cortex) ทำให้เกิดการสูญเสียความรู้สึกสัมผัส (sensory) ตามด้วยการสูญเสียการทำงานของระบบการสั่งการ (motor) ของร่างกาย ต่อมาสมองส่วนซีรีบรัลแกงเกลีย (cerebral ganglia) ซีรีเบลลัม (cerebellum) เมดุลล่า (medulla) จะถูกกดการทำงานตามลำดับ การกดสมองส่วนเมดุลล่าจากฤทธิ์ของยาสงบประสาทจะมีผลกดการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดและระบบการหายใจ ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาที่เกินขนาด (drug overdose)

การให้ยาสงบประสาทสามารถบริหารยาได้หลายวิธีดังนี้

1. การบริหารยาแบบให้ยาทางใต้ลิ้น (sublingual administration)

เป็นวิธีการบริหารยาโดยให้ยาอมใต้ลิ้นเพื่อให้ยาละลายและถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดใต้ลิ้นได้ ข้อดีของการบริหารยาแบบให้ยาอมใต้ลิ้น คือ ออกฤทธิ์ได้เร็ว ยาละลายและดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดส่วนกลางของร่างกาย (central circulation) ได้โดยตรง โดยไม่ผ่านระบบไหลเวียนเลือดที่ตับ (enterohepatic circulation) ดังนั้นยาจึงไม่ถูกเปลี่ยนรูปที่ตับก่อนที่จะเข้าสู่สมองส่วนกลางเพื่อออกฤทธิ์ (Malamed and Quinn, 1995 quoting Motwani and Lipworth, 1991) ส่วนข้อเสียของการบริหารยาโดยวิธีนี้คือไม่สามารถให้ยาทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้และมียาบางชนิดมีรสขม เช่น ยาไมดาโซแลม ไม่เหมาะที่จะใช้อมใต้ลิ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก (Lyons,et al, 1995)

2. การบริหารยาโดยให้ยาผ่านเข้าทางจมูก (intranasal administraion)

เป็นวิธีการให้ยาโดยผ่านเข้าทางจมูกเพื่อให้ยาถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อบุผิวของจมูก (nasal mucosa) เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตและเข้าสู่สมองส่วนกลางเพื่อออกฤทธิ์ได้ ข้อดีของการบริหารยาโดยให้ผ่านเข้าทางจมูกพบว่ายาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายได้รวดเร็วและเข้าสู่สมองเพื่อออกฤทธิ์โดยไม่ผ่านระบบไหลเวียนเลือดที่ตับ ทำให้ออกฤทธิ์สงบประสาทได้รวดเร็ว (Walbergh, Wills and Eckhert, 1991) ส่วนข้อเสียของการบริหารยาโดยวิธีนี้คือไม่สามารถให้ยาทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ และอาจเกิดอาการปวดแสบปวดร้อนชั่วคราวเกิดขึ้นในกรณีใช้ยาไมดาโซแลม

สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) ซึ่งมีสารคัดหลั่ง (secretion) ออกทางจมูกโดยตลอดอาจทำให้รบกวนต่อการดูดซึมยาทำให้ได้ผลสงบประสาทที่ไม่เต็มที่ได้ (Fuks,et al, 1994) วิธีการนี้เหมาะสำหรับงานที่ใช้เวลาไม่นานและไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดเช่นงานทันตกรรมบูรณะ(Hartgrave sand Primosch, 1994 ; Fuks, et al., 1994)

3. การบริหารยาโดยการรับประทาน (oral administration)

เป็นการให้ยาโดยวิธีการรับประทานยาจะถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อบุของกระเพาะอาหารเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดออกฤทธิ์ที่สมองส่วนกลาง มีข้อดีคือให้ยาได้ง่ายและผู้ป่วยยอมรับได้ดี (Pripatnanont, 1997 ; Gallardo, Cornejo and Borie , 1994 ; Silver, Wilson and Webb , 1994) และมีข้อเสียคือ การดูดซึมยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไม่แน่นอนทำให้คาดผลสงบประสาทได้ไม่แน่นอน ออกฤทธิ์ช้าโดยจะเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30 – 60 นาทีหลังรับประทานยาฤทธิ์ของยายาวนานซึ่งมีผลค้างต่อผู้ป่วยแม้หลังทำการรักษาเสร็จสิ้นแล้ว ไม่สามารถให้ยาทีละน้อย (titration) เพื่อเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ (Pripatnanont, 1997 ; Fuks,et al, 1994) ยาสงบประสาทชนิดรับประทาน เหมาะสำหรับการรักษาที่ไม่ยุ่งยากมากนัก หรืออาจใช้ร่วมกับยาสงบประสาทชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อสงบประสาทในงานรักษาที่มีความยุ่งยากซับซ้อนเพิ่มขึ้น (Moore, Finder and Jackson, 1997 ; Luyk and Whiley, 1991) ตัวอย่างของยาได้แก่ บาร์บิทูเรต (barbiturates) คลอรอลไฮเดรต (chloralhydrate) ยาต้านฤทธิ์ฮีสทามีน (antihistamine) นิวโลเลปติก (neuroleptic) และยาในกลุ่มเป็นโซไดอะเซพีน (benzodiazepine)

ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะพีนที่นิยมใช้กันเช่นไดอะซีแพม (diazapam) ไมดาโซแลม (midazolam) ทีมาซีแพม (temazepam) ตัวที่ใช้ได้ผลดีคือไมดาโซแลมซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์สั้น (ultrashort acting) มีข้อดีคือ ดูดซึมได้รวดเร็ว ออกฤทธิ์ได้เร็ว ขับออกจากร่างกายได้รวดเร็ว โดยพบระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสม่าภายใน 30 – 60 นาทีหลังรับประทานยา มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination half-life) ประมาณ 2 ชั่วโมง (Loeffler, 1992 ; Luyk and Whitley, 1991) มีสารที่เกิดจากการสันดาป (metabolite) ที่ออกฤทธิ์คือ 1-ไฮดรอกซี่เมททิลมิดาโซลกลูโคไนด์ (1-hydroxymethyl midazolgluconide) แต่ร่างกายสามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ในเวลารวดเร็วจึงไม่หลงเหลือในร่างกาย ทำให้ไม่เกิดภาวะสงบประสาทขึ้นซ้ำเหมือนยาไดอะซีแพม (Pripatnanont, 1997 quoting Crevolsier, Ziegler and Heizmann, 1983 ; Nuotto, et al, 1992) เหมาะสำหรับงานรักษาทางทันตกรรมที่ไม่ยุ่งยากและใช้เวลาในการทำงานไม่นานนัก (Pripatnanont, 1997 ; Silver, Wilson and Webb, 1994 ; Gallado, Cornejo and Borie, 1994)

4. การบริหารยาในรูปแบบเหน็บทางทวารหนัก (rectal administration)

เป็นวิธีการให้ยาโดยเหน็บทางทวารหนักเพื่อให้ยาถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อบุผิวของทวารหนักเข้าสู่ระบบไหลเวียนของร่างกายเพื่อออกฤทธิ์ที่สมอง (De Boer, De Leede and Breimer, 1984) มีข้อดีคือเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ยอมรับประทานยาหรือฉีดยาโดยเฉพาะในเด็กเล็กๆ (Haagensen, 1985 ; Saint -Mourice,et al, 1986) ส่วนข้อเสียคือ อาจมีสิ่งปนเปื้อนบริเวณทวารหนักที่อาจมีผลต่อการดูดซึมยาได้ อาจเกิดระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อบริเวณทวารหนักและการดูดซึมผ่านเนื้อเยื่ออาจได้ผลที่ไม่แน่นอน (Lindahl, Olsson and Thomson, 1981) ตัวอย่างของยาได้แก่ ไทโอเพ็นทาล (thiopenthal) และไมดาโซแลม การใช้ยาไทโอเพ็นทาลอาจเกิดผลข้างเคียง เช่น เกิดความดันต่ำ (hypotension) หลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ขึ้นได้ (Lyons,et al,1995) ยาไมดาโซแลมโดยวิธีเหน็บเข้าทางทวารหนักสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว ใช้แทนวิธีการบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ยอมรับการฉีดยาได้ (Saint – Maurice, et al, 1986)

5.การบริหารยาโดยวิธีการสูดดม (inhalation administration)

เป็นวิธีการให้ยาโดยให้ผู้ป่วยสูดดมก๊าซในตรัสออกไซด์ร่วมกับก๊าซออกซิเจนผ่านหน้ากากครอบจมูก (nasal mask) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะสงบ มีสติ มีกลไกป้องกันตัวเองและสามารถทำตามคำสั่งต่าง ๆ ได้ และยังมีผลทำให้เกิดกล้ามเนื้อหย่อนตัว (muscle relaxant) ลืมความทรงจำหลังได้รับยา (amnesia) และลดอาการปวด (analgesia) ได้ (Kaufman, et al, 1992) เนื่องจากให้ผลหลายอย่างจึงนิยมเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า " relative analgesia " (Roberts, 1990)

ข้อดีของการสงบประสาทโดยใช้ก๊าซไนตรัสออกไซด์ร่วมกับก๊าซออกซิเจน

1. ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วหลังสูดดมก๊าซ ภายใน 30 วินาที (Malamed and Quinn, 1995 : 28)
2. ผู้ป่วยฟื้นตัวได้รวดเร็วจากการที่ร่างกายสามารถกำจัดก๊าซไนตรัสออกไซด์ออกได้หมด (Crawford, 1990)
3. มีความปลอดภัยสูงจากระบบป้องกันของเครื่องมือซึ่งปรับให้มีก๊าซออกซิเจนอย่างน้อยร้อยละ 30 ดังนั้นจึงไม่เกิดภาวะขาดออกซิเจน (Roberts, 1990)
4. สามารถให้ก๊าซทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ (Couthard, 1994)
5. ก๊าซไนตรัสออกไซด์มีประสิทธิภาพในการลดปวดได้ ในงานที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดมากเช่นการเตรียมโพรงฟันสำหรับอุดอาจไม่ต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ (Coulthard, 1994 ; Kaufman, et al, 1992)

6. สามารถปรับระดับความลึกของภาวะสงบประสาทให้มากขึ้นหรือน้อยลงได้ (Malamed and Quinn, 1995 : 198)
7. ใช้ได้ดีในผู้ป่วยพิการ (handicapped patient) ผู้ป่วยที่มีความไวต่อการอาเจียน (gag reflex) และผู้ป่วยที่กลัวเข็มฉีดยา (needle phobia)

ข้อเสียของการให้ก๊าซไนตรัสออกไซด์ร่วมกับก๊าซออกซิเจน

1. ต้องใช้เครื่องมือในการสูดดมก๊าซซึ่งผู้ให้ยาจำเป็นต้องมีประสบการณ์และความรู้ในการใช้เครื่องมือ ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้หน้ากากครอบจมูกหรือในเด็กเล็กมาก ๆ อาจใช้วิธีการนี้ไม่ได้
2. ในการผ่าตัดบริเวณขากรรไกรส่วนหน้า (anterior maxilla) เช่น การผ่าตัดฟันเกินควักถุงน้ำบริเวณนี้ จะทำได้ไม่สะดวก (Petetz, et al, 1998)

วิธีการสูดดมก๊าซปกติใช้ในผู้ป่วยเด็กในงานทันตกรรมบูรณะ (restorative dentistry) เช่น อุดฟัน ทำครอบฟันแบบเหล็กไร้สนิม (Stainless steel crown) หรือถอนฟัน 1 – 2 ซี่ (Girdler and Sterling, 1998 ; Shaw, et al, 1996 ; Meechan and Welbury, 1993 ; Crawford, 1990) แต่ในงานศัลยกรรมช่องปากโดยเฉพาะการผ่าตัดบริเวณขากรรไกรบนส่วนหน้าจะทำการผ่าตัดได้ไม่สะดวกจากมีหน้ากากครอบจมูกและสายท่อก๊าซ จึงไม่นิยมใช้วิธีการนี้

6. การบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous administration)

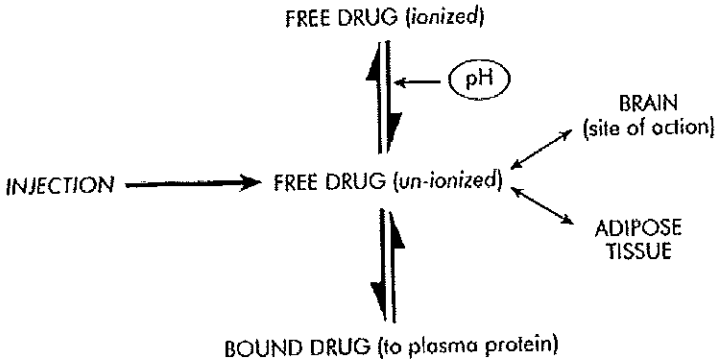
เป็นวิธีการให้ยาสงบประสาทโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำผ่านระบบไหลเวียนเลือดเข้าสู่สมองเพื่อออกฤทธิ์ เป็นวิธีการที่นิยมใช้เพื่อสงบประสาทในผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวลในงานศัลยกรรมช่องปากมากที่สุด เนื่องจากให้ผลสงบประสาทที่แน่นอน สามารถให้ยาทีละน้อยเพื่อเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ รายละเอียดต่าง ๆ กล่าวในหัวข้อการให้ยาสงบประสาทโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ส่วนวิธีการบริหารยาสงบประสาทโดยวิธีอื่น ๆ ซึ่งมีใช้อยู่บ้างแต่ก็ไม่เป็นที่นิยม เช่น การบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งมีข้อเสียคือ เจ็บเวลาฉีด ดังนั้นอาจไม่เป็นที่ยอมรับของผู้ป่วยได้โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก (Silver, Wilson and Webb, 1994) ตัวอย่างยาที่ใช้คือยาเคตามีน (ketamine) ใช้ในผู้ป่วยเด็กเพื่อทำให้หลับร่วมกับระงับปวด (dissociative anesthesia) ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ จึงเหมาะกับงานที่ใช้เวลาไม่นานนัก เช่น ทำแผล ตัดไหม ฟอกแผลไฟไหม้ (scrub burn) ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ให้ความร่วมมือ (Pruitt, et al, 1995)

2. การให้ยาสงบประสาทโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การให้ยาสงบประสาทโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นวิธีที่ใช้กันมากในงานศัลยกรรมช่องปากและมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการควบคุมความกลัวและความวิตกกังวลของผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด

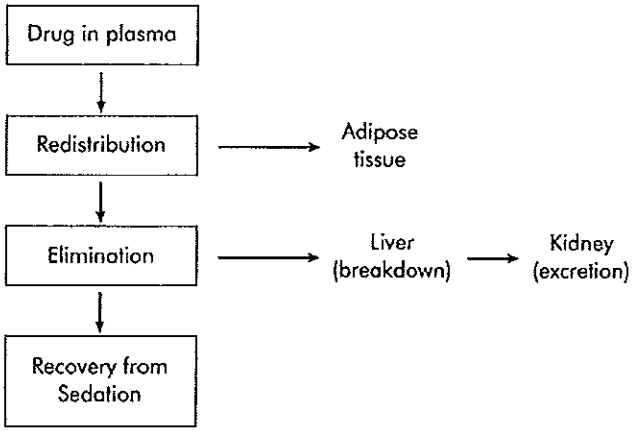
กลไกการออกฤทธิ์ของยา (Girdler and Hill, 1998 : 46-47) เมื่อฉีดเข้าสู่หลอดเลือดดำยาจะเข้าสู่พลาสม่าและจะมีการแพร่กระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อต่างโดยอาศัยขบวนการแพร่(diffusion) ซึ่งขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความเข้มข้นของยาในพลาสม่ากับเนื้อเยื่อ ยาที่ปรากฏในพลาสม่าอาจปรากฏได้ 3 รูปแบบ คือ รูปแบบที่ 1 เป็นรูปแบบอิสระ เป็นรูปแบบยาในลักษณะยาเดิมที่ไม่มีการแตกตัวเป็นไอออน (unionized-form) รูปแบบที่ 2 เป็นแบบที่มีประจุ (ionized-form) โดยยาจะแตกตัวให้ไอออน รูปแบบที่ 3 เป็นรูปแบบของยาที่รวมตัวกับโปรตีนในพลาสม่า รูปแบบยาที่เป็นอิสระเท่านั้นที่สามารถผ่านผนังเส้นเลือดฝอยของระบบกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) เพื่อเข้าสู่ตำแหน่งที่ยาจะออกฤทธิ์ในสมองได้ แต่ยังมียาบางส่วนที่อยู่ในรูปอิสระจะแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue)



รูปที่ 1 แสดงการแพร่กระจายของยาเมื่อฉีดเข้าสู่พลาสม่า

หลังฉีดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำระดับยาในพลาสม่าจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วโดยยาจะผ่านระบบไหลเวียนเลือดดำ (venous system) เข้าสู่หัวใจห้องขวาและผ่านต่อไปยังระบบเลือดพูลโมนารี (pulmonary system) ผ่านปอดกลับเข้าสู่หัวใจห้องซ้าย และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดแดง (arterial system) ของร่างกายเข้าสู่สมอง ปกติผลสงบประสาทเกิดขึ้นโดยใช้เวลาประมาณเท่ากับระยะเวลาที่เลือดไหลจากแขนกลับเข้าสู่สมอง 1 ครั้ง ซึ่งใช้เวลาประมาณ 20-25 วินาที (1-arm-brain circulation time) การฟื้นจากภาวะสงบประสาทหลังให้ยาสงบประสาทจะเกิดขึ้นได้จาก 2 กระบวนการ คือ กระบวนการแรก จะมีการแพร่กระจายยากลับ (redistribution) จากระบบประสาทส่วนกลางเข้าสู่เนื้อเยื่อไขมันของร่างกาย โดยในช่วงแรกเมื่อยาสงบประสาทมีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสม่า ยาจะแพร่กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อที่มีเลือดไปหล่อเลี้ยงที่ดี เช่น สมอง หัวใจ ตับ และไต เมื่อเวลาผ่านไปยาจะถูกสะสมในเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้ความสามารถในการละลาย (solubility) ของยาสงบประสาทในเนื้อเยื่อที่มีเลือดหล่อเลี้ยงดี จะดีกว่าในเนื้อเยื่อไขมัน แต่เนื่องจากเนื้อเยื่อไขมันมีปริมาณมากกว่าจึงช่วยส่งเสริมให้มีการเพิ่มการแพร่กระจายกลับของยาไปสะสมไว้ที่เนื้อเยื่อไขมัน เมื่อระดับความเข้มข้นของยาในพลาสม่าลดลง ก็จะมีการแพร่กระจายของยากลับจากสมองเข้าสู่พลาสม่าเข้าไปสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน (Nuotto,et al, 1992) และเข้าสู่กระบวนการที่ 2 ต่อไป

กระบวนการที่ 2 เกี่ยวข้องกับการสันดาปยา (metabolism) ในตับและขับออกทางไตในรูปปัสสาวะ ซึ่งทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสม่าลดลง ทำให้ผู้ป่วยฟื้นจากภาวะสงบประสาท



รูปที่2:แสดงการฟื้นจากยาสงบประสาทเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยมีการแพร่กระจายยากลับ (redistribution)เข้าสู่เนื้อเยื่อไขมัน (adipose) ตามด้วยมีการกำจัดยา (elimination) โดยตับและไต

ข้อดีของการบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

1. ออกฤทธิ์ได้เร็วโดยระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์หลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะเท่ากับเวลาที่เลือดไหลจากแขนเข้าสู่สมอง 1 ครั้ง (1-arm-brain circulation) ประมาน 20-25 วินาที (Girdler and Hill, 1998)
2. สามารถให้ยาทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการได้ (titration) ซึ่งจะสามารถป้องกันการให้ยาที่เกินขนาดได้และได้ระดับของภาวะสงบประสาทที่ดีกว่าการบริหารยาในรูปแบบรับประทานหรือฉีดเข้ากล้าม (Luyk and Whitley, 1991 ; Loeffler, 1992 quoting Moore, et al , 1988)

3. ผู้ป่วยฟื้นจากภาวะสงบประสาทได้เร็วกว่าการให้ยาแบบรับประทานหรือฉีดเข้ากล้าม (Malamed and Quinn, 1995:312)
5. เนื่องจากมีการเปิดหลอดเลือดเพื่อเป็นทางบริหารยา จึงสามารถให้ยาอื่น ๆในกรณีฉุกเฉินได้อย่างรวดเร็ว ยาบางตัว เช่น ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน เมื่อบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะยับยั้งรีเฟล็กซ์การอาเจียน (gag reflex) ได้ จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไวต่อการกระตุ้นให้เกิดการอาเจียน

ข้อด้อยของการบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

1. ต้องมีการแทงเข็มเพื่อเปิดหลอดเลือดเป็นทางบริหารยา ดังนั้นในผู้ป่วยบางคน เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่กลัวเข็ม (needle phobia) อาจไม่ยอมรับการให้ยาโดยวิธีนี้ (Silver, Wilson and Webb, 1994)
2. อาจเกิดผลแทรกซ้อนบริเวณตำแหน่งแทงเข็ม เช่น หากมีการรั่วของยาออกนอกหลอดเลือดเกิดการเน่าตายของเนื้อเยื่อรอบๆได้(necrosis)หรืออาจเกิดภาวะอักเสบของหลอดเลือดดำ (thrombophebitis) ได้ (Malamed and Quinn,1995:441)
3. ต้องมีการเฝ้าระวังโดยตลอด เพราะเมื่อบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำยา จะออกฤทธิ์ได้เร็ว ดังนั้นผู้บริหารยาต้องสามารถประเมินความลึกของการสงบประสาทได้เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยได้รับยาจนเกินขนาด จนกระทั่งเข้าใกล้ภาวะหมดสติ

ยาที่ใช้ในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีหลายชนิดเช่น ยากลุ่มบาร์บิทูเรต เช่น เพนโทบาร์บิทาล ยากลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน เช่น ไดอะซิแพม ไมดาโซแลม ยากลุ่มระงับอาการปวดชนิดเสพติด เช่น มอร์ฟีน เฟนตานีล ยากลุ่มต้านฤทธิ์คลอริเนอจิก เช่น อะโทรปีน สโคโพลามีน และยาโพรโพฟอล (propofol)

การเลือกใช้ยากลุ่มใดขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการใช้ยาและฤทธิ์จากยาชนิดนั้น ๆ อาจใช้ยาเพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกัน เช่น หากต้องการผลสงบประสาทและระงับปวด อาจใช้ยากลุ่มเบนโซโดอะเซพีนร่วมกับกลุ่มระงับอาการปวดหรือหากต้องการลดสารคัดหลั่ง(secretion)ในระหว่างการผ่าตัด อาจใช้ยากลุ่มต้านฤทธิ์คลอริเนอจิก เช่น อะโทรปีน ร่วมด้วย

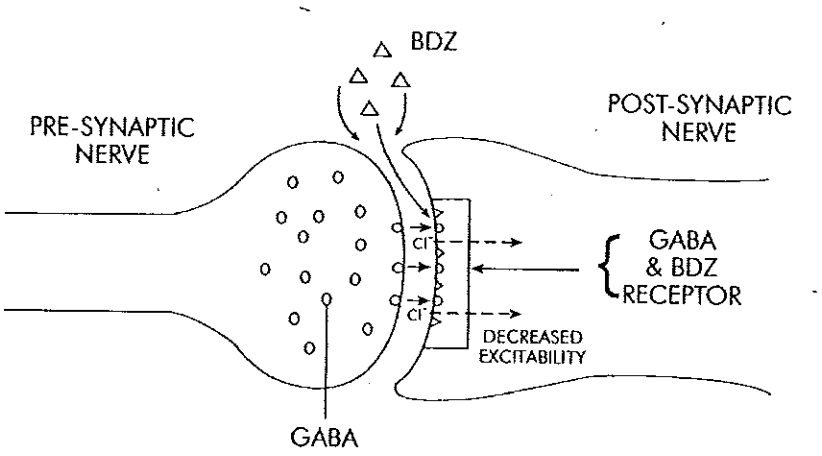
ข้อเสียของยาบาร์บิทูเรต ซึ่งทำให้ปัจจุบันไม่นิยมใช้ คือ มีฤทธิ์กดการหายใจที่มาก และผู้ป่วยจะรู้สึกไม่สดชื่น (hang over) เมื่อฟื้นจากยา อาจมีอาการพูดมาก (talkative) หรือเพ้อคลั่งได้ (excitement) ส่วนยาโพรโพฟอล ถึงแม้ให้ผลในแง่สงบประสาทที่ดี ออกฤทธิ์เร็ว และผู้ป่วยฟื้นจากภาวะสงบประสาทได้รวดเร็ว แต่มีข้อเสียคือ มีราคาแพงและเนื่องจากหมดฤทธิ์เร็วจึงต้องคอยเติมยาโดยตลอดในระหว่างการผ่าตัด จึงไม่เป็นที่นิยมใช้กันแพร่หลายมากนักในระดับโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชน

3. การให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาในกลุ่มยาเบ็นโซไดอะเซพีน

กลไกการออกฤทธิ์

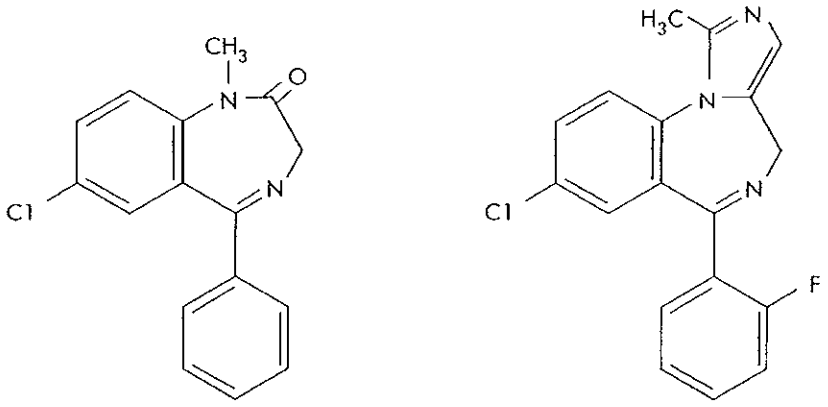
ในช่วงประมาณปีคศ.1960 นักวิจัยของบริษัทฮอฟแมน-ลา-โรช (Hoffman La Roche) ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ได้คิดค้นยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนและเริ่มนิยมใช้กันมากขึ้นและเป็นที่ยอมรับกันในการนำมาใช้เพื่อสงบประสาท (Coulthard, 1994 : 12) โดยปกติระบบการส่งสัญญาณประสาทจากเซลล์ประสาทรับความรู้สึก (sensory neuron) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางจะมีกรดอะมิโนบิวทาริก (aminobutaric acid , GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter)เป็นตัวควบคุมการส่งสัญญาณประสาทซึ่งจะถูกปล่อยจากปลายประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve ending) ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (synaptic) ไปยังเซลล์ประสาทส่วนปลายที่ติดกัน เมื่อกรดอะมิโนบิวทาริกเคลื่อนที่ถึงเซลล์ประสาทส่วนปลายจะจับกับตัวจับจำเพาะ (specific receptor) บนผนังเซลล์ของเซลล์ประสาทส่วนปลาย มีผลให้คลอไรด์อิออนเคลื่อนที่ผ่านผนังเซลล์เข้าสู่เซลล์ประสาททำให้เซลล์ประสาทเกิดภาวะเสถียรและลดความไวต่อการถูกกระตุ้นลง ส่งผลให้มีการยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาทชั่วคราว (deporalization) ขึ้น (Girdler and Hill ; 1998 : 48)

ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนออกฤทธิ์โดยจับกับตัวจับจำเพาะซึ่งอยู่ใกล้กับตัวจับจำเพาะของกรดอะมิโนบิวทาริกที่เซลล์ประสาทส่วนปลายในระบบสมองส่วนกลาง (Loeffler, 1992 quoting Mohler and Okada, 1977) ทำให้เพิ่มความสามารถในการจับกับตัวจับจำเพาะของกรดอะมิโนบิวทาริกและเพิ่มความสามารถในการผ่านผนังเซลล์ของคลอไรด์อิออน ทำให้มีการยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทเข้าสู่สมองชั่วคราว(Loeffler,1992:989-990) ทำให้มีผลทั้งสงบประสาท คลายกังวล (anxiolysis) ลืมความทรงจำหลังได้รับยา (anterograde amnesia) กล้ามเนื้อคลายตัว (muscle relaxant) และระงับอาการชัก (anticonvulsion) ได้ (Girdler and Hill ; 1998 : 49)



รูปที่ 3 แสดงกลไกในการออกฤทธิ์ของยาเบ็นโซไดอะเซพีน เมื่อกรดอะมิโนบิวทาริกถูกปล่อยจากเซลล์ประสาทตั้งต้น เคลื่อนที่ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (synapse) ไปจับกับตัวจับจำเพาะที่เซลล์ประสาทส่วนปลาย ทำให้มีผลเพิ่มการเคลื่อนที่ผ่านผนังเซลล์ของคลอไรด์อิออน ส่งผลให้เซลล์ประสาทลดความไวต่อการถูกกระตุ้นตัวจับจำเพาะของยาเบ็นโซไดอะเซพีนจะอยู่ใกล้กับตัวจับจำเพาะของกรดอะมิโนบิวทาริกที่เซลล์ประสาทส่วนปลาย เมื่อยาเบ็นโซไดอะเซพีนจับกับตัวจับจำเพาะจะทำให้เพิ่มความสามารถของกรดอะมิโนบิวทาริกในการจับกับตัวจับจำเพาะได้ดีขึ้น

ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนทุกตัวมีสูตรโครงสร้างโมเลกุลเป็นลักษณะวงแหวนไดอะเซพีนที่เหมือนกัน ซึ่งอยู่ในตำแหน่งแกนกลางของโมเลกุลและเป็นตำแหน่งที่จับกับตัวจำยาจำเพาะที่เซลล์ประสาทส่วนปลาย



รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาไดอะซีแพมและยาไมดาโซแลม

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนจำกัดอยู่เฉพาะที่ระบบประสาทส่วนกลาง ความเร็วในการออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับอัตราเร็วของการให้ยาและความสามารถในการละลายได้ในไขมันของยา การให้ยาในอัตราที่เร็วและยาที่สามารถละลายในไขมันได้ดีจะถึงตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางได้เร็ว ทำให้ผลของยาเกิดขึ้นเร็ว (Loeffler,1992quoting Greenblatt, 1990) ผลลดความวิตกกังวล เป็นผลของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนที่ออกฤทธิ์ต่อสมองในระบบลิมบิก (limbic system) โดยเฉพาะที่สมองส่วนฮิพโพแคมปัส(hippocampus) (Loeffler,1992 quoting Kular, 1986) ขนาดของยาที่มีผลลดความวิตกกังวล จะไม่ทำให้เกิดภาวะสงบลึกจนเกินไปและไม่รบกวนต่อหน้าที่เกี่ยวกับความรู้ความเข้าใจของร่างกาย (cognitive function) (Leoffler,1992 guoting Moore,et al, 1988) ผลระงับอาการชัก (anticonvulsion) ของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนบางชนิดเกิดจากความสามารถของยาในการลดการกระตุ้นของเซลล์ประสาทโดยการปิดกั้นศูนย์กลางที่ถูกกระตุ้นให้เกิดอาการชัก (epileptic focus) และยังยับยั้งการส่งกระแสประสาทที่ทำให้เกิดอาการชัก

ได้ (Leoffler, 1992:991 quoting Oreland, 1987) ความเข้าใจเรื่องผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน (amnesic effect) ยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ซึ่งคล้ายกับฤทธิ์ของยาในกลุ่ม อัลกอฮอล์ สโคโพลามีน (scopolamine)และกัญชา (marijuanna) (Loeffler, 1992 quoting Lister, 1985)

จากผลของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน ที่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาท คลายความกังวล ระงับการชัก กล้ามเนื้อคลายตัว ทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้กันอย่างกว้างขวางในการทำให้ผู้ป่วยสงบขณะผ่าตัดในงานศัลยกรรมช่องปาก

4. การสงบประสาทโดยการใช้ยาไมดาโซแลมฉีดเข้าหลอดเลือดดำในงานทันตกรรม

ยาไมดาโซแลมเป็นยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนที่ออกฤทธิ์สั้น มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลเป็นสารประกอบ 1-4 อิมิดาโซเบ็นโซไดอะเซพีน (1-4 imidazobenzodiazepine) ส่วนวงแหวนอิมิดาโซล (imidazole ring) ในสูตรโครงสร้างโมเลกุลมีคุณสมบัติเป็นเบส จึงสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปเกลือที่ละลายน้ำได้ที่ค่าพีเอช (PH)น้อยกว่า 4 ทำให้ไม่เจ็บเวลาฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายที่ PH ปกติ คือ 7.4 ส่วนที่เป็นวงแหวนอีมิดาโซลจะปิด สามารถละลายในไขมัน (lipid solubility) ได้เพิ่มมากขึ้นและเข้าสู่สมองเพื่อออกฤทธิ์ (Coulthard, 1994 : 13 ; Dundee,et al, 1984 : 522; Greenblatt, et al,1984) หลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำยาจะเริ่มออกฤทธิ์ภายในเวลา 15-89 วินาที (Oshs, Tucker and White, 1986) ยาออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 1 ชั่วโมง และร่างกายกำจัดยาได้หมดภายใน 1.5-3 ชั่วโมง (Aun,et al ,1984 ; Dundee, et al, 1984) การสันดาป (metabolism) ของยาไมดาโซแลมเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) คือ อัลฟาไฮดรอกซี่ไมดาโซแลม (α-hydroxymidazolam) ซึ่งไม่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทเกิดซ้ำขึ้นอีก (Richards, Griffith and Scully, 1993)

ยาไมดาโซแลมมีผลทำให้เกิดภาวะสงบ คลายกังวล กล้ามเนื้อหย่อนตัว ลืมความทรงจำหลังได้รับยาและหลับได้ ส่วนผลต่อระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายพบว่าอาจมีผลทำให้เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) (Dundee, et al, 1984)

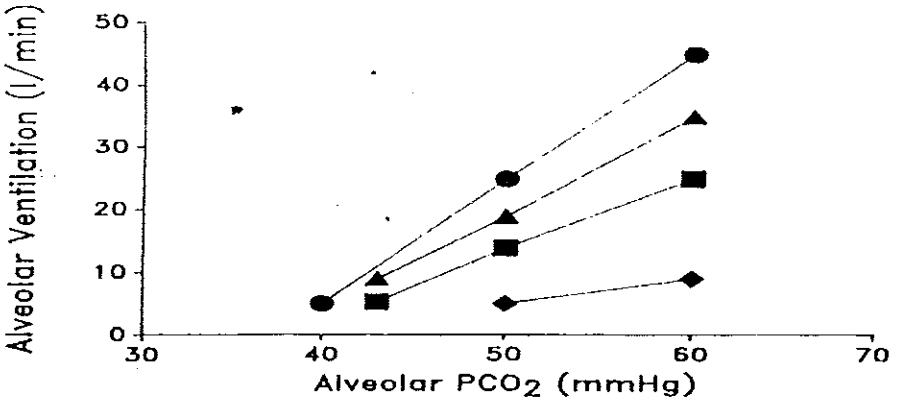
ไมดาโซแลมมีผลต่อระบบการหายใจคือ กดการหายใจได้ (Rodrigo and Rosenquist, 1988) เช่นเดียวกับการใช้ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนร่วมกับยาระงับปวดกลุ่มโอปีออยด์ (opioids) (Yaster, et al,1990) พบว่าการให้ยาไมดาโซแลมขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำซึ่งเป็นขนาดที่เหมาะสมเพื่อสงบประสาท จะมีการลดลงของปริมาตรแก๊สที่หายใจเข้าหรือออกในแต่ละครั้ง (tidal volume) แต่ร่างกายจะมีการชดเชย (compensation) โดยเพิ่มอัตราการหายใจ ถ้าหากมีการแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมลดลงก็จะทำให้เกิดการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และเกิดภาวะขาด ออกซิเจน (hypoxia) ตามมาได้ (Alexander and Gross, 1988)

ภาวะกดการหายใจของไมดาโซแลมยังขึ้นกับอัตราเร็วของการฉีดยาและขนาดของยาที่ให้ หากฉีดยาในอัตราที่เร็วหรือใช้ยาขนาดสูงจะมีโอกาสเกิดภาวะกดการหายใจเพิ่มมากขึ้น (Loeffler, 1992: 999 quoting Forster, et al, 1980 ; Yaster, et al, 1990 ; Rodrigo and Rosenquist, 1984 ; Aun, et al, 1984 ; Forster, et al, 1983 ;) ภาวะกดการหายใจจากการใช้ยาไมดาโซแลมนี้เกิดขึ้นได้แม้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของปอดและระบบการหายใจที่เป็นปกติ (Alexander and Gross, 1988)

ในทางคลินิกการสังเกตอาการแสดง (symptom) ของผู้ป่วยเพื่อค้นหาภาวะขาดออกซิเจนจากการกดการหายใจของยานั้นทำได้ยาก ดังนั้นการใช้เครื่องวัดความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) โดยตลอดขณะให้ยา เป็นตัวช่วยบ่งบอกถึงภาวะขาดออกซิเจนได้ดี (Alexander and Gross, 1988) ผู้ป่วยที่ได้รับยาสงบประสาท ควรมีค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงวัดได้มากกว่าร้อยละ 90 หากวัดได้ค่าน้อยกว่านี้ ควรได้รับการค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม เช่น อาจเกิดภาวะกดการหายใจจากยาหรืออาจเกิดจากการกลั้นหายใจ (breath holding) ของผู้ป่วย ดังนั้นควรกระตุ้นให้ผู้ป่วยหายใจเข้าปอดลึก ๆ หลายครั้ง ซึ่งหากค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงยังไม่กลับเข้าสู่ปกติควรให้ผู้ป่วยสูดดมก๊าซออกซิเจนโดยผ่านทางท่อสอดเข้าทางจมูก (nasal canula) ในอัตรา 2-4 ลิตรต่อนาที หากยังไม่ดีขึ้นแสดงว่าสาเหตุน่าจะมาจากการให้ยาสงบประสาทที่มากจนเกินไป ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยในระหว่างให้ยาสงบประสาทควรให้ก๊าซออกซิเจนเสริมแก่ผู้ป่วยโดยตลอด (Lind, Mushlin and Schnitman, 1990 ; Girdler and Hill, 1998:89)

การให้ยาในรูปฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำสามารถหลีกเลี่ยงการให้ยาที่มากจนเกินไปแก่ผู้ป่วยได้ โดยให้ยาทีละน้อยพร้อมการสังเกตลักษณะการตอบสนองของผู้ป่วยเพื่อเข้าสู่ระดับของภาวะสงบประสาทที่ต้องการ การให้ยาในอัตราประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อนาทีในผู้ใหญ่จะไม่ทำให้เกิดภาวะกดการหายใจ (Rodrigo and Rosenquist, 1988) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (respiratory rate) และปริมาตรก๊าซที่หายใจใน 1 นาที (Alexander and Gross, 1988 ; Ochs,Tucker and White, 1986)

กลไกของการกดการหายใจของยาไมดาโซแลมอธิบายได้จากกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแลกเปลี่ยนแก๊ซในถุงลมและความดันของแก๊ซคาร์บอนไดออกไซด์ในถุงลม (รูปที่5) ซึ่งเรียกว่า carbondioxide response curve



รูปที่ 5 : แสดง carbondioxide response curve

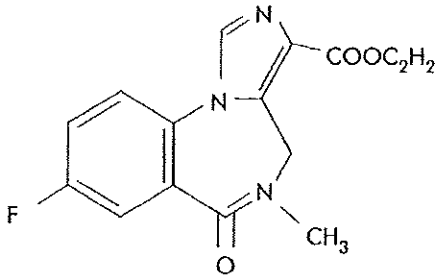
● normal awake ▲ opioids

■ sedative ◆ sedative + opioids

จากกราฟแสดงความหมายได้ทั้งจุดตัดแกนเอ็กซ์และความชัน (slope) ของกราฟ โดยจุดตัดแกนเอ็กซ์จะเป็นระดับความดันของแก๊ซคาร์บอนไดออกไซด์ในถุงลมที่จะกระตุ้นให้เกิดการหายใจ ส่วนความชันของเส้นกราฟแสดงถึงภาวะการแลกเปลี่ยนก๊าซ (ventilation) ที่ตอบสนองต่อระดับความดันของแก๊ซคาร์บอนไดออกไซด์ในถุงลมที่เพิ่มมากขึ้นจากกราฟจะเห็นว่ายาในกลุ่มที่มีฤทธิ์สงบประสาทมีผลกดการหายใจโดยทำให้มีการลดลงของความชันของเส้นกราฟแต่ไม่เปลี่ยนแปลงจุดตัดแกนเอ็กซ์ ซึ่งหมายความว่าจะทำให้มีการลดลงของการแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมเมื่อความดันของแก๊ซคาร์บอนไดออกไซด์ในถุงลมที่มากขึ้น (Yaster, et al, 1990 quoting Gross, et al,1982 ; Alexander and Gross, 1988)

Central Library
Prince of Songkla University

การแก้ฤทธิ์กดการหายใจสามารถใช้ยาฟลูมาเซนิล (flumazenil) ซึ่งเป็นยาต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน (benzodiazepine antagonist) ฟลูมาเซนิลเป็นยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีน แต่ไม่มีฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทและคลายความกังวลเหมือนยาตัวอื่น สูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาฟลูมาเซนิลมีลักษณะคล้ายคลึงกับยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนตัวอื่น ๆ แต่ไม่มีวงแหวนเบนซีนเกาะกับส่วนไดอะเซพีนในสูตรโครงสร้างโมเลกุล



Flumazenil

รูปที่ 6 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาฟลูมาเซนิล

ฟลูมาเซนิลมีความสามารถในการแย่งจับกับตัวจับจำเพาะของยาเบ็นโซไดอะเซพีนได้ดีกว่าจึงยับยั้งการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเดียวกันตัวอื่นๆได้ ดังนั้นจึงถือได้ว่าเป็นยาต้านฤทธิ์ยาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนที่แท้จริง (pure antagonist) (Kaukinen, Kataja and Kaukinen, 1990)

ฟลูมาเซนิลมีผลแก้ผลการกดการหายใจและผลสงบประสาทได้ทั้งจากยาไมดาโซแลมและยาไดอะซีแพม (Girdler and Hill,1998:51-52) แต่เนื่องจากยาฟลูมาเซนิลมีฤทธิ์สั้นกว่ายาในกลุ่มเบ็นโซไดอะเซพีนตัวอื่น ดังนั้นอาจเกิดภาวะสงบประสาทและกดการหายใจซ้ำขึ้นอีกได้หลังจากหมดฤทธิ์ของยาฟลูมาเซนิลเพราะฉนั้นหลังใช้ยาฟลูมาเซนิลจะต้องคอยดูแลผู้ป่วยอีกระยะเวลาหนึ่ง

ยาฟลูมาเซนิลบรรจุในหลอด (ampule) ขนาด 5 มิลลิลิตร มีความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การใช้เริ่มจากขนาด 200 ไมโครกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วรอประมาณ 1 นาที หลังจากนั้นให้ยาในขนาด ครั้งละ 100 ไมโครกรัม ทุก 1 นาที จนสามารถแก้ฤทธิ์ของยาเบ็นโซไดอะเซพีนได้ ขนาดที่ใช้ได้มากสุดคือ 1 กรัม (Coulthard, 1994 : 20 ; Girdler and Hill,1988 :52)

ยาไมดาโซแลม มีข้อได้เปรียบกว่ายาไดอะซีแพมสรุปได้ ดังนี้

1. ยาไมดาโซแลมให้ผลสงบประสาทที่ดีกว่ายาไดอะซีแพม (Barker, et al,1986 ; Clark and Rodrigo, 1986 ; Aun, et al, 1984)
2. ยาไมดาโซแลมออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ายาไดอะซีแพม เมื่อให้ยาไมดาโซแลมทางหลอดเลือดสามารถทำให้ผู้ป่วยสงบถึงระดับที่ต้องการโดยใช้เวลาประมาณ 4.5 นาทีขณะที่ยาไดอะซีแพมใช้เวลาประมาณ 6.5 นาที (Clark and Rodrigo, 1986 ; Aun,et al, 1984)
3. ให้ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาที่ดีกว่า (Rodrigo and Clark, 1986 ; Wood and Sheikh,1986 ; Aun, et al, 1984)
4. ยาไมดาโซแลมไม่มีสารที่เกิดจากการสันดาปของยาที่ออกฤทธิ์ จึงไม่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาทซ้ำ สารที่เกิดจากการสันดาปของยาไมดาโซแลม คือ อัลฟา-ไฮดรอกซี่ไมดาโซแลม (α-hydroxymidazolam) ถูกเปลี่ยนรูปและขับออกได้หมดทางปัสสาวะในรูปสารกลูโคโรไนด์ (glucoronide) (Ochs,Tucker, and White, 1986 quoting Ziegler, et al, 1983) ขณะที่ไดอะซีแพมมีสารที่เกิดจากการสันดาปคือ เอ็น-เดสเมทิลไดอะซีแพม (n-desmethyldiazepam) ซึ่งยังคงออกฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะสงบซ้ำขึ้นอีกได้หลังได้รับยาไดอะซี แพมครั้งแรกไปจนถึง 5-72 ชั่วโมง (Girdler and Hill, 1988 :51 ; Mc Gimpsey, et al, 1983)
5. หลังจากได้รับยาไมดาโซแลมผู้ป่วยฟื้นจากฤทธิ์ของยาได้เร็วกว่ายาไดอะซีแพม จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาไมดาโซแลม มีค่าครึ่งชีวิตที่ใช้กำจัดยาครึ่งหนึ่งออกจากร่างกาย (elimination half-life) ประมาณ 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ซึ่งสั้นกว่ายาไดอะซีแพม ซึ่งใช้เวลามากกว่า 24 ชั่วโมงในการกำจัดยาครึ่งหนึ่งออกจากร่างกาย ดังนั้นหลังได้รับยาไมดาโซแลมผู้ป่วยจะฟื้นจากยาได้เร็วกว่าได้รับยาไดอะซีแพม (Nuotto, et al, 1992 ; Barker, et al, 1986)
6. ยาไมดาโซแลม มีผลข้างเคียงต่อหลอดเลือดน้อยกว่ายาไดอะซีแพม เนื่องจากยาไมดาโซแลมเตรียมอยู่ในรูปเกลือที่สามารถละลายน้ำได้และไม่มีสารโพรไพลีนไกลคอล (propylene glycol) เป็นส่วนประกอบในสารละลายเหมือนยาไดอะซีแพม ดังนั้นเวลาฉีดเข้าหลอดเลือดจะไม่มีอาการเจ็บแสบที่ตำแหน่งฉีดยาและไม่ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดดำ (thrombophebitis) เหมือนยาไดอะซีแพม (Coulthard, 1994 ; Clark, et al, 1987 ; Tucker, Osch and White, 1986 ; Clark and Rodrigo, 1986)

ยาไมดาโซแลมที่มีใช้ในประเทศไทยมีขนาดเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร บรรจุในหลอดขนาด 2 มิลลิลิตร นำมาเจือจางกับน้ำกลั่น (sterile water) ได้ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดที่พอเหมาะของยาไมดาโซแลมสำหรับงานศัลยกรรมช่องปาก คือ 0.07-0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Richards, Griffiths and Scully,1993 ; Dundee, et al, 1984 : 522) โดยในทางปฏิบัติจะให้ยาทีละน้อยโดยดูการตอบสนองของผู้ป่วยในทางคลินิกจนได้ระดับสงบประสาทที่ต้องการ เพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด

การให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถให้ยาหลายๆตัวร่วมกันเพื่อให้ได้ผลทั้งสงบประสาทและช่วยระงับอาการปวดจากการทำผ่าตัดได้ ทั้งนี้การเลือกใช้ยาตัวใดยังขึ้นอยู่กับฤทธิ์ของยาเฉพาะตัวที่ต้องการ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา ปฏิกริยาต่อกัน (drug interaction) รวมทั้งผลข้างเคียงจากการใช้ยาเมื่อใช้ยาร่วมกัน การใช้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกันเพื่อสงบประสาทมีหลายวิธี เช่น เทคนิคของจอร์เจนเซ่น (Jorgensen technique) ซึ่งใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน คือ เพ็นโทบาร์บิทอล (pentobarbital) เมเพอริดีน (meperidine) และสโคโพลามีน (scopolamine) เทคนิคของจอร์เจนเซนเหมาะสำหรับช่วยสงบประสาทสำหรับการผ่าตัดที่ใช้เวลานานประมาณ 2-3 ชั่วโมง (Malamed and Quinn,1995 quoting Jorgensen,1966) ในปัจจุบันไม่นิยมใช้กันเนื่องจากเกิดภาวะซึมเศร้า (depress) ภายหลังได้รับยา

เทคนิคอื่น ๆ ที่เคยมีรายงานใช้กันเช่น เทคนิคของฟอร์แมน (Foreman technique) ซึ่งใช้ไดอะซีแพมร่วมกับเมทโทเฮ็กซิทอล (methohexital) (Malamed and Quinn, 1995 quoting Foreman ,1974) เทคนิคของเบิร์น (Bern technique) ซึ่งใช้ ซีโคบาร์บิทอล (secobarbital) เมเพอริดีน (meperidine)และเมทโทเฮ็กซิทอล (Malamed and Quinn, 1995 quoting Bern, 1963)

ในงานศัลยกรรมช่องปากบางงานซึ่งมีระดับความยุ่งยากของงานมากขึ้นและก่อให้เกิดความเจ็บปวดได้มากเมื่อร่วมกับการที่ผู้ป่วยมีความกลัวและวิตกกังวล การให้ยาสงบประสาทอย่างเดียวร่วมกับการใช้ยาชาเฉพาะที่ไม่เพียงพอที่จะลดความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดได้ จำเป็นต้องให้ยาระงับปวดตัวอื่นเข้ามาเสริมเพื่อช่วยควบคุมความเจ็บปวดได้ดียิ่งขึ้น ก่รให้ยาเสริมควรใช้ได้ง่าย มีความปลอดภัย ยาออกฤทธิ์ได้เร็วและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่เหมาะสม ไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เมื่อมีปัญหาสามารถแก้ฤทธิ์ของยาได้ในกรณีฉุกเฉินและไม่มีปฏิกริยาต่อกันระหว่างยาที่ให้ ยาเฟนตานีลเป็นยาระงับอาการปวดในกลุ่มโอปีออยด์ที่มีฤทธิ์สั้นได้รับการเลือกใช้เพื่อควบคุมความเจ็บปวดและใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ใช้ในการผ่าตัดที่ใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง (Yaster, et al, 1990 ; Parworth, et al, 1998 ; Ochs, Tucker and White, 1986)

การใช้ไมดาโซแลมร่วมกับเฟนตานีลพบว่าทำให้เกิดภาวะสงบประสาทและระงับอาการปวดระหว่างการผ่าตัดได้ดีและสามารถลดขนาดของยาแต่ละตัวลงได้เนื่องจากมีฤทธิ์เสริมกันทำให้โอกาสการให้ยาเกินขนาดจากการใช้ยาตัวเดียวลดลง (Moore, Finder and Jackson,1997 ; Ochs, Tucker, and White, 1986 ; Cragg, et al, 1991)

ยาเฟนตานีลเป็นยาระงับปวดชนิดเสพติด (narcotic) เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งเป็นอนุพันธ์คล้ายฝิ่น (opioid agonist) ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวจับยาจำเพาะ (receptor) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ออกฤทธิ์ได้หลายแบบตามชนิดของตัวจับยาที่ต่างกันเช่นหากจับกับตัวรับสัญญาณชนิดมิว (μ-receptor) ทำให้เกิดภาวะเคลิบเคลิ้ม (euphoria) กดการหายใจ (respiratory depression) และเกิดอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (catalepsy) แต่หากจับกับตัวรับสัญญาณชนิดเดลต้า (δ-receptor) จะทำให้เกิดมองเห็นภาพหลอน (hallucination) รูม่านตาขยาย (mydriasis) หัวใจเต้นเร็วขึ้น (tachycardia) ระเหี่ยใจ (disphoria) และหากจับกับตัวรับสัญญาณชนิดแคปป้า (kappa-receptor) ทำให้เกิดภาวะสงบประสาท (sedation) และรูม่านตาหดตัว (miosis) ได้ เมื่อฉีดยาเฟนตานีลเข้าหลอดเลือดดำพบว่าออกฤทธิ์ได้เร็วโดยใช้เวลาน้อยกว่า 1 นาที มีฤทธิ์ระงับอาการปวดได้นาน 30-60 นาที หลังได้รับยา (Yaster and Deshpande, 1988 ; Miller and Wall, 1987 ; Billmire, Neale and Gregory, 1985) ยาเฟนตานีลถูกสันดาปในตับโดยปฏิกริยาดีอัลคิเลชั่น (dealkylation) และปฏิกริยาไฮดรอกซี่เลชั่น (hydroxylation) ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของยาเดิมร้อยละ 10-25 แต่ส่วนใหญ่ร้อยละ 75-90 ถูกขับออกในรูปสารที่เกิดจากการสันดาป (Miller and Wall ,1987 : 196) ยาเฟนตานีลมีฤทธิ์แรงกว่ามอร์ฟีน 100 เท่า ขนาด 0.1 มิลลิกรัมของยาเฟนตานีลให้ฤทธิ์ระงับปวดเทียบเท่ามอร์ฟีนขนาด 10 มิลลิกรัม (Yaster and Deshpande, 1988) แต่ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าและผู้ป่วยฟื้นจากยาได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับมอร์ฟีนและเมเพอริดีน (Miller and Wall, 1987 ; Cragg, et al, 1991) เฟนตานีลมีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้แต่น้อยกว่ากับยาระงับปวดในกลุ่มเสพติดชนิดอื่น ๆ เนื่องจากไปกระตุ้นบริเวณที่ทำหน้าที่ควบคุมการอาเจียน (chemoreceptor trigger zone) ที่สมองส่วนเมดุลลา (Miller and Wall, 1987 quoting Oradell, 1985) นอกจากนี้ยาระงับอาการปวดชนิดเสพติดทุกตัวรวมทั้งยาเฟนตานีลทำให้เกิดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อหูรูดหลายบริเวณ เช่น กล้ามเนื้อหูรูดไพโรลัส (pyrolus sphincter) และไอลิโอซีคอล (iliocecal sphincter) และยังมีผลต่อระบบการทำงานของไตโดยจะเพิ่มความตึงตัว (tone) ของกล้ามเนื้อดีทรูเซอร์ (detrussor muscle) ที่กระเพาะปัสสาวะและกล้ามเนื้อยูรีทรัลสฟิงค์เตอร์ (urethral sphincter muscle) เกิดปัสสาวะคั่งได้ (Miller and Wall, 1987 : 197)

ผลต่อระบบการหายใจ พบว่าเฟนตานีลมีผลเหมือนยาระงับปวดชนิดเสพติดชนิดอื่น ๆ คือ กดการหายใจ เนื่องจากยาจับกับตัวรับสัญญาณชนิดมิวทำให้มีการลดลงของการตอบสนองของก้านสมอง (brain stem) ต่อปริมาณก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่เพิ่มในร่างกาย อ้างอิงจากรูปที่ 5 พบว่ายาในกลุ่มโอปิออยด์มีผลลดทั้งความชันของเส้นกราฟและเพิ่มจุดตัดแกนเอ็กซ์ ซึ่งหมายถึงทำให้เกิดภาวะลดการตอบสนองโดยการแลกเปลี่ยนก๊าซ ต่อการมีความดันของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เพิ่มขึ้นในเลือดแดงและยังมีผลเพิ่มระดับความดันของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่จะกระตุ้นให้เกิดการหายใจ ส่งผลให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์คั่งอยู่ในร่างกายมากขึ้น (Yaster, et al, 1990; Bailey, et al, 1990) ภาวะกดการหายใจของยาเฟนตานีล พบว่าเกิดภายใน 2 นาทีหลังให้ยาและเกิดสูงสุดภายใน 2-5 นาทีหลังให้ยา (Yaster,et al, 1990 quoting Harper, et al, 1976) ภาวะกดการหายใจขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ หากให้ยาในขนาดที่สูงมีโอกาสกดการหายใจที่มากขึ้น (Bailey, et al, 1990) ฤทธิ์กดการหายใจจะนานกว่าฤทธิ์ระงับปวด (Miller and Wall, 1987 :197) การแก้ฤทธิ์กดการหายใจสามารถแก้ฤทธิ์ได้โดยใช้ยานาล็อกโซน (Naloxone) ซึ่งมีชื่อการค้าว่า นาแคน (Narcan®)

ยานาล็อกโซนเป็นยาต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่มระงับปวดชนิดเสพติด (narcotic-antagonist) โดยแย่งจับกับตัวรับสัญญาณยาเฟนตานีลทำให้แก้ฤทธิ์กดการหายใจของเฟนตานีลได้ (Miller and Wall, 1987 : 197) ยานาล็อกโซน บรรจุขนาดความเข้มข้น 0.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรสำหรับผู้ใหญ่และความเข้มข้น 0.02 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรสำหรับเด็ก การให้นาล็อกโซนในผู้ใหญ่ใช้โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยเริ่มฉีดครั้งละ 0.1-0.2 มิลลิกรัม ค่อย ๆ เพิ่มยาทีละน้อย โดยให้ห่างกันในแต่ละครั้งประมาณ 2-3 นาที ดูตามการตอบสนองของผู้ป่วย การค่อย ๆ ให้ยาทีละน้อยมีผลดีคือ แก้ฤทธิ์กดการหายใจ แต่ยังคงฤทธิ์ระงับปวดของยาเฟนตานีลไว้ได้และสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการให้ยาในอัตราที่เร็วได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออกมาก (diaphoresis) ยานาล็อกโซนอาจมีผลต่อระบบหัวใจและไหลเวียนเลือดต้องระมัดระวังระหว่างให้ยาเนื่องจาก ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ (dysrhythmia) ได้ และเนื่องจากยานาล็อกโซนมีฤทธิ์สั้นเมื่อเปรียบเทียบกับระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาระงับอาการปวดกลุ่มเสพติด ดังนั้นอาจเกิดภาวะกดการหายใจซ้ำได้ จึงต้องเฝ้าดูแลผู้ป่วยไปอีกช่วงระยะเวลาหนึ่งหลังให้ยา (Miller and Wall, 1987:197 ; Yaster and Deshpande, 1988 : 426)

นอกจากนี้ภาวะกดการหายใจจะรุนแรงมากขึ้นเมื่อใช้ยาเฟนตานีลร่วมกับไมดาโซแลมทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxemia) เพิ่มมากขึ้น (Parworth, et al, 1998 ; Moore, Finder and Jackson, 1997 ; Bailey, et al, 1990 ; Yaster, et al, 1989 ; Ochs, Tucker and White, 1986) และอาจเกิดการหยุดหายใจ (apnea) ได้เนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์ที่เสริมกัน (synergist) ในการกดการหายใจ

ไบเล่และคณะ (Bailey,et al,1990) ศึกษาความถี่ของการเกิดภาวะขาดออกซิเจนและหยุดหายใจเมื่อใช้ยาไมดาโซแลมขนาด 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับยาเฟนตานีล ขนาด 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วย 12 ราย ที่เข้ารับการรักษาในงานศัลยกรรมพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไมดาโซแลมอย่างเดียวไม่มีผลต่อระบบการหายใจอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาเฟนตานีลอย่างเดียวพบว่าเกิดภาวะขาดออกซิเจนร้อยละ 50 (6 ใน 12 คน) และเมื่อใช้ยา 2 ตัวร่วมกันพบว่าเกิดภาวะขาดออกซิเจนร้อยละ 91.67 (11 ใน 12 คน) และพบภาวะหยุดหายใจในผู้ป่วยร้อยละ 50 (6 ใน 12 คน) สรุปว่าการใช้ไมดาโซแลมร่วมกับเฟนตานีลมีผลต่อการกดภาวะการหายใจเพิ่มมากขึ้น

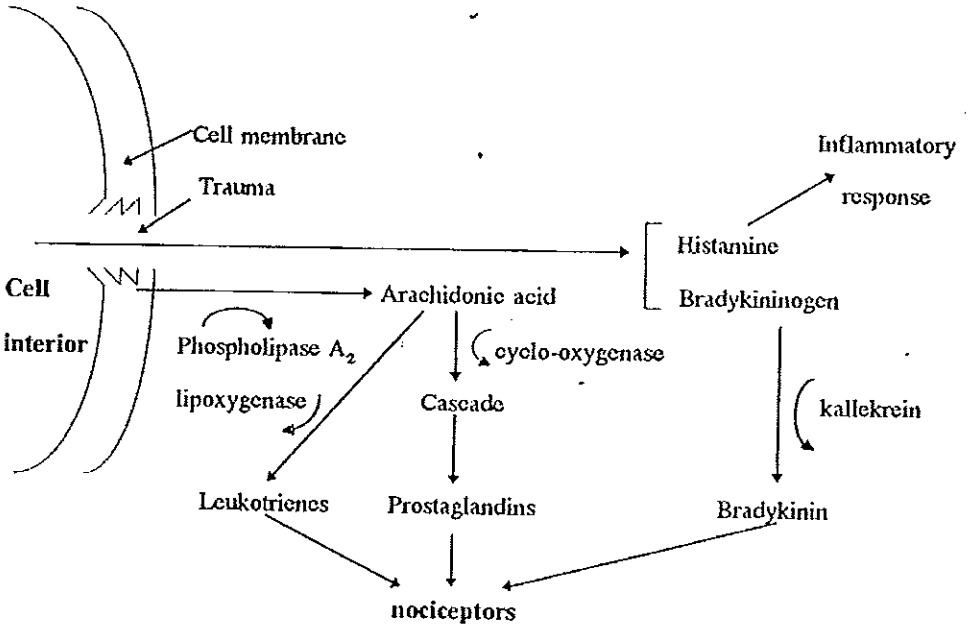
ดังนั้นในการใช้ยาร่วมกันเพื่อสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวัง (monitor) สัญญาณแสดงชีพและวัดค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงตลอดเวลา เพื่อทราบภาวะกดการหายใจและภาวะขาดออกซิเจนที่เกิดขึ้นได้เร็ว (Avramov, Smith and White, 1996 ; Alexander and Gross, 1988)

การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะการกดการหายใจของผู้ป่วยในทางคลินิกได้ เมื่อมีการกดการหายใจจะพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นสัญญาณเตือน (Yaster, et al, 1990 : 465) การให้ออกซิเจนเสริมแก่ผู้ป่วยขณะให้ยาโดยอาจให้ในรูปสูดดมผ่านท่อเข้าทางจมูกหรือหน้ากากครอบจมูก (nasal mask) ในอัตรา 3-5 ลิตรต่อนาทีจะช่วยป้องกันภาวะขาดออกซิเจนได้ (Lind, Mushlin and Schnitman, 1990 ; Tucker, Ochs and White, 1986)

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการให้ยาไมดาโซแลมร่วมกันกับยาเฟนตานีลมีคุณสมบัติที่ดีในแง่ลดความกลัวและวิตกกังวลและลดอาการปวดระหว่างการผ่าตัด แต่มีโอกาสเกิดภาวะกดการหายใจได้สูง จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังที่ดีในระหว่างให้ยาตลอดเวลา เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยนอกจากนี้ยาเฟนตานีลมีฤทธิ์สั้นจึงไม่มีผลต่อการควบคุมความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด

5. ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดและบทบาทของยาระงับการอักเสบชนิดไม่ใช่สารสเตียรอยด์ในการระงับปวดจากการผ่าตัด

ความรู้สึกเจ็บปวดเกิดขึ้นเนื่องจากเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บจากการกระตุ้นที่รุนแรงซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากพยาธิสภาพของโรค การอักเสบหรือจากการผ่าตัด ทำให้เซลล์บริเวณนั้นหลั่งสารเคมีภายในออกมาเรียกว่า สารก่อความเจ็บปวด ไปกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) โดยตัวรับความเจ็บปวดจะเปลี่ยนพลังงานของการกระตุ้นจากตัวกระตุ้นชนิดต่าง ๆ เช่น ความร้อน แรงกลหรือสารเคมีให้กลายเป็นสัญญาณประสาทที่เรียกว่าสัญญาณประสาทนอซิเซพทีฟ (nocipeptive impulse) ซึ่งถ่ายทอดจากส่วนต่าง ๆ ของร่างกายไปยังระบบประสาทส่วนกลางไปตามเส้นใยประสาทซึ่งติดต่อกับเซลประสาทดอร์ซัลฮอร์นของไขสันหลังเข้าสู่สมอง โดยสมองรับรู้และแปรผลสัญญาณประสาทนอซิเซพทีฟเป็นความรู้สึกเจ็บปวดเกิดขึ้น (นัทธมน วัฒนอรุณวงศ์, 2536:21-22)



รูปที่ 7 กลไกการเกิดความเจ็บปวดที่ระบบประสาทรอบนอก

สารก่อความเจ็บปวดที่ถูกหลั่งออกมาจะมีหลายชนิดซึ่งอาจกระตุ้นให้มีการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (pain impulse)โดยตรงหรืออาจเพิ่มความไวของเซลล์ประสาทต่อการถูกกระตุ้น (sensitization) ทำให้มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่มีศักยที่จะทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อ (noxious stimuli) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะความรู้สึกเจ็บเกิน (hyperalgesia) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการรับความรู้สึกเจ็บปวดภายหลังเนื้อเยื่อโดนทำลาย

กลุ่มของสารเคมีที่หลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อที่ถูกกระตุ้นจนเกิดการทำลายของเนื้อเยื่อ ได้แก่ สารฮีสทามีน (histamine) เซอโรโทนิน (serrotonin) ไคนิน (kinin) เบรดดี้ไคนิน (bradykinin) โพแตสเซียมไอออน (K^+) โพรสทาแกลนดินส์ (prostaglandins) และลิวโคไทรอีน (leukotriene)

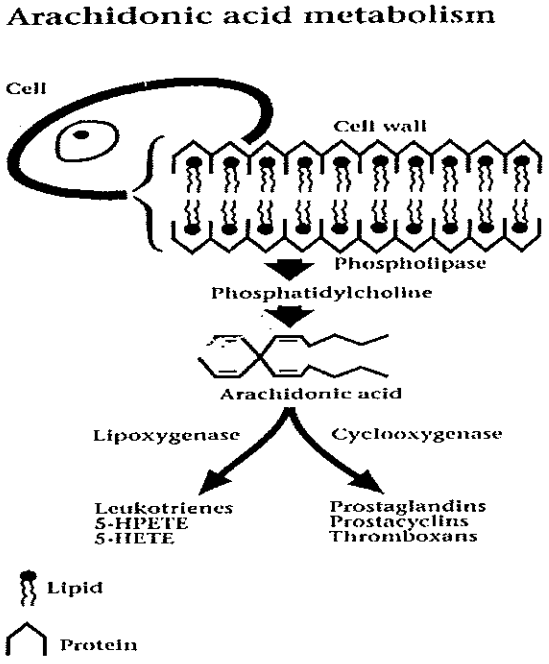
สารเคมีในกลุ่มนี้ที่มีความสำคัญต่อขบวนการอักเสบคือสารโพรสทาแกลนดินส์และสารลิวโคไทรอีน สารเคมีเหล่านี้จะมีผลทำให้เกิดขบวนการอักเสบและอาการปวดต่อเนื่องกันเป็น 3 ช่วง (Sisk, Mosley and Martin, 1989 ; Seymour and Walton, 1984) ช่วงแรกมีการหลั่งสารฮีสทามีนและสารเซอโรโทนิน สารฮีสทามีนจะถูกหลั่งจากแมสต์ เซลล์ (mast cell) โดยการกระตุ้นจากสารพี (substance-p) ที่หลั่งมาจากปลายประสาท สารฮีลทามีนมีผลทำให้เกิดอาการบวมน้ำและอาการปวด ส่วนสารเซอโรโทนินไม่ค่อยมีผลและปฏิกริยาทางคลินิกในคน (Troullous, et al, 1990) ช่วงที่สองจะเกิดหลังจากช่วงแรก 30-60 นาที โดยจะมีการหลั่งสารไคนินและเบรดดี้ไคนิน โดยที่เบรดดี้ไคนินจะถูกสังเคราะห์ขึ้นในพลาสม่าซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นระบบแข็งตัวของเลือดของร่างกาย โดยเริ่มแรก เอนไซม์พรีคาลลีเครน (prekallikrein enzyme) จะถูกเปลี่ยนเป็นเอนไซม์คาลลีเครน (kallikrein enzyme) ซึ่งจะมีผลเปลี่ยนสารไคนิโนเจน (kininogen) ให้กลายเป็นสารเบรดดี้ไคนินต่อไป สารเบรดดี้ไคนินมีผลกระตุ้นปลายประสาทรับความรู้สึกปวดโดยตรงทำให้เพิ่มการซึมผ่านของสารน้ำออกจากหลอดเลือด เกิดอาการบวมน้ำและยังมีผลดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาบริเวณที่อักเสบได้ (Sisk, Mosley and Martin, 1989 ; Seymour and Walton, 1984) เนื่องจากสารเคมีสื่อกลางที่หลั่งออกมาในปฏิกริยาการอักเสบ 2 ช่วงดังกล่าวมีระยะเวลาครึ่งชีวิตสั้น ดังนั้นจึงมีผลในช่วงเวลาสั้น ๆ หลังเนื้อเยื่อโดนทำลายเท่านั้น ซึ่งประมาณ 30-60 นาที (Seymour and Walton, 1984) ในช่วงที่สามมีการหลั่งสารโพรสทาแกลนดินส์ ซึ่งหลั่งมาเพื่อเสริมปฏิกริยาของสารสื่อกลางตัวอื่น ๆ เช่น เบรดดี้ไคนินและฮีสทามีน มีผลให้อาการปวดและการอักเสบมีระยะยาวนานขึ้น ภาวะไวต่อการถูกกระตุ้นเริ่มเกิดขึ้นในระหว่างช่วงที่สองของปฏิกริยาการอักเสบและสูงสุดประมาณ 4 ชั่วโมงหลังเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ ซึ่งสอดคล้องกับช่วงเวลาที่มีปริมาณสารโพรสทาแกลนดินส์สูงสุดในเนื้อเยื่อ

ดังนั้นสารโพรสทาแกลนดินส์จึงมีบทบาทที่สำคัญต่ออาการปวดและขบวนการอักเสบหลังการผ่าตัด (Sisk, Mosley and Martin, 1989 ; Seymour and Walton, 1984)

ขบวนการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์เกิดขึ้นหลังจากเนื้อเยื่อได้รับภยันตรายโดยมีการย่อยสลายสารฟอสโฟไลเปส (phospholipase) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์โดยเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (phospholipase enzyme) ได้เป็นกรดอะแรกไคโนดิก (arachinodic acid) จากนั้นกรดอะแรกไคโนดิกจะถูกย่อยสลายต่อไปโดยเอนไซม์ไซโคลออกซิเจนเนส (cyclooxygenase enzyme) ได้เป็นสารโพรสทาแกลนดินส์และสารทรอมโบเซน (thromboxane) นอกจากนี้กรดอะแรกไคโนดิกอาจถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ไลป่อกซิเจนเนส(lipoxygenase enzyme) ได้เป็นสารลิวโคไทรอีน ซึ่งมีความสามารถในการดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาว (chemotactic property) เข้ามาสู่บริเวณที่เนื้อเยื่อโดนทำลายได้ (Seymour and Walton,1984)

นอกจากนี้สารโพรสทาแกลนดินส์ยังทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหย่อนตัวทำให้หลอดเลือดขยายตัว มีเลือดไหลเข้ามาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเห็นได้จากอาการทางคลินิกของปฏิกริยาการอักเสบคือมีอาการแดงของเนื้อเยื่อ (erythema) เกิดขึ้น

จะเห็นว่าปฏิกริยาการอักเสบเป็นการตอบสนองของเนื้อเยื่อที่ได้รับภยันตรายซึ่งสารเคมีสื่อกลางที่หลั่งออกมานั้นจะมีฤทธิ์ต่าง ๆ กัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อเกิดขึ้น ซึ่งอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นเมื่อเนื้อเยื่อมีการอักเสบคือ ปวด บวม แดง ร้อน



รูปที่ 8 การสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์

การรักษาอาการปวดที่เกิดจากผ่าตัดมีจุดประสงค์เพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้นจากปฏิกริยาการอักเสบ จากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อนั่นเองการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สารสเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug , NSAIDs) มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในระดับอ่อน (mild) ถึงระดับปานกลาง (moderate) จากการผ่าตัดได้ดี (Moore, et al,1986) โดยมีผลลดอาการอักเสบที่ส่วนปลายประสาทโดยไปยับยั้งการสร้างเอนไซม์โซโคลออกซิเจนเนสซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างสารโพรสทาแกรนดินส์จากกรดอะแรกไคโนดิก ทำให้ระงับอาการปวดหลังการผ่าตัดได้ (Dionne, Snyder and Hargreaves, 1994 quoting Ferreira, Mancuda and Vane, 1973)

เอนไซม์ไซโคลออกซิเจนเนส ปรากฏอยู่ 2 รูปแบบ (form) แบบแรกอยู่ในรูป เอนไซม์ไซโคลออกซิเจนเนส - 1 (constitutive form , Cox-1) มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารทรอมโบเซนเอ-2 (thromboxane-A2) ซึ่งมีหน้าที่ทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันกลายเป็นลิ่มเลือดในระบบการแข็งตัวของเลือดตามปกติของร่างกายและสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์ไอ-2 (prostagladin-I2) ซึ่งมีหน้าที่ห้ามการหลั่งกรดของเยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) และยังควบคุมการทำงานของไตอีกด้วย อีกรูปแบบหนึ่งของเอนไซม์ไซโคลอออกซิเจนเนสอยู่ในรูปเอนไซม์ไซโคลออกซิเจนเนส-2 (inducible form ,cox-2) ซึ่งมีหน้าที่สร้างสารโพรสทาแกลนดินส์-อี-2 (prostaglandin-E2) ซึ่งเกี่ยวข้องกับปฏิกริยาการอักเสบและอาการปวด

NSAIDs ยับยั้งผลของเอนไซม์โซโคลออกซิเจนเนสทั้ง 2 รูปแบบ จะทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาคือเกล็ดเลือดไม่เกาะรวมกันเป็นลิ่มเลือดและทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ จึงต้องระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้

ในงานผ่าตัดฟันคุดกรามซี่ที่ 3 สามารถก่อให้เกิดอาการปวดหลังผ่าตัดในระดับปานกลางถึงรุนแรงมากได้ และสามารถควบคุมได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยการใช้ NSAIDs (Pripatnanont and Pongpanich, 1993 ; Gallardo, Carstens and Ayarza, 1990 ; Rodrigo, Rosenquist and Cheung, 1987 ; Chapman, 1987 ; Pedersen, et al, 1986) มีการศึกษาพบว่าการเริ่มให้ยาก่อนผ่าตัดเพื่อให้มียาอยู่ในเนื้อเยื่อขณะทำการผ่าตัดมีผลปิดกั้นการสร้าง (synthesis) และปิดกั้นผลโดยตรงของสารโพรสทาแกลนดินส์ได้ สามารถลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Sisk and Glover, 1990 ; Sisk, Mosley and Martin, 1989 ; Chapman, 1987 ; Dionne, et al, 1984)

ยานาโพรเซน (naproxen sodium)

ยานาโพรเซนเป็นยาในกลุ่มยาระงับการอักเสบที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์เป็นอนุพันธ์ของกรดโพรพิโอนิก (propionic acid) มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ ระงับอาการปวด และลดไข้ ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนปลายโดยจะยับยั้งการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์ ดูดซึมได้รวดเร็ว ออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ระดับยาในพลาสม่าสูงสุด ใน 2-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (Sisk and Glover, 1990:677) เมื่อยาเข้าสู่พลาสม่าจะรวมกับอัลบูมิน ร้อยละ 99 ของยาจะถูกสันดาปที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ ผลระงับอาการปวดจะนาน 8-12 ชั่วโมง (Sisk and Glover,1990) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยานาโพรเซน คือ ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งจะพบอาการคลื่นไส้ ท้องผูก (constipation) ปวดท้อง (dyspepsia) เลือดออกในกระเพาะอาหาร (gastric bleeding) อาจพบผลข้างเคียงที่มีอาการสัมพันธ์กับระบบประสาทได้บ้าง เช่น ปวดศีรษะ ง่วงซึม มึนงง อาจพบอาการใจสั่น (palpitation) ผื่นแดงที่ผิวหนัง (skin rash) คัน (pruritis) ได้

ยานาโพรเซนที่มีขายในท้องตลาดจะอยู่ในรูปสารประกอบเกลือโซเดียม โดยยา 1 เม็ดมี ขนาด 275 มิลลิกรัม ประกอบด้วยตัวยานาโพรเซน 250 มิลลิกรัมและเกลือโซเดียม 25 มิลลิกรัม

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพลดอาการปวดจากการผ่าตัดของยานาโพรเซนดังนี้

ปีเดอร์สันและคณะ (Pederson, et al, 1986) ศึกษาผลระงับอาการปวดจากการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 พบว่ายานาโพรเซนขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 2 ครั้งระงับอาการปวดได้ดีกว่าอะซีทิลซาลิไซลิกแอซิด (acetyl salicylic acid) ขนาด 1 กรัม รับประทาน วันละ 3 ครั้ง

ปริพัฒนานนท์และพงศ์พานิช (Pripatnanont and Pongpanich, 1993) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาระงับการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดต่าง ๆ คือ ยานาโพรเซน ขนาด 550 มิลลิกรัม ยาไดฟลูนิซาล (diflunisal) ขนาด 500 มิลลิกรัม ยาฟล็อกตาฟีนีล (floctafenine) ขนาด 400 มิลลิกรัม และยาพาราเซตามอล ขนาด 650 มิลลิกรัม ต่อผลระงับอาการปวดภายหลังผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 พบว่ายานาโพรเซนมีผลระงับอาการปวดจากการผ่าตัดได้ดีกว่ากลุ่มอื่น

จากคุณสมบัติระงับอาการปวดได้ดีและมีเวลาในการออกฤทธิ์ที่นานในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ยานาโพรเซนช่วยเสริมเพื่อระงับอาการปวดระหว่างและภายหลังการผ่าตัด

บทที่ 2

วิธีการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก (experimental clinical trial) เพื่อศึกษาผลของไมดาโซแลมทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาระงับอาการปวดชนิดใดชนิดหนึ่งคือ ยาเฟนตานีลหรือยานาโพรเซน ในการสงบประสาทและควบคุมความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 ซึ่งมีระดับความยากของการผ่าตัดในระดับปานกลางถึงยากมาก วัดผลการศึกษาโดยพิจารณาจากผลสงบประสาท (sedative effect) ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาสงบประสาท (anterograde amnesia) ซึ่งประเมินโดยวิธีระลึกถึงรูปภาพ (pictures recall) ความราบรื่นในการทำงานของผู้ทำการผ่าตัด (operation condition) การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพในระหว่างการผ่าตัด (vital sign) ได้แก่ ความดันโลหิต ชีพจร อัตราการหายใจ ค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (oxygen saturation) อาการบวมที่เกิดจากการผ่าตัด ระดับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด เวลาจากเริ่มผ่าตัดถึงเวลาที่รับประทานยาพาราเซตามอลเสริมครั้งแรกเพื่อช่วยระงับความเจ็บปวด จำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมทั้งหมดภายใน 12 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัดและภายหลังจาการผ่าตัดและความพึงพอใจของผู้ป่วยในการเข้ารับการผ่าตัดโดยวิธีการทำให้สงบ

การวิจัยในครั้งนี้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยประจำคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

1.1 ประชากร

ประชากรในการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่มีความกลัวและวิตกกังวลที่จะเข้ารับการผ่าตัดเล็กในช่องปากที่มีความยากของการผ่าตัดในระดับปานกลางถึงยากมากภายใต้ยาชาเฉพาะที่

1.2 กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 (third molar impaction) อย่างน้อย 2 ซี่ ภายใต้ยาชาเฉพาะที่ ณ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2542 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2543 จำนวน 30 คน

2. ข้อกำหนดคุณสมบัติเบื้องต้นของผู้ป่วยและสภาพของฟันคุดที่ทำการผ่าตัด

2.1 ข้อกำหนดคุณสมบัติเบื้องต้นของผู้ป่วย

2.1.1 มีอายุตั้งแต่ 18 – 45 ปี

2.1.3 ไม่มีประวัติโรคประจำตัวดังต่อไปนี้

โรคหอบหืด (asthma) โรคถุงลมโป่งพอง (chronic obstructive pulmonary disease) โรคตับ โรคไต โรคหัวใจที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัด โรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) โรคเลือดออกง่ายหยุดยาก (bleeding diathesis)

2.1.4 ไม่อยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

2.1.5 ไม่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มยาเบ็นโซไดอะเซพีนหรือแพ้ยาในกลุ่มระงับอาการปวดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์

2.1.6 ต้องงดอาหารและน้ำมาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนเริ่มการผ่าตัด

2.1.7 ต้องมีคนพากลับบ้านหลังทำการผ่าตัดเสร็จสิ้นแล้ว

2.1.8 มีความสมัครใจที่จะเข้าร่วมในการวิจัยในครั้งนี้และยินยอมที่จะได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัด โดยผู้ทำการวิจัยได้อธิบายขั้นตอน วิธีการ ปัญหาแทรกซ้อนต่าง ๆ ให้ผู้ป่วยเข้าใจและผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมก่อนเริ่มทำการผ่าตัด

2.1.9 ไม่เป็นผู้ที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ดื่มสุราจัด หรือติดยาเสพติด

2.1.10 ไม่เป็นผู้ที่ได้รับยาสงบประสาท ยานอนหลับหรือยาระงับปวดชนิดอื่น ๆ ภายใน 24 ชั่วโมง ก่อนเริ่มทำการผ่าตัด

2.2 ข้อกำหนดลักษณะของฟันคุดที่จะทำการผ่าตัด

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการถ่ายภาพรังสีนอกช่องปากออโธแพนโทโมกราฟ (orthopantomograph) เพื่อประเมินลักษณะการเอียงตัวของฟันคุดและความลึกของฟันคุด โดยระดับความลึกของฟันคุดอยู่ในขั้นที่ 2 ตำแหน่งบี (class II division B) เป็นอย่างน้อยตามการแบ่งระดับความลึกของฟันคุดที่ฝังตัวในกระดูกและมีการเอียงตัวของฟันแบบเอียงเข้าหาด้านใกล้กลาง (mesioangular impaction) หรือเอียงตัวในลักษณะนอนในแนวราบ (horizontal impaction) การผ่าตัดประกอบด้วยการกรอตัดกระดูกที่ปกคลุมฟันคุดออก (bony osteotomy) การกรอตัดแบ่งฟัน (odontectomy) และใช้เวลาในการผ่าตัดอย่างน้อย 45 นาที

3. การแบ่งผู้ป่วยเข้ากลุ่ม

การออกแบบการวิจัยใช้วิธีสุ่มอำพราง 2 ฝ่าย (randomized double blind) โดยทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 30 คน แบ่งเข้ากลุ่มศึกษา (study group) จำนวน 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน การจัดผู้ป่วยเข้ากลุ่มใช้วิธีจับฉลากโดยวิสัญญีพยาบาลผู้เตรียมยา โดยกำหนดเป็นผู้ป่วยกลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 ทั้งนี้ผู้ทำการวิจัยซึ่งเป็นผู้ทำการผ่าตัดและวิสัญญีพยาบาลอีกท่านซึ่งเป็นผู้ให้ยาแก่ผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาในรูปแบบใดรูปแบบยาที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษาในครั้งนี้คือได้รับยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาระงับอาการปวดคือยาเฟนตานีลหรือยานาโพรเซน ดังมีรายละเอียดของการให้ยาในหัวข้อวิธีการทดลอง

4. วัสดุที่ใช้ในการวิจัย

4.1 ยานาโพรเซน (naproxen) ชื่อทางการค้าคือ ซินเฟล็ก (Synflex ®) ผลิตโดยบริษัทดีทแฮล์มอยู่ในรูปยาเม็ด ขนาดเม็ดละ 275 มิลลิกรัม นำมาบดแล้วบรรจุใหม่ในแคปซูลสีดำ – แดง โดยผู้ป่วยจะได้รับยานาโพรเซน จำนวน 2 เม็ด ขนาดเท่ากับ 550 มิลลิกรัม ซึ่ง บรรจุในแคปซูล ได้ทั้งหมดจำนวน 4 แคปซูล

4.2 สารน้ำ 5 เปอร์เซ็นต์เด็กโทรสในน้ำเกลือนอร์มัลที่มีความเข้มข้นครึ่งหนึ่ง (5% D/N/2) ขนาด 500 มิลลิลิตร สำหรับให้ทดแทนขณะที่ผู้ป่วยงดอาหารและน้ำก่อนการผ่าตัดและเป็นทางให้ยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

4.3 ยาเฟนตานีล ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร นำมาเจือจางกับน้ำกลั่น (sterile water) ให้ได้ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรบรรจุในกระบอกฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร ขนาดของยาเฟนตานีลที่ให้แก่ผู้ป่วยคำนวณจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วยคือขนาด 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

4.4 น้ำกลั่น (sterile water) ใช้สำหรับเจือจาง (dilute) ยาไมดาโซแลมและยาเฟนตานีลให้ได้ความเข้มข้นตามต้องการ และใช้เป็นสารมาตรฐานชนิดฉีด

4.5 ยาไมดาโซแลม ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรนำมาเจือจางกับน้ำกลั่นให้ได้ความเข้ม ข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรและบริหารโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาดสูงสุดไม่เกิน 0.1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมของผู้ป่วยโดยแบ่งให้ยาทีละน้อย พร้อมทั้งดูการตอบสนองของผู้ป่วย เพื่อเข้าสู่ระดับของภาวะสงบประสาทตามต้องการและให้ยาในอัตราประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อนาที

4.6 สารมาตรฐาน (placebo) ประกอบด้วย

4.6.1 ชนิดรับประทาน เป็นน้ำตาลฟรุ๊กโตสบรรจุในแคปซูลสีดำ – แดง จำนวน 4 แคปซูล ต่อคน (เทียบเท่ากลุ่มซึ่งได้รับยานาโพรเซน จำนวน 4 แคปซูลเช่นกัน)

4.6.2 ชนิดฉีด เป็นน้ำกลั่นบรรจุในกระบอกฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร โดยให้ในลักษณะเดียวกันกับกลุ่มซึ่งได้รับยาเฟนตานีลที่เจือจางแล้ว

4.6.3 แคปซูลสีดำแดงขนาดบรรจุแคปซูลละ 250 มิลลิกรัมใช้บรรจุยานาโพรเซนและสารมาตรฐานชนิดรับประทาน

4.6.4 ชุดสำหรับให้สารน้ำเข้าทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วย สายยางรัด (tourniquet) ท่อแทงหลอดเลือด (intravenous catheter) เบอร์ 20

4.6.5 กระบอกฉีดยาขนาดบรรจุ 10 มิลลิลิตร

4.6.6 ยาที่เตรียมไว้ใช้กรณีฉุกเฉิน ซึ่งอยู่ในชุดอุปกรณ์ช่วยชีวิตพื้นฐาน ดังนี้

ยาต้านฤทธิ์ฮีสทามีน (antihistamine) ได้แก่ยาอีพิเนฟรีน (epinephrine) ความเข้มข้น 1:1000 ยาไดเฟนไฮดรามีนไฮโดรคลอไรด์ (diphenhydramine hydrochloride)

ยาแก้ฤทธิ์ยาระงับปวดกลุ่มเสพติด ได้แก่ ยานาล็อกโซน (naloxone)

ยาแก้ฤทธิ์ยาสงบประสาทได้แก่ ยาฟลูมาเซนิล (flumazenil)

ยาระงับอาการชักได้แก่ยาไดอะซีแพม (diazepam)

ยาต้านฤทธิ์คลอริเนอจิก (antichlorinergic drug) ได้แก่ ยาอะโทรปีน (atropine)

5. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

5.1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการเฝ้าระวัง (monitor) ระหว่างการให้ยาสงบประสาทประกอบด้วย

5.1.1 เครื่องมือวัดความดันโลหิตและชีพจรแบบอัตโนมัติ (Datascope รุ่น Accutorr 4)

5.1.2 เครื่องวัดระดับความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (pulse oxymetry) ของ Criticare รุ่น 504

5.1.3 นาฬิกาแบบมีเข็มวินาทีใช้นับจำนวนครั้งของการหายใจ

5.2 อุปกรณ์ช่วยชีวิตขั้นพื้นฐานเตรียมไว้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน

5.2.1 ก๊าซออกซิเจนบรรจุในถังที่สามารถต่อกับอุปกรณ์ช่วยหายใจ

5.2.2 ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube)

5.2.3 เครื่องมือตรวจส่องกล่องเสียง (laryngoscope)

5.2.4 อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดมีหน้ากากครอบ (self – inflating bag)

5.2.5 เครื่องมือเปิดทางเดินหายใจชนิดใส่ทางปากและจมูก (oropharyngeal / nasophangeal airway)

6. อุปกรณ์ที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

6.1 แบบบันทึก ประกอบด้วย

6.1.1 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย ชื่อ ชื่อสกุล อายุ เพศ น้ำหนัก อาชีพ

6.1.2 แบบบันทึกการแปลงของสัญญาณชีพ ซึ่งจะบันทึกการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต (blood pressure) อัตราการเต้นของชีพจร (pulse rate) อัตราการหายใจ (respiratory rate) ค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง โดยบันทึกการเปลี่ยนแปลงทุก ๆ 1 นาทีในช่วงระหว่างเริ่มให้ยาไมดาโซแลมจนถึงขณะที่ผู้ป่วยเข้าสู่สภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่ จากนั้นบันทึกการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพทุก ๆ 5 นาทีตลอดการผ่าตัด การบันทึกทำโดยวิสัญญีพยาบาลผู้ทำหน้าที่ให้ยาแก่ผู้ป่วย

6.1.3 แบบประเมินภาวะลืมความจำหลังได้รับยาสงบประสาท ทำโดยการให้ผู้ป่วยดูรูปภาพจำนวน 6 รูป โดยแบ่งเป็น 2 ชุด ชุดละ 3 รูป รูปภาพชุดแรกประกอบด้วยรูปภาพ ทหาร ว่าวจุฬา ธงชาติ ชุดที่สองมีรูปภาพ ไก่ ลิง ม้า ผู้วิจัยได้อธิบายถึงวิธีการในการประเมินให้ผู้ป่วยเข้าใจก่อนที่เริ่มทำการผ่าตัด โดยมีวิธีการดังนี้ คือ ก่อนเริ่มให้ยาสงบประสาทผู้ป่วยจะได้ดูรูปภาพชุดแรก และได้ดูรูปภาพชุดที่สองขณะที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่ในห้องผ่าตัด ในวันรุ่งขึ้นที่นัดผู้ป่วยมาติดตามผล ผู้วิจัยจะสอบถามผู้ป่วยว่าจำภาพที่ให้ดูได้หรือไม่และมีภาพอะไรบ้าง โดยมีเกณฑ์ในการประเมินดังนี้

หากจำภาพไม่ได้เลย = มีภาวะลืมเหตุการณ์หลังได้รับยาอย่างสมบูรณ์
(0 picture recalled) (complete amnesia)

หากจำได้ 1 หรือ 2 ภาพ= มีภาวะลืมเหตุการณ์หลังได้รับยาเกิดขึ้นเพียงบางส่วน
(1 or 2 picture recalled (partial amnesia)

หากจำภาพได้ทั้งหมด 3 ภาพ = ไม่มีภาวะลืมเหตุการณ์หลังได้รับยา
(pictures recalled) (no amnesia)

6.1.4 แบบประเมินความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดและบันทึกจำนวนยาพาราเซตามอลที่รับประทานเสริมการผ่าตัด การประเมินความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดใช้ visual analog scale โดยแปรผลระดับความเจ็บปวดออกมาในรูปคะแนน โดยมีคะแนนจาก 0 ถึง 10 คะแนนถูกแบ่งออกเป็น 10 ช่วง โดยมีความห่างช่วงละ 1 เซนติเมตร จากคะแนน 0 ถึง 10 คะแนน 0 หมายถึงผู้ป่วยไม่มีอาการปวดเลย คะแนน 1, 2, 3...9 ผู้ป่วยมีระดับความเจ็บปวดที่รุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงคะแนน 10 หมายถึงมีความเจ็บปวดในระดับรุนแรงมาก จากนั้นจึงแปรผลระดับความรุนแรงของความเจ็บปวดออกมาเป็นค่าที่สามารถคำนวณได้ ระดับความเจ็บปวดพื้นฐาน (base line) จะประเมินจากระดับความเจ็บปวดที่ผู้ป่วยรู้สึกเมื่อโดนมีดบาด เพื่อใช้เปรียบเทียบกับระดับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะบันทึกระดับความเจ็บปวดในแบบประเมินครั้งแรกเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทอย่างเต็มที่แล้วพร้อมที่จะกลับบ้านได้ และจะให้ทำการบันทึกอีก 2 ครั้งหลังจากครั้งแรก 4 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ จำนวนยาพาราเซตามอลที่รับประทานเสริมและเวลาที่รับประทานเสริมหลังผ่าตัด จะถูกบันทึกโดยผู้ป่วยในช่วง 12 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านโดยแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาเสริมได้ครั้งละ 2 เม็ด เมื่อมีระดับความเจ็บปวดระดับปานกลางถึงรุนแรงเท่านั้นและให้รับประทานยาห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง การประเมินประสิทธิภาพของยาระงับปวด ประเมินจากการเปรียบเทียบระดับของ ความเจ็บปวดที่ผู้ป่วยได้บันทึกในแบบฟอร์มทุก 4 ชั่วโมงและจำนวนเม็ดของยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริม รวมทั้งระยะห่างจากเวลาที่รับประทานยาเสริมใน ครั้งแรกกับเวลาที่อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

6.1.5 แบบประเมิน การฟื้นจากฤทธิ์ของยาสงบประสาท ประกอบด้วยแบบทดสอบ

6.1.5.1 Trieger dot test เป็นแบบทดสอบที่มีลักษณะเป็นจุดไข่ปลาเรียงตัวกัน (ดังแสดงในภาคผนวก) โดยให้ผู้ป่วยลากเส้นต่อเชื่อมระหว่างจุดไข่ปลาอย่างต่อเนื่อง

6.1.5. 2 p-deletion test เป็นแบบทดสอบที่มีตัวอักษร “p” และ “s” อย่างละ 40 ตัวกระจายอยู่ภายในกรอบสี่เหลี่ยม (ดังแสดงในภาคผนวก)โดยให้ผู้ป่วยขีดกากบาททับอักษร “p” ให้ได้มากที่สุดภายในเวลา 30 วินาที

แบบทดสอบทั้ง 2 อย่างเป็นวิธีการที่ช่วยประเมินว่าผู้ป่วยฟื้นจากฤทธิ์ของยาสงบประสาทผู้ป่วยจะทำแบบทดสอบครั้งแรกก่อนที่จะได้รับยาสงบประสาทเพื่อ

เป็นข้อมูลพื้นฐานและทำแบบทดสอบครั้งต่อไป 90 นาทีหลังจากที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่แล้ว จากนั้นจะทำแบบทดสอบโดยห่างจากครั้งที่ 2 เป็นเวลา 30 นาที และ 60 นาที ตามลำดับในห้องพักฟื้น จนผู้ป่วยสามารถทำแบบทดสอบได้คะแนนเท่ากับก่อนได้รับยาสงบประสาท ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยฟื้นจากฤทธิ์ยาสงบประสาทอย่างเต็มที่พร้อมที่จะกลับบ้านได้ การคิดคะแนนใน Trieger dot test คิดจากจำนวนจุดที่ผู้ป่วยลากเส้นไม่ตรงตำแหน่งจุดและประเมินคุณภาพของเส้นที่ลากเชื่อมต่อระหว่างจุดด้วยว่ามีลักษณะอย่างไร เช่น ลากได้ตรงดี โค้งไม่ตรงจุดที่กำหนด โดยที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ภายใต้ฤทธิ์ของยาสงบประสาทหรือฟื้นจากฤทธิ์ของยาสงบประสาทได้ดีแล้วจะสามารถลากเส้นเชื่อมระหว่างจุดได้เป็นเส้นตรงต่อเนื่องกันได้ส่วนการคิดคะแนนใน p-deletion test จะคิดจากจำนวนตัวอักษร "p" ที่ผู้ป่วยขีดกากบาทได้ในเวลาที่กำหนดเอาไว้

6.1.6 แบบประเมินสำหรับผู้ทำการผ่าตัดประกอบด้วย

6.1.6.1 แบบประเมินความราบรื่นในการผ่าตัดจากผลของการให้ยาสงบประสาทร่วมกับยาระงับปวด (operating condition grading by surgeon) โดยผู้ทำการผ่าตัดจะเป็นผู้ประเมินภายหลังเสร็จสิ้นการผ่าตัด โดยมีรายละเอียดดังนี้

คะแนน 4 = ดี (good) หมายถึง ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการผ่าตัดที่ดี

คะแนน 3 = ปานกลาง (fair) หมายถึง มีการรบกวนจากผู้ป่วยในระหว่างการผ่าตัดเล็กน้อยจากการให้ยาสงบประสาทในระดับที่น้อยหรือมากจากเกินไป

คะแนน 2 = ไม่ดี (poor) หมายถึง ผู้ทำการผ่าตัดทำได้ยากเนื่องจากมีการรบกวนจากผู้ป่วยอาจเนื่องมาจากการให้ยาสงบประสาทที่น้อยหรือมากจนเกินไปแต่ก็ยังทำการผ่าตัดจนเสร็จสิ้นได้

คะแนน 1 = เป็นไปไม่ได้ (impossible) หมายถึง การผ่าตัดไม่สามารถดำเนินต่อไปให้เสร็จได้เนื่องจากการรบกวนจากผู้ป่วยซึ่งได้ยาสงบประสาทในระดับที่มากหรือน้อยจนเกินไป

ผู้ทำการวิจัยได้ดัดแปลงมาจากความราบรื่นของการผ่าตัดจากการให้ยาสงบประสาทของ Rodrigo และ Clark (1986)

6.1.6.2 แบบประเมินภาวะสงบประสาทของผู้ป่วยซึ่งเป็นผลจากฤทธิ์ของยาสงบประสาท (degree of sedation) ผู้ทำการวิจัยซึ่งเป็นผู้ทำการผ่าตัดเป็นผู้ประเมินโดยใช้เกณฑ์ในการประเมินดังนี้

คะแนน 1 = ผู้ป่วยรู้ตัวดี ไม่มีภาวะสงบประสาทเกิดขึ้น (fully awake and oriented)

คะแนน 2 = ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น (drowsy) แต่ยังคงลืมตา

คะแนน 3 = ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น ปิดตาแต่เมื่อกระตุ้นโดยออกเสียงเรียก จะตอบสนองโดยการลืมตาได้ (drowsy, eye closed , rousable to verbal command)

คะแนน 4 = ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น ปิดตาแต่เมื่อกระตุ้นโดยการปลุกเรียก โดยการแตะเบา ๆ ที่ไหล่ของผู้ป่วยจะตอบสนองโดยการลืมตาได้ (drowsy, eye closed , rousable to physical stimuli)

คะแนน5 = ผู้ป่วยหลับหรืออยู่ในสภาวะง่วงงุ่น ปิดตา และไม่ตอบสนองต่อการปลุกเรียก โดยการแตะเบา ๆ ที่ไหล่ (asleep)

ผู้ทำการวิจัยได้ดัดแปลงมาจากแบบประเมินภาวะสงบประสาทซึ่งเป็นผลจากการให้ยาสงบประสาทของ Rodrigo และ Clark (1986)

6.1.6.3 แบบประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นขณะทำการผ่าตัด (adverse effect during procedure) ผู้ทำการวิจัยซึ่งเป็นผู้ทำการผ่าตัดทำการประเมินผลข้างเคียงดังนี้

- ภาวะเจ็บปวดขณะฉีดยาชา ประเมินจากการตอบสนองของผู้ป่วยขณะฉีดยาชาเฉพาะที่โดยผู้ป่วยอาจตอบสนองต่อความเจ็บปวดโดยการเปล่งเสียงร้องหรือประเมินจากสีหน้าแสดงถึงอาการปวดของผู้ป่วย
- มีอาการสะอึก (hiccups)
- มีภาวะหยุดการหายใจ (apnea) โดยใช้เกณฑ์ เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เองต่อเนื่องกันเป็นเวลา 15 วินาที
- มีอาการคลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomitting)
- มีอาการไอ (cough)
- มีภาวะอัตราการหายใจที่น้อย (hypoventilation) โดยใช้เกณฑ์เมื่อผู้ป่วยหายใจได้อัตราการหายใจน้อยกว่า 8 ครั้งต่อนาที

- มีระดับความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนลดต่ำลง (oxygen desaturation) โดยใช้เกณฑ์เมื่อระดับความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 90

6.1.6.4 แบบประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด อาจเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการให้ยาสงบประสาทหรือยาระงับปวดรวมถึงผลข้างเคียงของการผ่าตัดโดยตรง โดยสอบถามผู้ป่วยในวันรุ่งขึ้นถึงอาการดังต่อไปนี้

อาการเซื่องซึม (drowsiness) มึนงง (dizziness) นอนไม่หลับ (insomnia) คลื่นไส้ (nausea) ปวดศีรษะ (headache) เมื่อยล้า (fatigue) ปวดบริเวณแทงเข็มให้สารน้ำเกลือ ท้องผูก (constipation) ผื่นแดง (rash) ปวดท้อง (abdominal pain)

6.1.6.5 แบบประเมินอาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด ผู้ทำการวิจัยประเมินโดยใช้วิธีการสังเกตดูอาการบวมที่เกิดขึ้น ทั้งภายในช่องปากและนอกช่องปาก ในวันรุ่งขึ้นที่นัดผู้ป่วยกลับมาตรวจแผล โดยมีเกณฑ์ในการประเมินดังนี้

คะแนน 0 = ไม่มีอาการบวม (no swelling)

คะแนน 1 = มีอาการบวมเพียงเล็กน้อยภายในช่องปาก (slight intraoral swelling)

คะแนน 2 = มีอาการบวมอย่างมากในช่องปาก (marked intraoral swelling)

คะแนน3 = มีอาการบวมอย่างมากในช่องปากและบวมเพียงเล็กน้อยภายนอกช่องปาก (marked intraoral swelling and slight extraoral swelling)

คะแนน4 = มีอาการบวมอย่างมากทั้งภายในและภายนอกช่องปาก (marked intra and extra oral swelling)

ผู้ทำการวิจัยได้ดัดแปลงมาจากแบบประเมินอาการบวมภายหลังการผ่าตัดของ Pripatnanont และ Pongpanich (1993)

6.1.6.6 แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัด เป็นคำถามที่ออกแบบเพื่อประเมินความพึงพอใจโดยรวมในการได้รับยาช่วยสงบประสาทและยาระงับปวดในการผ่าตัดประกอบด้วยคำถามจำนวน 6 ข้อ ดังต่อไปนี้

คุณพอใจกับวิธีการให้ยาในการผ่าตัดในครั้งนี้

คุณจำเหตุการณ์ระหว่างการผ่าตัดได้

คุณรู้สึกเจ็บ

คุณรู้สึกกังวล

คุณรู้สึกสบายและไม่เจ็บปวดมากภายหลังการผ่าตัด

คุณรู้สึกง่วง มึนงง ไม่สามารถปฏิบัติภาระกิจประจำวันได้

โดยให้ผู้ป่วยเลือกตอบ “ใช่” หรือ “ไม่ใช่” ซึ่งคำถามทั้งหมดสามารถนำมาแปรผลถึงความพึงพอใจในการได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้ได้

6.1.6.7. ใบยินยอมรับการรักษา (consent form) ดังแสดงในภาคผนวก

7. วิธีการดำเนินการ

7.1 การเตรียมการ

7.1.1 การเตรียมผู้ช่วยวิจัย

ก่อนเริ่มดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยได้พูดคุยชี้แจงกับผู้ช่วยวิจัย 2 ท่านซึ่งเป็นวิสัญญีพยาบาลประจำห้องผ่าตัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยได้กำหนดหน้าที่ของผู้ช่วยวิจัยดังนี้ผู้ช่วยวิจัยท่านแรกทำหน้าที่จัดแบ่งผู้ป่วยเข้ากลุ่มและจัดเตรียมยาสงบประสาทและยาระงับอาการปวดให้แก่ผู้ป่วย ผู้ช่วยวิจัยท่านที่ 2 มีหน้าที่ให้ยาสงบประสาทและยาระงับอาการปวดแก่ผู้ป่วย จดบันทึกการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพขณะทำการผ่าตัด

7.1.2 เตรียมผู้ป่วย

ผู้วิจัยได้อธิบายถึงวิธีการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัด ข้อดีข้อเสีย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นโดย ให้ผู้ป่วยซักถามถึงข้อสงสัยต่าง ๆ จนเป็นที่เขาใจและผู้ป่วยยอมรับการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้ จากนั้นผู้วิจัยจะอธิบายวิธีการเตรียมตัวของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัดคือต้องงดรับประทานอาหารและน้ำมาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนการผ่าตัดและต้องมีคนคอยพากลับบ้าน จากนั้นทำการซักประวัติทางการแพทย์ได้แก่ ประวัติโรคประจำตัว (serious illness) ประวัติแพ้ยา (drug allergy) ประวัติ

เรื่องยาที่รับประทานเป็นประจำในปัจจุบัน ประวัติเลือดออกง่ายหยุดยาก (bleeding disorder) จากนั้นทำการตรวจร่างกายโดยตรวจภาวะซีด (anemia) ภาวะเหลือง (jaundice) ซึ่งอาจบ่งบอกโรคบางชนิดที่ผู้ป่วยเป็นอยู่โดยไม่แสดงอาการ เช่น โรคโลหิตจาง โรคตับ ฟังเสียงปอดเพื่อค้นหาเสียงหายใจที่อาจบ่งบอกถึงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ เช่น เสียงวี๊ด (wheezing) ฟังเสียงหัวใจ (heart sound) เพื่อค้นหาเสียงผิดปกติของหัวใจเช่น เสียงฟู่ (murmur) ซึ่งอาจแสดงถึงภาวะผิดปกติของหัวใจได้ หากตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายจะส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์เพื่อรักษาต่อไป

7.2 การทดลองและการเก็บข้อมูล

ก่อนเริ่มให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัด ผู้วิจัยได้ทำการตรวจสอบในเรื่องการงดอาหารและน้ำของผู้ป่วย หากผู้ป่วยไม่ได้งดอาหารและน้ำมาตามเวลาที่กำหนดจะยกเลิกการผ่าตัดในครั้งนี้ หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้ารับการศึกษา

การดำเนินงานทำตามลำดับดังนี้

1. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยการซักถาม ชื่อ ชื่อสกุล เพศ น้ำหนัก อาชีพ
2. สำหรับผู้ป่วยแต่ละคนเรียงตามลำดับที่ของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด (ดังรายละเอียดในหัวข้อการเตรียมผู้ป่วยเข้ากลุ่ม)
3. ให้ดูรูปภาพชุดแรก จำนวน 3 รูป คือ รูป ทหาร ธงชาติ ว่าวจุฬา
4. ให้ทำแบบทดสอบเพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้น (baseline data) ดังต่อไปนี้
   4.1 ให้ทำ Treiger dot test
   ให้ทำ p-deletion test
   4.2 ทำแบบประเมินระดับความเจ็บปวด เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน โดยใช้คำถาม "หากโดนมีดบาดคิดว่าจะมีระดับความเจ็บปวดแค่ไหน" และให้ผู้ป่วยตอบในแบบประเมินระดับความเจ็บปวด (visual analog scale)
5. นำผู้ป่วยเข้าห้องผ่าตัดที่เงียบทำการเตรียมผู้ป่วยตามแบบมาตรฐานแบบปราศจากเชื้อ (sterile technique) เพื่อพร้อมจะทำการผ่าตัด
6. วิสัญญีพยาบาลซึ่งเป็นผู้ช่วยวิจัยคนที่ 2 จะทำการเปิดหลอดเลือดดำเพื่อเป็นทางให้ยา โดยให้สารน้ำ 5 เปอร์เซ็นต์เด็คโทรสในน้ำเกลือนอร์มัลที่มีความเข้มข้นครึ่งหนึ่ง (5% D/N/2) ขนาด 500 มิลลิลิตรโดยใช้หลอดเลือดดำบริเวณหลังมือด้านบนหรือบริเวณข้อมือด้านบน (superficial vein of dorsum of hand and wrist)

7. เมื่อครบกำหนดเวลา 30 นาที หลังจากให้ผู้ป่วยรับประทานยา วิสัญญีพยาบาลจะเริ่มให้ยาเฟนตานีลที่เจือจางแล้วให้ได้ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยให้ในขนาดที่คำนวณตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย คือ 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือให้น้ำกลั่นที่บรรจุในกระบอกฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร เช่นเดียวกับเฟนตานีล โดยทั้งผู้ป่วย ทันตแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด และวิสัญญีพยาบาลไม่ทราบว่าเป็นเฟนตานีลหรือน้ำกลั่น และบริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ
8. หลังจากให้ยาฉีดในข้อ 7 แล้วประมาณ 1 นาที จะเริ่มให้ยาไมดาโซแลม ซึ่งเจือจางแล้วได้เป็นความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ยาจะคำนวณขนาดของยาไมดาโซแลมที่ผู้ป่วยจะได้รับมากที่สุด โดยคำนวณตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยคือขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม การให้ยาไมดาโซแลมจะค่อย ๆ ให้ยาในอัตราเร็ว 1 มิลลิกรัม/นาที โดยให้ยาทีละน้อย (titration) โดยดูตามการตอบสนองของผู้ป่วยจนผู้ป่วยเข้าสู่สภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่ตามต้องการ คือ หนังตาบนตกลงมาปิดครึ่งหนึ่งของตาดำ (half way ptosis)
9. เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทตามต้องการแล้วจะให้ผู้ป่วยดูรูปภาพในชุดที่สอง ซึ่งมีรูปไก่ ลิง ม้า
10. ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดจากทันตแพทย์คนเดียวกันด้วยวิธีการมาตรฐานการผ่าตัดประกอบด้วยการผ่าเหงือก เปิดแผ่นเหงือก กรอกระดูกที่ปกคลุมฟันบางส่วนหรือทั้งหมดออก ทำการกรอตัดแบ่งฟันเป็นส่วน ๆ โดยใช้เครื่องกรอเข้าร่วมกับสารละลายน้ำเกลือนอร์มัลความเข้มข้นร้อยละ 0.9 ที่ปราศจากเชื้อเป็นตัวช่วยลดความร้อนและชะล้างบริเวณที่ผ่าตัดโดยตลอดเวลาที่ผ่าตัดจนกระทั่งเอาฟันออกจากเบ้าฟัน กำจัดเนื้อเยื่อแกรนูเลชั่น (granulation tissue) หน่อฟัน (tooth sac) เกลารากฟันด้านไกลกลางของฟันกรามล่างซี่ที่สอง แต่งกระดูกเบ้าฟันและผนังกระดูกเบ้าฟันให้เรียบ เย็บปิดแผ่นเหงือกเพื่อให้มีการหายของแผลแบบปฐมภูมิ (primary closure) ด้วยไหมดำขนาด 3–0 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดภายใต้การใช้ยาชาเฉพาะที่เมพิวาเคน (mepivacaine) ความเข้มข้นร้อยละ 2 ที่มีส่วนผสมของยาตีบหลอดเลือดชนิดอีพิวเนพฟรีน (epinephrine) ที่มีความเข้มข้น 1:100,000 โดยการฉีดสกัดเส้นประสาทอินฟีเรียอัลวีโอล่าร์ (inferior alveolar nerve) เส้นประสาทลิงกวล (lingual nerve) และเส้นประสาทลองบัคคอล (long buccal nerve) โดยทดสอบหลังฉีดยาชาเพื่อให้แน่ใจว่าสามารถฉีดสกัดเส้นประสาทให้ชาได้อย่างสมบูรณ์ก่อนเริ่มผ่าตัด ในผู้ป่วยทุกรายที่มีฟันคุดกรามบนซี่ที่ 3 ร่วมด้วยซึ่งอาจโผล่ขึ้นมาเพียงบางส่วนหรือโผล่ขึ้นมาเต็มซี่ในช่องปากจะทำการผ่าตัดเอาฟันออกหรือถอนฟันพร้อมกันในครั้งเดียวกันนี้

หลังจากผ่าตัดเสร็จสิ้น จะนำผู้ป่วยไปยังห้องพักฟื้น (recovery room) เพื่อถอดสารน้ำให้ผู้ป่วย ประคบบริเวณแก้มด้านที่ทำการผ่าตัดด้วยความเย็น ให้กัดผ้าก๊อสบริเวณแผลผ่าตัดแน่น ๆ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อเป็นการห้ามเลือดและแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลาย

11. หลังจากให้ยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง 30 นาที และผู้ป่วยเริ่มฟื้นตัวจากฤทธิ์ยา จะให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบการฟื้นตัวจากฤทธิ์ยาสงบประสาทครั้งแรกโดยจะให้ทำแบบทดสอบ " p-deletion " และแบบทดสอบ "Treiger dot" ตามลำดับ หลังจากนั้นจะให้ทำแบบทดสอบทั้ง 2 อย่าง ทุก ๆ 30 นาที จนผู้ป่วยสามารถทำแบบทดสอบทั้ง 2 อย่างได้คะแนนใกล้เคียงหรือเท่ากันกับก่อนได้รับยาสงบประสาท ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทอย่างเต็มที่พร้อมที่จะกลับบ้านได้
12. ก่อนให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ผู้วิจัยจะทำการประเมินระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยหลังการผ่าตัดครั้งที่ 1 และจะให้แบบประเมินความเจ็บปวดให้ผู้ป่วยนำกลับไป โดยผู้ป่วยจะต้องทำแบบประเมินระดับความเจ็บปวดในครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 โดยจะห่างจากครั้งแรก 4 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับตามเวลาที่ผู้วิจัยระบุไว้ในแบบประเมินระดับความเจ็บปวด ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงให้นำกลับมาคืนแก่ผู้ทำการวิจัยในวันรุ่งขึ้นที่นัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษา
13. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 20 เม็ด สำหรับรับประทานเป็นยาเสริมเพื่อลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดโดยจะให้รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ให้ห่างกันเป็นเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงให้รับประทานยาเสริมเมื่อมีระดับความเจ็บปวดระดับปานกลางถึงรุนแรงเท่านั้น
ระดับความเจ็บปวดระดับปานกลาง = อยู่เฉย ๆ ก็ปวด แต่ก็ยังพอทนได้
ระดับความเจ็บปวดระดับรุนแรง = อยู่เฉย ๆ ก็ปวด ทนไม่ไหว หรือปวดทุรนทุราย
โดยแนะนำมิให้ผู้ป่วยรับประทานยาระงับปวด ยาลดอาการอักเสบหรือยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ นอกเหนือไปจากที่จัดให้และให้ผู้ป่วยบันทึกเวลาที่รับประทานยาเสริมหลังการผ่าตัดด้วยและนำแบบบันทึกมาคืนผู้ทำการวิจัยในวันรุ่งขึ้นที่นัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษา
14. นัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาในวันรุ่งขึ้น

15. วันที่ผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษา ผู้วิจัยจะทำการประเมินผู้ป่วยดังต่อไปนี้
    1. ประเมินอาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด
    2. ประเมินภาวะลืมเหตุการณ์หลังได้รับยาสงบประสาท โดยทำการสอบถามถึงการจำรูปภาพที่แสดงให้ผู้ป่วยดูในวันผ่าตัด ทั้งก่อนได้รับยาสงบประสาทและขณะผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่
    3. ประเมินผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้สอบถามถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น (ตามวิธีการที่อธิบายในหัวข้อ 6.1.6.4)
    4. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้ (ตามวิธีการประเมินที่อธิบายในหัวข้อ 6.1.6.6)
    5. ประเมินการรับประทานยา
16. ทำการนัดผู้ป่วยมาตัดไหม 3 วันหลังจากวันตรวจแผล

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป เอสพีเอสเอส / พีซี (SPSS/PC) โดยใช้สถิติ สทิวเดนท์-ที (Student's – t test) สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน (demographic data) การเปลี่ยนแปลงสัญญาณแสดงชีพ ระดับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด จำนวนยาพาราเซตามอลที่รับประทานเสริม ใช้สถิติแมนวิทนีย์ (Mann – Whitney U test) สำหรับวิเคราะห์ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา ความราบรื่นในการผ่าตัด ระดับสงบประสาทของผู้ป่วย และอาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด และใช้สถิติ Repeated Measure Analysis of Variance วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพ โดยเลือกระดับความมีนัยสำคัญที่ช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% และมีการทดสอบสมมุติฐานแบบ 2 ทาง (two–tailed test)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 30 คน ที่เข้าร่วมในการศึกษาในครั้งนี้ แบ่งแยกตามเพศได้เป็นเพศชาย จำนวน 12 คน เพศหญิงจำนวน 18 คน ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล จำนวนทั้งหมด 15 คน แบ่งได้เป็นเพศชายจำนวน 6 คน เพศหญิงจำนวน 9 คน อายุโดยเฉลี่ย 23.06 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 5.74) น้ำหนักโดยเฉลี่ย 49.87 กิโลกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 7.33) ปริมาณยาไมดาโซแลมที่ใช้เพื่อสงบประสาททั้งหมดเฉลี่ย 3.93 มิลลิกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.73) เวลาที่ใช้ในการผ่าตัดเฉลี่ย 63.67 นาที (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 20.83)
ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน จำนวนทั้งหมด 15 คน แบ่งได้เป็นเพศชาย จำนวน 6 คน เพศหญิงจำนวน 9 คน อายุโดยเฉลี่ย 22.67 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 6.62)
น้ำหนักโดยเฉลี่ย 51.5 กิโลกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 6.21) ปริมาณยาไมดาโซแลมที่ใช้เพื่อสงบประสาททั้งหมดเฉลี่ย 4.3 มิลลิกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.82) เวลาที่ใช้ในการผ่าตัดเฉลี่ย 62.8 นาที (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 16.14) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานข้างต้นระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน (base line data)

ลักษณะพื้นฐาน		กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	ค่าพี (p)
เพศ	ชาย	6	6	1*
	หญิง	9	9	
อายุ (ปี)		23.06 $\pm$ 5.74	22.67 $\pm$ 6.62	0.82
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		49.87 $\pm$7.33	51.5 $\pm$6.21	0.516
ปริมาณยาไมดาโซแลมทั้งหมดที่ใช้เพื่อสงบประสาท (มิลลิกรัม)		3.93 $\pm$ 0.73	4.3 $\pm$ 0.82	0.206

ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด (นาที)	63.67 ± 20.83	62.8 ±16.14	0.9
ระดับคะแนนความเจ็บปวดพื้นฐาน	2.2 ±0.676	2 ±0.845	0.48

ข้อมูลนำเสนอเป็น ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สถิติที่ใช้ที-เทส (unpaired - t test)

* สถิติที่ใช้ Chi – square

ผลประเมินระดับภาวะสงบประสาท (sedation level) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.016$) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลมีระดับภาวะสงบประสาทที่ดีกว่า ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงระดับภาวะสงบประสาท (sedation level)

กลุ่มผู้ป่วย	คะแนน					รวม	ค่าพี (p)
	1	2	3	4	5		
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล (คน)	0	0	10	5	0	15	0.016[a]
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน (คน)	0	0	15	0	0	15	

a = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวนคน

สถิติที่ใช้แมนวิทนียูเทส (Mann - Whitney U - test)

<u>หมายเหตุ</u>

คะแนน 1 หมายถึง ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ไม่มีภาวะสงบประสาทเกิดขึ้น (fully awake and oriented)

คะแนน 2 หมายถึง ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น (drowsy) แต่ยังคงลืมตา

คะแนน 3 หมายถึง ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น ปิดตา แต่เมื่อกระตุ้นโดยออกเสียงเรียก จะตอบสนองโดยการลืมตา (drowsy, eye closed but rousable to verbal command)

คะแนน 4 หมายถึง ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุ่น ปิดตา แต่เมื่อกระตุ้นโดยการปลุกเรียกโดยการแตะเบา ๆ ที่ไหล่ ผู้ป่วยจะตอบสนองโดยการลืมตา (drowsy, eye closed but rousable to mild physical stimuli)

คะแนน 5 หมายถึง ผู้ป่วยหลับหรืออยู่ในสภาวะง่วงงุ่น โดยที่ไม่ตอบสนองต่อการปลุกเรียกโดยแตะที่ไหล่เบา

ผลการประเมินความราบรื่นในการทำการผ่าตัดจากการให้ยาสงบประสาทร่วมกับยาระงับอาการปวด (operation condition grading by surgeon) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.034$) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความราบรื่นในการผ่าตัด (operation condition grading by surgeon)

กลุ่มผู้ป่วย	คะแนน				รวม	ค่าพี (p)
	1	2	3	4		
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	0	0	5	10	15	0.034[a]
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	0	0	0	15	15	

ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวนคน

a = มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สถิติที่ใช้ แมนวิทนี ยูเทส (Mann - Whitney U- test)

หมายเหตุ

คะแนน 4 = ดี (good)หมายถึง ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการผ่าตัดที่ดี

คะแนน 3 = ปานกลาง (fair) หมายถึง มีการรบกวนเล็กน้อยจากผู้ป่วยในระหว่างการผ่าตัด

คะแนน 2 = ไม่ดี (poor) หมายถึง ผู้ทำการผ่าตัดทำงานได้ยากเนื่องจากมีการรบกวนจากผู้ป่วยแต่ก็ยังทำการผ่าตัดได้จนเสร็จสิ้น

คะแนน 1 = เป็นไปไม่ได้ (impossible) หมายถึง การผ่าตัดไม่สามารถดำเนินต่อไปได้จนเสร็จสิ้น เนื่องจากผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ

ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา (anterograde amnesia) พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาได้ดีเท่ากัน ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา (anterograde amnesia)

ภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยา	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าพี (p)
	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	
สมบูรณ์ (complete amnesia)	15	15	1
บางส่วน (partial amnesia)	0	0	
ไม่มี (no amnesia)	0	0	

ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวนคน

สถิติที่ใช้ แมนวิทนียูเทส (Mann - Whitney U - test)

หมายเหตุ

มีภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาอย่างสมบูรณ์ (complete amnesia) หมายถึง จำภาพไม่ได้เลยทั้ง 3 ภาพ

มีภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาเพียงบางส่วน (partial amnesia) หมายถึง จำภาพได้ 1 หรือ 2 ภาพ

ไม่มีภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยา (no amnesia) หมายถึง จำภาพได้ทั้งหมด 3 ภาพ

เมื่อพิจารณาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาไมดาโซแลมจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่และระยะเวลาจากเริ่มให้ยาไมดาโซแลมจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทอย่างเต็มที่พร้อมจะกลับบ้านได้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระยะเวลาจากเริ่มให้ยาจนกระทั่งเข้าสู่ภาวะยาสงบประสาทกับระยะเวลาจากเริ่มให้ยาจนกระทั่งฟื้นเต็มที่จากยาสงบประสาท

	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าพี (p)
	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานิล	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	
เวลาจากเริ่มให้ยาไมดาโซแลมจนถึงขณะที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการ (นาที)	2.933 $\pm$ 1.335	3.867 $\pm$ 2.387	0.197
เวลาจากเริ่มให้ยาไมดาโซแลมจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยฟื้นเต็มที่จากยาสงบประสาทพร้อมจะกลับบ้านได้ (นาที)	106.67 $\pm$ 1.04	110 $\pm$ 1.42	0.86

ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สถิติที่ใช้ ทีเทส (unpaired – t test)

ผลการประเมินระดับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด โดยวัดระดับความเจ็บปวดออกมาเป็นตัวเลขที่สามารถนำมาคำนวณได้โดยใช้แบบประเมินความเจ็บปวด (visual analog scale) ดังแสดงในตารางที่ 6 และกราฟที่ 1

ตารางที่ 6 ระดับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด

ช่วงเวลาที่ประเมิน	ระดับคะแนนความเจ็บปวดในกลุ่มผู้ป่วย (0 – 10)		ค่าพี (p)
	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	
พื้นฐาน (vas 0)	2.2 ± 0.676	2 ± 0.845	0.48
ขณะที่ผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทเต็มที่พร้อมที่จะกลับบ้านได้ (vas 1)	2.9 ± 2.089	1.6 ± 1.038	0.04 [a]
4 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ (vas 2)	3.667 ± 1.113	2.33 ± 0.899	0.001 [a]
8 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ (vas 3)	3.133 ± 2.866	2.6 ± 1.442	0.345

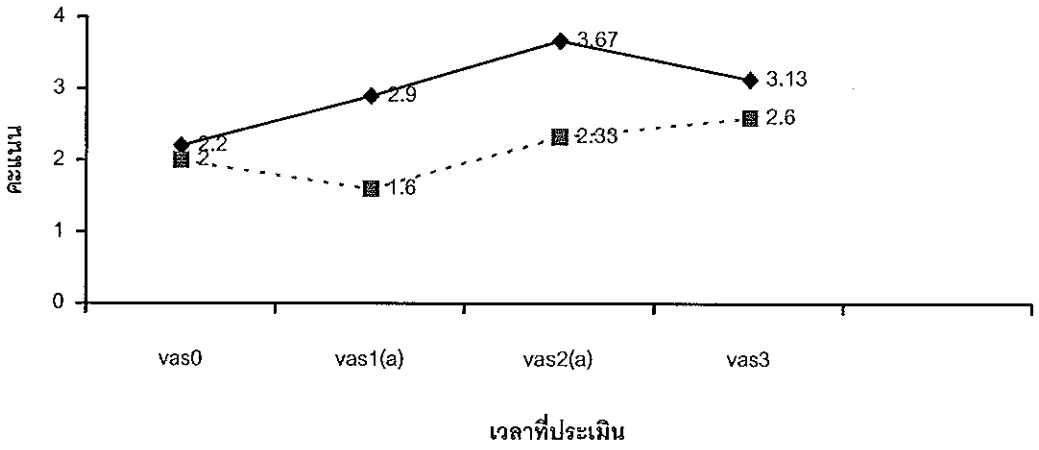
ข้อมูลนำเสนอเป็น ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

a = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สถิติที่ใช้ ทีเทส (unpaired – t test)

<u>หมายเหตุ</u>

ระดับความเจ็บปวดพื้นฐาน หมายถึง ระดับความเจ็บปวดที่ประเมินก่อนผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัด โดยถามคำถาม " ถ้าท่านโดนมีดบาดจะรู้สึกเจ็บปวดแค่ไหน " แล้วให้ผู้ป่วยขีดกาในแบบประเมินความรู้สึกเจ็บปวด ที่ตรงกับระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วย



กราฟที่ 1 แสดงระดับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด (visual analog scale for pain)

gr 1 ———— ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล

gr 2 ..... ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

a = มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

vas1 หมายถึง เวลาที่ประเมินระดับคะแนนความเจ็บปวดขณะที่ผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทเต็มที่พร้อมจะ กลับบ้าน

vas 2 หมายถึง เวลาที่ประเมินระดับคะแนนความเจ็บปวดที่ 4 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

vas 3 หมายถึง เวลาที่ประเมินระดับคะแนนความเจ็บปวดที่ 8 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับคะแนนความเจ็บปวดพื้นฐานและระดับความเจ็บปวดภายหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ 8 ชั่วโมง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่ค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดขณะเวลาที่ผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทอย่างเต็มที่พร้อมกลับบ้านได้และที่ 4 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนมีความเจ็บปวดน้อยกว่า

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมเพื่อช่วยระงับอาการปวดภายใน 12 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน ใช้ยาพาราเซตามอลน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 จำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมภายใน 12 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

ช่วงเวลาที่ประเมิน	จำนวนยาเม็ดพาราเซตามอลที่รับประทานเสริมทั้งหมด		ค่าพี (p)
	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	
ภายใน 4 ชั่วโมงแรกหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้	2.133 $\pm$ 0.516	1.067 $\pm$ 1.033	0.002[a]
ภายใน 8 ชั่วโมงแรกหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้	3.467 $\pm$ 1.187	2.267 $\pm$ 1.486	0.021[a]
ภายใน 12 ชั่วโมงหลังอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้	4.4 $\pm$ 0.828	2.8 $\pm$ 1.656	0.002[a]

ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตราฐาน

a = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สถิติที่ใช้ ทีเทส (unpaired – t test)

เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาระหว่างเริ่มทำการผ่าตัดจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยาเสริมครั้งแรก พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.026$) โดยพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมและยาเฟนตานีลต้องการยาพาราเซตามอลรับประทานเสริมเพื่อช่วยระงับอาการปวดภายหลังการผ่าตัดเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน
ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 เวลาจากเริ่มผ่าตัดจนถึงเวลาที่รับประทานยาเสริมครั้งแรก

กลุ่มผู้ป่วย	เวลา (นาที)	ค่าพี (p)
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน	410.467 $\pm$ 247.588	0.026[a]
ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล	254.50 $\pm$ 69.724	

นำเสนอข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต $\pm$ เบี่ยงเบนมาตรฐาน

a = มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สถิติที่ใช้ ที-เทส (unpaired - t test)

อาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.648) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 จำนวนคนที่มีอาการบวมเกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด (degree of swelling)

กลุ่มผู้ป่วย	อาการบวม (คะแนน)					รวม	ค่าพี (p)
	0	1	2	3	4		
ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล (คน)	1	3	6	2	3	15	0.648 [b]
ยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน (คน)	1	2	9	3	0	15	

ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวนคน

b = ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

สถิติที่ใช้แมนวิทนียูเทส (Mann - Whitney U - test)

<u>หมายเหตุ</u>

คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีอาการบวม (no swelling)

คะแนน 1 หมายถึง มีอาการบวมเพียงเล็กน้อยภายในช่องปาก (slight intraoral swelling)

คะแนน 2 หมายถึง มีอาการบวมอย่างมากภายในช่องปาก (marked intraoral swelling)

คะแนน3หมายถึงมีอาการบวมอย่างมากภายในช่องปากและมีอาการบวมเพียงเล็กน้อยภายนอกช่องปาก (marked intraoral swelling and slight extraoral swelling)

คะแนน 4 หมายถึง มีอาการบวมอย่างมากทั้งภายในและภายนอกช่องปาก (marked intraoral and extra oral swelling)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด

ผลข้างเคียง	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล (คน ,(ร้อยละ))	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน (คน ,(ร้อยละ))
รู้สึกปวดขณะฉีดยาชา	0 (0 %)	6 (40%)
สะอึก (hiccups)	0 (0 %)	0 (0 %)
หยุดหายไป (apnea)	0 (0 %)	0 (0 %)
คลื่นไส้อาเจียร (nausea and vomitting)	0 (0 %)	0 (0 %)
ไอ (cough)	0 (0 %)	0 (0 %)
มีการลดลงของอัตราการหายใจ (hypoventilation) น้อยกว่า 8 ครั้ง/นาที	0 (0 %)	0 (0 %)
มีค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงลดต่ำลง(oxygen desaturation) น้อยกว่าร้อยละ 90	0 (0 %)	2 (13.33%)
อื่น ๆ	3 (20%)	1 (0.67%)
รวม	3 (20%)	9 (60%)

จะเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับนาโพรเซนพบจำนวน 6 คน (ร้อยละ 40) รู้สึกปวดขณะฉีดยาชา โดยอาจแสดงสีหน้าบ่งบอกถึงอาการ ปวดหรือส่งเสียงร้อง แต่ไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล พบความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงต่ำกว่าร้อยละ 90 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน จำนวน 2 คน (ร้อยละ 13.33) โดยที่ไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ คือ ผู้ป่วยจำนวน 3 คน (ร้อยละ 20) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลรู้สึกเจ็บขณะกรอแบ่งฟันหรือขณะงัดฟันออกจากกระดูกเบ้าฟันและผู้ป่วยจำนวน 1 คน (ร้อยละ 6.67) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนรู้สึกปวดขณะกรอตัดแบ่งฟัน

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด

ผลข้างเคียง	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล (คน , ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน (คน , ร้อยละ)
ง่วงงุ่น (drowsy)	2 (13.33 %)	0 (0%)
มึนงง (dizziness)	6 (40 %)	3 (20%)
นอนไม่หลับ (insomnia)	1 (6.67 %)	0 (0%)
คลื่นไส้ อาเจียน (nausea and vomitting)	0 (0%)	0 (0%)
ปวดศีรษะ (headache)	1 (6.67 %)	1 (6.67%)
เพลีย (fatique)	0 (0%)	0 (0%)
ปวดบริเวณแทงเข็มให้สารน้ำ (pain on intravenous site)	0 (0%)	0 (0%)
ผื่น (rash)	0 (0%)	0 (0%)
ปวดท้อง (abdominal pain)	0 (0%)	0 (0%)
อื่น ๆ	0 (0%)	0 (0%)
รวม	10 (66.67 %)	4 (26.67%)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยภายหลังจากให้ยาสงบประสาทร่วมกับยาระงับปวดคือ อาการมึนงง ซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลจำนวน 6 คน (ร้อยละ 40) และพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนจำนวน 3 คน (ร้อยละ 20)
ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้คือ พบอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล พบมีอาการนอนไม่หลับจำนวน 1 คน (ร้อยละ 6.67) และรู้สึกง่วงงุ่นจำนวน 2 คน (ร้อยละ 13.33) โดยไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

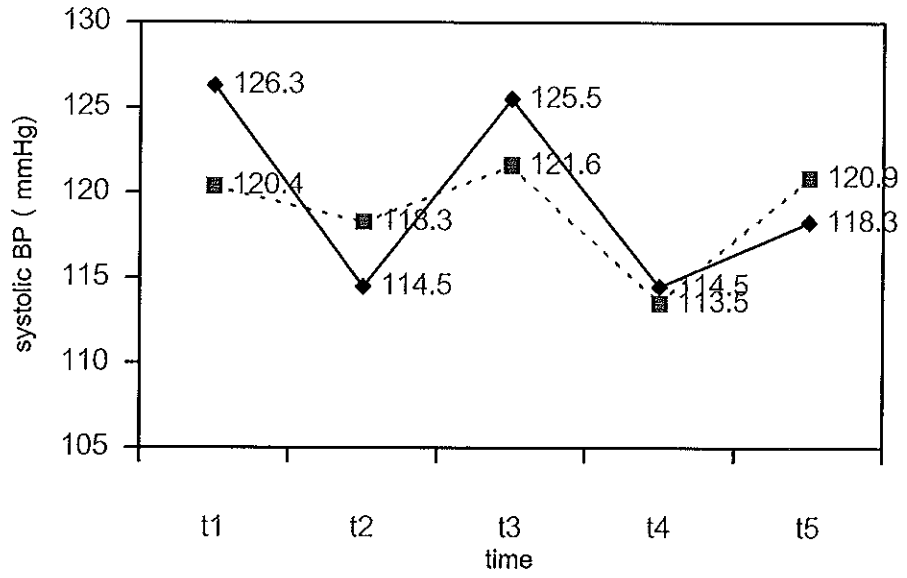
ผลประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการได้รับยาช่วยเสริมในการผ่าตัดดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ผลการประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วย

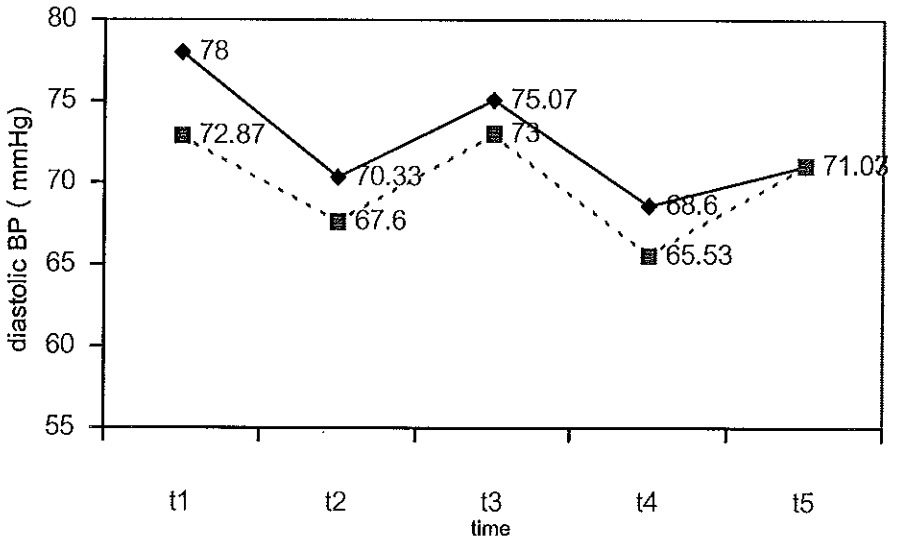
คำถาม	กลุ่มได้รับยาไมดาโซแลมร่วมยาเฟนตานีล (คน , ร้อยละ)		กลุ่มได้รับยาไมดาโซแลมร่วมยานาโพรเซน (คน , ร้อยละ)	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
1. คุณพอใจกับวิธีการให้ยาในการผ่าตัดในครั้งนี้	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)
2. คุณจำเหตุการณ์ระหว่างผ่าตัดได้ ก. รู้สึกเจ็บ ข. รู้สึกกังวล	 3 (20%) 2 (13.33%)	 12 (80%) 13 (86.67%)	 1(6.67%) 0(0%)	 14 (93.33%) 15 (100%)
3. คุณรู้สึกตัวดีขณะเดินทางกลับบ้าน	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)
4. คุณจะเลือกวิธีการให้ยาในการผ่าตัดแบบเดิมอีกในคราวต่อไป	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)
5. คุณรู้สึกสบายและไม่เจ็บปวดมากหลังการผ่าตัด	11 (73.33%)	4 (26.26%)	15 (100%)	0 (0%)
6. คุณรู้สึกง่วง มึนงง ไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติภายหลังการผ่าตัด	4 (26.67%)	11 (73.33%)	1 (6.67%)	14 (93.33%)

ผลการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพ ได้แก่ ความดันซิสโตลิก ความดันไดแอสโตลิก ชีพจรและอัตราการหายใจ พบมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในทั้ง 2 กลุ่ม (ดังแสดงตามกราฟที่ 2,3,4,5) โดยพบว่ามีการลดลงของความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิกขณะเริ่มให้ยาไมดาโซแลม และมีการเพิ่มขึ้น ของชีพจรหลังจากฉีดยาชา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นไม่มีผลในทางคลินิกต่อผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพเพื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตก ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$)ส่วนการเปลี่ยนแปลงของค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนมีค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงน้อยกว่าร้อยละ 90 เพียงชั่วขณะ ซึ่งถือได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะเลือดขาดก๊าซออกซิเจน ซึ่งสาเหตุของการเกิดการลดต่ำลงของค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงเกิดจากการกลั้นหายใจของผู้ป่วย และเมื่อกระตุ้นให้ผู้ป่วยสูดหายใจเข้าปอดแรงๆ ค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงจะเพิ่มกลับเข้าสู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าการกลั้นหายใจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนเพียงชั่วขณะได้ และเมื่อกระตุ้นให้ผู้ป่วยหายใจเข้าปอดลึกๆ จะแก้ไขภาวะขาดออกซิเจนได้ ซึ่งสอดคล้องกับในการศึกษานี้

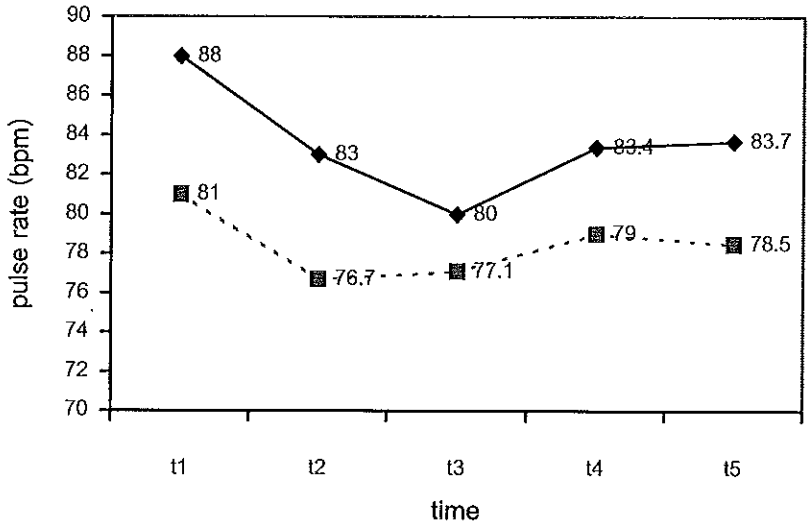
กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงสัญญาณแสดงชีพ



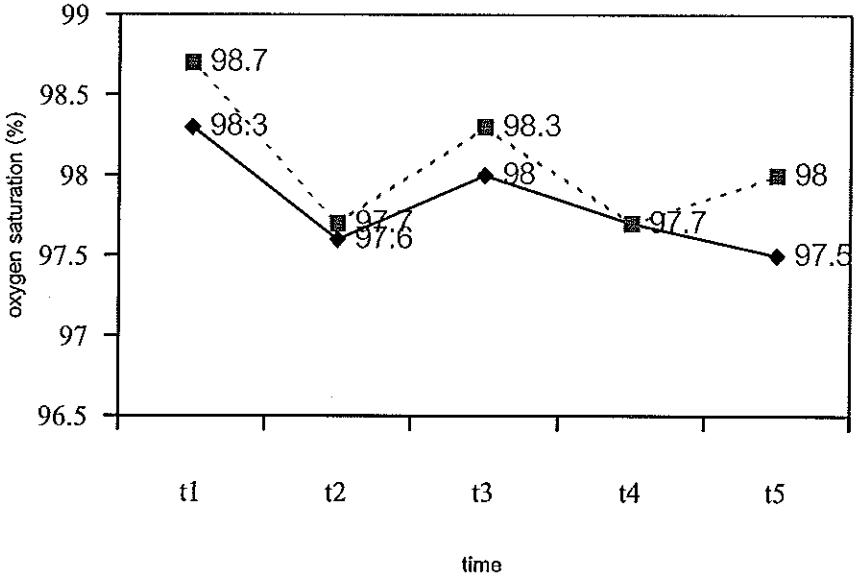
กราฟที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความดันซีสโตลิก (systolic blood pressure)



กราฟที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure)



กราฟที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของชีพจร (pulse rate)



กราฟที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (oxygen saturation)

หมายเหตุ

gr 1 _____ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล

gr 2 ..... ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

t1 วัดที่ระดับพื้นฐาน (before sedatoin)

t2 หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบประสาทในระดับที่ต้องการ (established sedation)

t3 หลังจากฉีดยาชา (after local anaesthesia)

t4 ระหว่างการผ่าตัด (during surgery)

t5 การผ่าตัดเสร็จสิ้น (end of procedure)

จากกราฟการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพเพื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) และมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในแต่ละช่วงเวลาตลอดการผ่าตัดของแต่ละกลุ่ม (Repeated Measure Analysis of Variance)

บทที่ 4

บทวิจารณ์

รูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยนอก (out patient) ที่มีความกลัวและความวิตกกังวลต่อการผ่าตัดในงานศัลยกรรมช่องปากต้องเป็นรูปแบบยาที่สามารถใช้ได้ง่าย มีความปลอดภัย ให้ผลสงบประสาทที่ดี ผู้ทำการผ่าตัดสามารถดำเนินการผ่าตัดได้อย่างราบรื่น มีผลระงับอาการปวดที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่น้อยและเป็นที่พึงพอใจของผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่าลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แสดงว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานที่ใกล้เคียงกัน เมื่อใช้ยาเฟนตานีลร่วมกับยาไมดาโซแลมพบว่ายาเฟนตานีลมีผลลดปริมาณของยาไมดาโซแลมที่ใช้เพื่อสงบประสาท (Wood and Sheikh, 1986) จากตารางที่ 1 พบว่าปริมาณยาไมดาโซแลมที่ใช้สงบประสาททั้งหมด (total dose)ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.93 มิลลิกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.73) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.3 มิลลิกรัม (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.819) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.026$) และเมื่อเทียบขนาดของยาโดยเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่ามีค่าใกล้เคียงกันโดยที่ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลมีค่าเฉลี่ย 0.078 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนมีค่าเฉลี่ย 0.08 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่เกินขนาดสูงสุดที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าคือ 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและขนาดที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นขนาดที่อยู่ในช่วงที่เหมาะสมตามที่ดันดีและคณะ (Dundee, et al, 1984)ได้แนะนำไว้ว่าควรใช้ยาไมดาโซแลมในขนาด 0.07-0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเพื่อสงบประสาท

ผลสงบประสาท (sedation) ตามตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน จำนวน 15 คน (ร้อยละ 100) อยู่ในภาวะสงบประสาทระดับที่เหมาะสมตลอดการผ่าตัด คือ ปิดตา แต่เมื่อกระตุ้นโดยเรียกเบา ๆ ผู้ป่วยจะลืมตาตอบสนองต่อคำสั่งได้ ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 33.33) อยู่ในระดับ

สงบประสาทที่ลึกมากขึ้น คือปิดตาไม่ตอบสนองต่อการเรียกเบา ๆ ต้องกระตุ้นโดยการเตาะเบา ๆ ที่ไหล่จึงสามารถลืมตาและตอบสนองต่อคำสั่งได้

ปกติแล้วภาวะสงบประสาทจากการใช้ยาไมดาโซแลมขึ้นกับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ (Nuotto, et al,1992) และพบว่าหากใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลจะมีผลเสริมฤทธิ์กันเพื่อสงบประสาท (Cragg, et al,1991) ในการวิจัยนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมวร่วมกับยาเฟนตานีลมีผู้ป่วยร้อยละ 33.33 สงบลึกจนเกินไป อย่างไรก็ตามการผ่าตัดสามารถดำเนินจนเสร็จสิ้นได้โดยไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยตามตารางที่ 10

ผลลืมความทรงจำหลังได้รับยา (anterograde amnesia) พบว่าการให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมมีผลทำให้เกิดภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาโดยไม่มีผลต่อภาวะลืมความทรงจำก่อนได้รับยา (retrograde amnesia) (Lind, Mushlin and Schnitman, 1990 ; Clark and Rodrigo,1986) ผลลืมความทรงจำขึ้นกับขนาดของยาไมดาโซแลมที่ผู้ป่วยได้รับ (Nadin and Coulthard, 1997) และเกิดมากที่สุดภายใน 2-5 นาทีหลังได้รับยาไมดาโซแลมโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Dundee and Wilson, 1980)

ในการศึกษาในครั้งนี้ตามตารางที่ 4 พบว่าผู้ป่วยทุกคนในทั้ง 2 กลุ่มมีภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาอย่างสมบูรณ์เกิดขึ้น จากการสอบถามถึงรูปภาพในชุดที่ 2 ที่แสดงให้ผู้ป่วยดูขณะผู้ป่วยอยู่ในภาวะสงบประสาทอย่างเต็มที่ในห้องผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยรายใดจำภาพได้ทั้ง 3 ภาพได้เลย แต่หากสอบถามถึงรูปภาพในชุดแรกที่แสดงให้ผู้ป่วยดูก่อนเริ่มให้ยาสงบประสาทพบว่าผู้ป่วยทุกคนสามารถจำภาพได้ครบทั้ง 3 ภาพ ดังนั้นจึงไม่มีภาวะลืมความทรงจำก่อนได้รับยาเกิดขึ้น

การใช้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลพบว่ายาเฟนตานีลให้ผลเพิ่มภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาเพียงเล็กน้อย (Osch ,Tucker and White,1986) ซึ่งปฏิกริยาหลักเกิดจากการได้รับยาไมดาโซแลม ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลจึงมีผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาที่ไม่ต่างกันกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

ผลประเมินความราบรื่นในการทำการผ่าตัดตามตารางที่ 3 พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 15 คน (ร้อยละ 100) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน ผู้ทำการผ่าตัดสามารถทำการผ่าตัดได้โดยปราศจากการรบกวนจากผู้ป่วยจากการมีภาวะสงบประสาทที่มากหรือน้อยจนเกินไป หรือจากความเจ็บปวดที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัด ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลพบผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ33.33) รบกวนในระดับเล็กน้อยในการผ่าตัด ซึ่งเกิดเนื่องจากผู้ป่วยสงบลึกจนเกินไป ไม่ทำตามคำสั่งโดยคำพูด ผู้ทำการผ่าตัดจะต้องทำการกระตุ้นโดยแตะเบา ๆ ที่

ไหล่ของผู้ป่วย จึงสามารถทำตามคำสั่งได้ และมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มนี้ รู้สึกปวดอย่างมากขณะทำการงัดโยกฟัน (tooth elevation) ในช่วงท้ายของการผ่าตัด โดยมีน้ำตาไหล และส่งเสียงร้องแสดงถึงอาการปวด ทำให้การผ่าตัดในผู้ป่วยรายนี้ไม่ราบรื่นเท่าที่ควร เมื่อทำการฉีดยาชาสกัดเส้นประสาทเพิ่มเติมอาการปวดขณะงัดฟันหมดไปสามารถทำผ่าตัดจนเสร็จสิ้น

ส่วนผู้ป่วยอีก 10 คน (ร้อยละ 66.67) ในกลุ่มนี้พบว่าอยู่ในภาวะสงบประสาทในระดับที่เหมาะสม การผ่าตัดจึงกระทำได้อย่างราบรื่นโดยปราศจากการรบกวนจากผู้ป่วย

การผ่าตัดฟันคุดเป็นการผ่าตัดที่สามารถก่อให้เกิดภาวะความเจ็บปวดที่มีความรุนแรงในระดับปานกลางถึงรุนแรงมากได้ซึ่งความเจ็บปวดที่เกิดจากการผ่าตัดเกิดเนื่องจากปฏิกริยาการอักเสบจากการที่เนื้อเยื่อโดนทำลาย เมื่อเนื้อเยื่อโดนทำลายจากการผ่าตัดจะหลั่งสารเคมีภายในออกมาหลายชนิด ซึ่งในกลุ่มของสารเคมีเหล่านี้สารโพรสทาแกลนดินส์มีผลต่ออาการปวดภายหลังการผ่าตัดโดยเฉพาะชนิดอี (E-type prostaglandins) สารโพรสทาแกลนดินส์ที่หลั่งออกมาพบว่าจะมีค่าสูงสุดใน 4 ชั่วโมงหลังจากเริ่มผ่าตัด (Sisk, Mosley and Martin, 1989) ได้มีวิธีการหลายวิธีในการควบคุมอาการปวดภายหลังการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 เช่น การใช้ยาชาเฉพาะตำแหน่งที่มีฤทธิ์ยาว (long-acting local anaesthetic solutions) เช่น บิวพิวาแคน (bupivacaine) เอทีโดเคน(ethidocaine) การใช้เอนไซม์ เช่น เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase enzyme) เอนไซม์สเตร็บโตไดเนส (strepthkinase enzyme) โดยหวังผลเพื่อลดการตั้งของสารน้ำที่ซึมผ่านออกมาจากเส้นเลือดฝอยซึ่งทำให้เกิดอาการบวมในปฏิกริยาการอักเสบ อาการบวมเป็นปัจจัยนึงที่สัมพันกับความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด ยาระงับอาการปวดชนิดเสพติด เช่น มอร์ฟีน เฟนตานีล และอีกปัจจัยหนึ่งคือการใช้ยาระงับอาการปวดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ (NSAIDs) (Seymor and Walton, 1984) ซึ่ง NSAIDs มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์โดยตรง โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โคลออกซิเจนเนสซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยนกรดอะแรกไดโนดิกซ์ไปเป็นสารโพรสทาแกลนดินส์ทำให้ระงับอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้และมีประสิทธิภาพที่ดีในการระงับอาการปวดที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 (Dinonne, Snyder and Hargreaves, 1994 : Gallardo, Carstens and Ayaza, 1990 ; Rodrigo, Rosenquist and Cheong, 1987 ; Chapman, 1987)

ในการศึกษาในครั้งนี้ใช้แบบประเมินระดับความเจ็บปวดเป็น visual analog scale ซึ่งเป็นวิธีการประเมินระดับความเจ็บปวดวิธีหนึ่งซึ่งอาจจะช่วยแปรลักษณะความเจ็บปวดออกมาเป็นค่าที่สามารถคำนวณได้ เพื่อประเมินความเจ็บปวดซึ่งแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ซึ่งมีความทนต่อความรู้สึกปวดไม่เท่ากัน

จากตารางที่ 1 พบว่าระดับความเจ็บปวดที่ระดับพื้นฐานของผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.48$) แสดงว่าการรับรู้ความเจ็บปวดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกัน

การผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่3 ส่วนมากทำภายใต้การฉีดยาชาเฉพาะที่ซึ่งสามารถควบคุมอาการปวดจากการผ่าตัดใน 2 ชั่วโมงแรกได้ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดเมื่อยาชาหมดฤทธิ์ ความรุนแรงของอาการปวดที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณสารโพรสทาแกลนดินส์ในเนื้อเยื่อรอบ ๆ บริเวณที่ทำการผ่าตัด ซึ่งพบว่าจะมีปริมาณมากที่สุด 4 ชั่วโมงจากเริ่มผ่าตัด การให้ยากลุ่ม NSAIDs ก่อนการผ่าตัดเพื่อให้มีตัวยาอยู่ในพลาสม่าขณะที่เนื้อเยื่อที่ได้รับภยันตรายจากการผ่าตัดเชื่อว่าจะมีผลลดทั้งการสร้างและลดผลจากฤทธิ์โพรสทาแกลนดินส์ต่อเนื้อเยื่อ เมื่อให้ NSAIDs ก่อนการผ่าตัดเพื่อให้มียาเริ่มออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ขณะเริ่มทำการผ่าตัดจึงมีผลเต็มที่ในการยับยั้งการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์ ทำให้ลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ดีและให้ผลดีกว่าให้ทันทีหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้น (Sisk and Grover, 1989 ; Dionne, et al, 1984 ; Moore, et al, 1986)

จากตารางที่ 6 พบว่าระดับความเจ็บปวดครั้งแรกซึ่งประเมินเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทอย่างเต็มที่ภายหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน มีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดเท่ากับ 1.6 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 1.03) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดพื้นฐานของผู้ป่วยซึ่งอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยไม่รู้สึกเจ็บปวดและเมื่อเปรียบเทียบระดับความเจ็บปวดครั้งแรกนี้กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.9 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 2.089) พบมีค่าเฉลี่ยที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.04$)

การมีค่าเฉลี่ยระดับความเจ็บปวดที่ประเมินในครั้งแรกที่น้อยกว่าแสดงถึงประสิทธิภาพของยานาโพรเซนที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการผ่าตัดและระดับยาจะสูงสุดในพลาสม่า 2-4 ชั่วโมงหลังจากนั้น ซึ่งใกล้เคียงกับเวลาที่ใช้ในผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มผ่าตัดจนฟื้นตัวได้ดีประมาณ 2 ชั่วโมง 25 นาทีซึ่งเป็นเวลาที่ระดับยานาโพรเซนมีปริมาณสูงสุดในพลาสม่าจึงออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้ดี ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมและยาเฟนตานีล เนื่องจากยาเฟนตานีลออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้ในระยะเวลาประมาณ 30-60 นาที ดังนั้นขณะที่ผู้ป่วยฟื้นจากยาสงบประสาทเต็มที่ จึงไม่มีฤทธิ์ระงับอาการปวดของยาเฟนตานีลหลงเหลืออยู่ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีค่าเฉลี่ยระดับความเจ็บปวดที่ประเมินในครั้งแรกนี้สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มแม้ยังคงมีฤทธิ์ของยาชาอยู่บ้างแต่ก็ยังมีระดับความเจ็บปวดที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญดังนั้นยาชาที่ออกฤทธิ์สั้นจึงไม่มีบทบาทหลักในการควบคุมความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัด

เมื่อประเมินระดับความเจ็บปวดครั้งที่ 2 ซึ่งห่างจากครั้งแรก 4 ชั่วโมงพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนมีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดเท่ากับ 2.33 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.86) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลซึ่งมีค่าเท่ากับ 3.67 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 1.13) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$)

และเมื่อเปรียบเทียบกับระดับความเจ็บปวดพื้นฐานในแต่ละกลุ่มพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลมีค่าเฉลี่ยมากกว่าค่าเฉลี่ยที่ระดับพื้นฐานอย่างเห็นได้ชัดเจนและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนซึ่งมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

รวมทั้งในช่วงเวลาระหว่างประเมินระดับความเจ็บปวดครั้งแรกและครั้งที่สองนี้ ผู้ป่วยเริ่มต้องการยาพาราเซตามอลเสริมเพื่อช่วยลดความเจ็บปวดซึ่งจากตารางที่ 8 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 15 คน (ร้อยละ 100)ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลต้องการยาเสริมโดยต้องการยาเสริม เมื่อ 254.5 นาที (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน =69.724) หลังเริ่มผ่าตัด ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนพบมีผู้ป่วยจำนวน 8 คน (ร้อยละ 53.33) ต้องการยาเสริมเพื่อช่วยลดความเจ็บปวด และต้องการยาเสริมเมื่อ 410.467 นาที (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 247.588) หลังเริ่มผ่าตัดซึ่งเป็นเวลาที่นานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล

เมื่อประเมินระดับความเจ็บปวดในครั้งที่ 3 ซึ่งห่างจากครั้งที่ 2 ประมาณ 4 ชั่วโมง พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.133 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 2.88) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยที่วัดครั้งที่ 2 พบว่ามีค่าเฉลี่ยที่ลดต่ำลงซึ่งเป็นผลจากฤทธิ์ช่วยระงับอาการปวดจากยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริม และหากเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดพื้นฐานในกลุ่มนี้ก็ยังงับอาการปวดแต่ผลลดอาการปวดก็ยังไม่มีผลที่ดีนัก ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยายานาโพรเซนร่วมกับยาไมดาโซแลมพบว่ามีค่าความเจ็บปวดเฉลี่ย 2.6 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 1.44) ซึ่งมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าค่าเฉลี่ยที่วัดครั้งที่ 2 และที่ระดับพื้นฐานเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เป็นเพราะช่วงเวลาที่วัดระดับความเจ็บปวดครั้งที่ 3 นี้ห่างจากเริ่มรับประทานยาพาราเซตามอลประมาณ 9 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาที่ยานาโพรเซนเริ่มหมดฤทธิ์ระงับปวด ดังนั้นค่าเฉลี่ยของระดับความค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดจึงมีค่าสูงขึ้นแต่ที่สูงขึ้นไม่มากนักเป็นเพราะมีฤทธิ์เสริมช่วยระงับความเจ็บปวดจากยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยรับประทานเสริมก่อนหน้านี้ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนต้องการยาเสริมโดยเฉลี่ย 2.5 เม็ด (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 1.5) ในช่วง 12 ชั่วโมงซึ่งมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยายาเฟนตานีลร่วมกับยาไมดาโซแลมที่ใช้ยาเสริมเฉลี่ย 4.13 เม็ด (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.915)

และยังพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 3 คน (ร้อยละ 20)ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน ไม่ต้องการยาเสริม ดังนั้นจากผลการศึกษาจะเห็นได้ชัดเจนถึงประสิทธิภาพในการระงับอาการปวดที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดในครั้งนี้ที่ดีกว่าของยานาโพรเซนเมื่อเทียบกับยาเฟนตานีลป่วย

อาการบวมที่เกิดขึ้นจาการผ่าตัดเกิดจากปฏิกริยาการอักเสบเนื่องจากการที่เนื้อเยื่อโดนทำลายจากการผ่าตัดและมีการหลั่งสารสื่อกลางภายในออกมา สารสื่อกลางที่สำคัญในการทำให้เกิดอาการบวมภายหลังการผ่าตัดคือ สารโพรสทาแกลนดินส์และสารเบรดดี้ไดนิน (สุรินทร์ ตั้งสุภูมิ, 2542) ได้มีการใช้สารหลายชนิดเพื่อลดอาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 เช่น สารสเตียรอยด์ (Neupert, et al,1992) เอนไซม์ เช่น เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase) (Seymour and Watton, 1984) เอนไซม์สเตร็ปโตไคเนส (streptokinase) (Seymour and Watton, 1984) โดยที่สารสเตียรอยด์จะออกฤทธิ์ยับยั้งการซึมผ่านของสารน้ำออกจากหลอดเลือดโดยทำให้ความสามารถในการยอมให้สารน้ำซึมผ่านหลอดเส้นลดน้อยลง (capillary permeability) สารสเตียรอยด์ยังมีผลกดการทำงานเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์แม็คโครฟาจ(macrophage) ที่ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ และยังป้องกันการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์ โดยที่สารสเตียรอยด์จะสร้างสารไลโปคอติน (lipocortin) และโปรตีนภายในออกมา ซึ่งจะมีผลยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสเอ-2 (phopholipase-A2) ดังนั้นจึงมีผลยับยั้งการปลดปล่อยกรดอะแรกไดโนดิกจากผนังเซลล์ที่โดนทำลายจารผ่าตัดทำให้มีผลลดการสร้างสารโพรสทาแกรนดินส์ (Neupeat, et al,1992 quoting Flower and Blackwell, 1979) ทำให้ลดอาการบวมได้ ส่วนเอนไซม์จะมีผลลดอาการคั่งของสารน้ำในเนื้อเยื่อทำให้ลดอาการบวมได้ (Seymour and Walton, 1984) ยาระงับการอักเสบในกลุ่มที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์มีผลยับยั้งการสร้างสารโพรสทาแกลนดินส์เนื่องจากไปยับยั้งทำการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซิเจนเนส ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของกรดอะแรกไดโนดิกเป็นสารโพรทาแกลนดินส์ จึงลดอาการบวมจากการผ่าตัดได้ แต่ยาระงับการอักเสบในกลุ่มที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์จะไม่มีคุณสมบัติยังยั้งการสร้างสารเบรดดี้ไดนิน ดังนั้นจึงไม่สามารถลดอาการบวมมากนัก (สุรินทร์ ตั้งสุภูมิ, 2542)

ยานาโพรเซนซึ่งเป็นยาระงับอาการปวดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ถึงแม้ได้ผลที่ดีในแง่ระดับอาการปวด หลังการผ่าตัดเมื่อเทียบกับยาไดฟลูนิซาลและยาฟล็อกตาฟีนีล แต่ผลลดอาการบวมจะได้ผลไม่ดีเท่ายาไดฟลูนิซาล และยาฟล็อกตาฟีนีล ดังนั้นจากตารางที่ 9 พบว่า อาการบวมที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่มมีอาการบวมเพียงเล็กน้อยภายนอกช่องปาก แต่น่าสังเกตุว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนมีอาการบวมในระดับที่น้อยกว่า และมีผู้ป่วยจำนวน 3 คน (ร้อยละ20) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล มีอาการบวมที่ในระดับที่เห็นได้

ชัดเจนทั้งในและนอกช่องปากโดยที่ไม่พบอาการบวมในระดับดังกล่าวในกลุ่มนี้ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยจำนวน 6 คน (ร้อยละ40) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน รู้สึกตัวขณะฉีดยาชา ซึ่งแสดงออกโดยขมวดคิ้วหรือเปล่งเสียงร้องแต่ไม่พบผลดังกล่าวในกลุ่มที่ได้รับยาเฟนตานีล ซึ่งแสดงว่ากลุ่มที่ได้รับยาเฟนตานีลผู้ป่วยสงบได้ดีกว่าแม้เมื่อกระตุ้นจากการฉีดยาชา ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 คน (ร้อยละ13.33) มีค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงน้อยกว่าร้อยละ 90 ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงเวลาสั้น ๆระหว่างการผ่าตัด ซึ่งเป็นเพราะผู้ป่วยทั้ง 2 คน กลั้นหายใจ (breath holding) ซึ่งการกลั้นหายใจสามารถทำให้เกิดการลดต่ำลงของค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงในช่วงเวลาสั้น ๆ ได้ แต่เมื่อกระตุ้นให้ผู้ป่วยสูดดมหายใจเข้าปอดลึก ๆ พบว่าค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดก็เพิ่มสูงขึ้นเข้าสู่ภาวะปกติ

การให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมมีผลเกิดภาวะกดการหายใจได้ถึงแม้ให้ในขนาดที่เหมาะสมเพื่อสงบประสาท คือ 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Alexander and Gross, 1988) หรือเมื่อให้ยาในขนาดที่มากขึ้น (Cragg, et al, 1991) และให้ในอัตราที่เร็วก็ทำให้เกิดภาวะกดการหายใจได้มากขึ้น (Aun,et al, 1984) ส่วนยาเฟนตานีลซึ่งเป็นยาระงับอาการปวดในกลุ่มเสพติดที่มีอนุพันธ์คลายฝิ่น (opioid agonist) ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่เพื่อระงับอาการปวด คือ 50-100 ไมโครกรัมพบว่ามีผลกดการหายใจได้เช่นกัน (Cragg, et al, 1991) ซึ่งหากใช้ยาเฟนตานีลร่วมกับยาไมดาโซแลมเพื่อสงบประสาทจะมีฤทธิ์เสริมกันในการกดการหายใจ (Tucker, Osch and White, 1986) ไบเล่และคณะ (Baily, et al, 1990) ใช้ยาไมดาโซแลมขนาด 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับยาเฟนตานีลขนาด 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม เพื่อสงบประสาทพบว่าเกิดภาวะกดการหายใจถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา แต่ในการศึกษาในครั้งนี้ ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล ได้รับยาไมดาโซแลมปริมาณเฉลี่ย 0.078 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และได้รับยาเฟนตานีลเฉลี่ย 51.5 ไมโครกรัม (1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม) ไม่พบว่ามีภาวะกดการหายใจเกิดขึ้นโดยดูจากจากค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงตลอดการผ่าตัด ซึ่งเห็นได้ว่ายาเฟนตานีลในปริมาณที่ต่ำคือขนาด1ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยไม่พบมีภาวะกดการหายใจเกิดขึ้น

อย่างไรก็ตามหากใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล ควรต้องมีการเฝ้าระวังภาวะการกดหายใจตลอดเวลาการผ่าตัดโดยการวัดค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง เพื่อทราบภาวะขาดออกซิเจนที่เกิดขึ้นจากการกดการหายใจได้ทันที และสามารถแก้ไขได้แต่เนิ่น ๆ รวมทั้งควรมีก๊าซออกซิเจนเตรียมไว้แก่ผู้ป่วยหรือให้ก๊าซออกซิเจนเสริมแก่ผู้ป่วยตลอดการผ่าตัดจะป้องกันภาวะขาดก๊าซออกซิเจนได้ (Alexander and Gross, 1988 ; Bailey, et al, 1990)

ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ20) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลรู้สึกปวดขณะงัดฟันออกจากเบ้าฟัน และขณะกรอแบ่งฟัน ซึ่งเกิดขึ้นขณะผ่าตัดฟันคุดในซี่ที่ 2 ซึ่งอยู่ในช่วงท้ายของการผ่าตัด ซึ่งขณะนั้นฤทธิ์ของยาเฟนตานีลที่จะช่วยระงับอาการปวดหรือยาชาไม่สามารถออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นผู้ป่วยอาจรู้สึกปวดได้

ส่วนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในวันแรกหลังการผ่าตัด พบอาการมึนงงซึ่งพบได้ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล จำนวน 6 ราย (ร้อยละ40) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซนซึ่งพบเพียง 3 ราย (ร้อยละ20) ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้อีกคือ ง่วงงุน ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีล จำนวน 2 ราย (ร้อยละ13.33) โดยไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน มีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ6.67) ในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลพบว่ามีอาการนอนไม่หลับเนื่องจากปวดแผลผ่าตัด แต่เมื่อได้รับยาพาราเซตามอลรับประทานเสริม ผู้ป่วยสามารถนอนหลับเป็นปกติได้ ในกลุ่มที่ได้รับยานาโพรเซนไม่พบผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงใดๆ จากยานาโพรเซน เช่น มีผื่น (rash) ปวดท้อง (abdominal pain) ท้องผูก (constiption) เนื่องจากใช้ยาเพียง 1 ครั้งเท่านั้น

สรุปได้ว่ากลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยาเฟนตานีลพบอาการง่วงงุนและมึนงงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน

ระยะเวลาในการฟื้นตัวจากยาสงบประสาทพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.86$) ดังแสดงในตารางที่ 5 การฟื้นตัวจากภาวะสงบประสาทจะขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา (elimination half-life) ของยาไมดาโซแลมเป็นสำคัญ ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกายประมาณ 2-5 ชั่วโมงดังนั้นในการศึกษานี้ ผู้ป่วยจะฟื้นจากยาสงบประสาทในเวลา 2-5 ชั่วโมงหลัง เริ่มให้ยา แสดงว่า ยาเฟนตานีล ไม่มีผลต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยยาองผู้ป่วย และขนาดไมดาโซแลมที่ใช้สงบประสาทที่ต่างกันระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มก็ไม่มีผลต่อการฟื้นตัวจากยาสงบประสาท จึงเห็นได้ว่าขนาดของยาที่ใช้ในการศึกษาเป็นขนาดที่สามารถใช้งานได้ดี

บทที่ 5

บทสรุป

จากการวิจัยเมื่อพิจารณาทั้งขบวนการของการผ่าตัดตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงระยะหลังผ่าตัดในวันแรก พบว่า การให้ยาสงบประสาทโดยใช้ยาไมดาโซแลมโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับการใช้ยาระงับอาการปวดคือยานาโพรเซน เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวล ที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่ 3 ที่มีความยากในระดับปานกลางถึงยากมากเนื่องจาก

1. มีความราบรื่นในการทำการผ่าตัดและให้ผลสงบประสาทในระดับที่เหมาะสม ไม่สงบลึกจนเกินไปจากผลเสริมฤทธิ์กันของการใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับเฟนตานิล โดยยังคงผลลืมความทรงจำหลังได้รับยาไม่ต่างกัน
2. มีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณแสดงชีพเพียงเล็กน้อยขณะการผ่าตัดโดยไม่มีผลทางคลินิกต่อผู้ป่วยไม่พบภาวะเลือดแดงขาดออกซิเจนจากที่ต้องใช้ยาไมดาโซแลมในขนาดที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาไมดาโซแลมและยาเฟนตานีลรวมทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างและภายหลังการผ่าตัด พบเพียงเล็กน้อยเท่านั้น
3. ให้ผลระงับอาการปวดที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดได้ดีทั้งในระหว่างการผ่าตัดและหลังการผ่าตัด 8 ชั่วโมงแรก

ดังนั้น การใช้ยาไมดาโซแลมร่วมกับยานาโพรเซน จึงเป็นรูปแบบยาที่สามารถเลือกใช้ได้ในการควบคุมความวิตกกังวลและความเจ็บปวดในงานศัลยกรรมช่องปากที่ทำภายใต้ยาชาเฉพาะที่

บรรณานุกรม

นัทธมน วัฒนอรุณวงศ์ : กลไกการเกิดความเจ็บปวดที่ระบบประสาทรอบนอก. *ความเจ็บปวดบริเวณช่องปากและใบหน้า : ความรู้พื้นฐาน* ,หน้า 21-22. นัทธมน วัฒนอรุณวงศ์ ,บรรณาธิการ. คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2539.

สุรินทร์ ตั้งสุภูมิ : ผลของยาแก้ปวด (4 ชนิด) ต่อการลดอาการปวดและปฏิกริยาการอักเสบภายหลังการผ่าตัดฟันคุด. *ว. ทันต. จุฬาฯ* . 22:37– 45, 2542.

Alexander, C.M. and Gross, J.B. : Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg.* 67:377-82,1988.

Aun, C. , Fylnn, P.J. , Richards, J.J. and Major, E. : A comparison of midazolam and diazepam for intravenous sedation in dentistry. *Anaesthesia.* 39:589-93,1984.

Avramov, M.N. , Smith, I. and White, P.F. : Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. *Anesthesiology.* 85:1283–9,1996.

Bailey, P.L. , Pace, N.L. , Ashburn, M.A. , et al.: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* . 73:826-830,1990

Barker, I. , Butchart, D.G.M. , Gibson, J. , et al. : I.V. sedation for conservative dentistry : A comparison of midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* . 58:371-377, 1986.

Benett, C.R. : Conscious sedation ; An alternative to general anesthesia. *J Dent Res* . 63:832–33,1984.

Billmire, D.A. , Neale, H.W. and Gregory, R.O. : Use of i.v. fentanyl in the outpatient treatment of pediatric facial trauma. *J Trauma.* 25:1079-1080,1985.

Chapman, P.J. : Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 16:319-324,1987.

Clark, M.S. , Silverstone, L.M. , Coke, J.M. and Hicks, J. : Midazolam, diazepam, and placebo as intravenous sedatives for dental surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 63:127-31,1987.

Clark, R.N.W. and Rodrigo, M.R.C.: A comparative study of intravenous diazepam and midazolam for oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 44: 860-863,1986.

Coulthard, P. : Sedation in Dentistry . *In note for sedation workshop 14 – 18 march, 1994 , organized by department of oral and maxillofacial surgery . Faculty of Dentistry Prince of Songkhla University* . 1-23 . Songkhla

Cragg, A.H., Smith, T.P. , Berbaum, K.S. and Nakagawa, N. : Randomized double- blind trial of midazolam /placebo and midazolam / fentanyl for sedation and analgesia in lower-extremity angiography . *AJR* . 157:173-176,1991.

Crawford, A.N. : The use of nitrous oxide – oxygen inhalation sedation with local anaesthesia as an alternative to general anaesthesia for dental extractions in children. *Br Dent J* .168:395–398,1990.

De Boer, A.G. , De Leede, L.G.J. and Breimer, D.D. : Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth.* 56:69-80,1984 .

Dionne, R.A., Snyder, J. and Hargreaves, K.M.: Analgesic efficacy of flurbriprofen in comparison with acetaminophen, acetaminophen plus codeine, and placebo after impact third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 52: 919-924, 1994.

Dionne, R.A., Snyder,J. and Hargreaves, K.M.: Analgesic efficacy of flurbriprofen in comparison with acetaminophen , acetaminophen plus codeine , and placebo after impact third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 52: 919-924,1994. quoting Ferreira, S.H. , Moncada, S. and Vane, J.R. : Prostaglandins and the mechanism of analgesia produce by aspirin – like drugs. *Br J Phamacol.* 49:86,1994.

Dionne, R.A. , Wirdzek, P.R. , Fox, P.C. and Dubner, R. : Suppression of postoperative pain by the combination of a nonsteroidal antiinflamatory drug, flurbiprofen, and a long acting local anesthesia , etidocaine. *J Am Dent Assoc* . 108:598-602,1984.

Dundee, J.W. and Wilson, D.B. : Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia.* 39:459-461,1980.

Dundee, J.W. , Halliday, N.J. , Harper, K.W. and Broden, R.N. : Midazolam : A Review of its Pharmacological properties and therapeutic use. *Drug* . 28: 519-543,1984.

Forster, A. , Morel, D. , Bachmann, M.and Gemperle, M.: Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversal with naloxone : A double – blind randomized study. *Anesth Analg.* 62:920-4,1983.

Fuks, A. B. , Kaufman, E. , Ram, D., et al. : Assessment of two doses of intranasal midazolam for sedation of young pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 16:301-305,1994.

Gallardo, F. ,Carstens, M. and Ayarza,M. : Analgesic and antiinflammatory effects of glucamethacin (a nonsteroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* . 69:157-60,1990.

Gallardo, F. , Cornejo, G. and Borie, R.: Oral midzolam as premedication for the comprehensive child before dental tretment. *J Clin Pediatr Dent.*18:123-127,1994.

Girdler, N.M. and Sterling, P.A.: Investigation of nitrous oxide pollution arising from inhalational sedation for the extraction of teeth in child patient. *Int J Paediatric Dent.* 8:93-102,1998.

Girdler, N.M. and Hill, C.M. : Pharmacology of inhalation and intravenous sedation. In *Sedation in Dentistry.* pp.40-54 . London : Wright Co .

Greenblatt, D. J. , Abernethy, D.R. , Locniskar, A. , et al. : Effect of age , gender , and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* . 61:27-35,1984.

Haagensen , R.E. : Rectal premedication in children : Comparison of diazepam with a mixture of morphine, scopolamine and diazepam. *Anaesthesia* .40:956-959,1985.

Hartgraves , P.M. and Primosch, R.E.: An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *J Dent Child.* :175-181,1994.

Kaukinen, S. , Kataja, J. and Kaukinen, L.: Antagonism of benzodiazepine – fentanyl anaesthesia with flumazenil. *Can J Anaesth* .37:40-45,1990.

Kaufman, E. , Davidson, E. , Sheinkman, Z. and Magora, F. : Comparison between intranasal and intravenous midazolam sedation (with or without patient -control) in a dental phobic clinic. *J Oral Maxillofac Surg.* 52:840-843,1994.

Kaufman, E. , Chastain, D.C. , Gaughan, A.M. and Gracely, R.H. : Staircase assessment of the magnitude and time – course of 50% nitrous - oxide analgesia. *J Dent Res.* 71:1598-1603,1992.

Kaufman, E. and Jastak, L.T. : Sedation for outpatient dental procedures. *Compendium.* 16:462-479,1995.

Lind, L.J. , Mushlin, P. S. and Schnitman, P.A.: Monitered anesthesia care for dental impant surgery ; Analysis of effectiveness and complications. *J Oral Implant.* 16:106-113,1990.

Lindahl, S. , Olsson, A..K. and Thomson, D.: Rectal premedication in children : Use of diazepam , morphine and hyoscine. *Anaesthesia.* 36:376-379,1981.

Loeffler , P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg.* 50:989-997,1992.

Loeffler, P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg.* 50:989-997,1992.quoting Moor,P..A. , Ramsay, D.S. , Finder, R.L. , et al. : Pharmacologic modalities in the mangment and treatment of dental anxiaties. *Dent Clin North Am.* 32:803,1988.

Loeffler, P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg .* 50:989-997,1992.quoting Mohler, H. and Okada,T.: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science.* 198:849,1977.

Loeffler , P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg .* 50:989-997,1992. quoting Greenblatt, D.J. : Phamakokinetics and phamacodynamics. *Hosp Prac.* 25:9 (suppl 2),1990.

Loeffler , P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review . *J Oral Maxillofac Surg .* 50:989-997,1992. quoting Kular,M.J. : Neuroanatomical substrates of anxiaty : A brief survey. *Trend Neurosci.* July :307,1986.

Loeffler , P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg* .50:989-997,1992.quoting Oleland, L.:The benzodiazepines: A pharmacological overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 53:293,1989.

Loeffler , P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg .* 50:989-997,1992. quoting Lister R.G. : The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev.* 9:87, 1985.

Loeffler, P.M.: Oral benzodiazepine and conscious sedation : A review. *J Oral Maxillofac Surg .* 50:989-997,1992. Quoting Forster, A. , Gardaz, J.P. , Suter, P.M. ,et al : Respiratory derpression by midazolam and diazepam. *Anaesthesia.* 53:494,1980.

Luyk, N.H. and Whitley, B.D. : Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 20:264-267,1991.

Luyk, N.H. , Zacharias, M. and Wanwimolaruk, S. : Bolus dose with continuous infusion of midazolam as sedation for outpatient surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 21:172-175,1992.

Lyons, B. , Cregg, N. , Conway, F. ,et al.: Premedication for ambulatory surgery in preschool children : A comparison of oral midazolam and rectal thiopentone. *Can J Anaesth* . 42:473-78,1995.

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : The spectrum of pain and anxiaty control . In *Sedation : A guide to patient management.* p. 22, 28, 198, 312 . Saint Louis ,CV Mosby ,1995

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : Complication . In *Sedation : A guide to patient management* .p. 441. Saint Louis , CV Mosby,1995

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : Tecnique of intravenous sedation . In *Sedation : A* guide to patient management. p.419. : Saint Louis, CV Mosby, 1995 quoting Jorgensen, N.B. and Leffingwell, F.E. : Premedication in dentistry . *J South Calif State Dent Assoc* . 21: 25,1953.

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : Tecnique of intravenous sedation . In *Sedation : A guide to patient management.* p. 419 : Saint Louis, CV Mosby, 1995 quoting Berns, J.M. : Twilight sedation : a substitute for lengthy office intravenous anaesthesia. *J Conn Dent Assoc* . 37: 4 ,1963.

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : Tecnique of intravenous sedation . In *Sedation : A guide to patient management.* p.419 : Saint Louis, CV Mosby,1995 quoting Foreman, P.A. : Control of the anxiaty/pain complex in dentistry : intravenous psychosedation with techniques using diazepam . *Oral Surg* 37:337,1974.

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : The spectrum of pain and anxiaty control . In *Sedation : A guide to patient management* . p.18 : Saint Louis, CV Mosby.1995 quoting Guedel, A.F. : Inhalation anaesthesia : a fundamental guide. New York, 1937, Macmilan.

Malamed , S.F. and Quinn, C.L. : The spectrum of pain and anxiaty control . In *Sedation : A guide to patient management.* p. 22. : Saint Louis, CV Mosby. 1995 quoting Motwani, J.G. and Lipworth, B.J. : Clinical phamacokinetics of drug administered buccally and sublingually. *Clin Phamacokinet* 21:83 ,1991.

Meechan, J.G. and Welbury, R.R.: Exodontia and minor oral surgery for children 4 : Local anaesthesia and sedation 2. *Dent Update.* September : 296-300,1993.

McGimpsey, J.G. , Karwar, P. , Gamble, J.A.S. ,et al. : Midazolam in dentistry. *Br Dent J.* 23:47-50,1983.

Miller, R.I. , Bullard, D.E. and Patrissi, G.A. : Duration of Amnesia Associated with midazolam / fentanyl intravenous sedation. *J Oral Maxillofac Surg.* 47:155-158,1989.

Miller, D.L. and Wall, R.T. : Fentanyl and diazepam for analgesia and sedation during radiologic special procedure. *Radiology* .162:195–198,1987

Miller, D.L. and Wall, R.T. : Fentanyl and diazepam for analgesia and sedation during radiologic special procedure. *Radiology* .162:195–198,1987. quoting Oradell, N.J. : Physicians' desk reference. 39th ed. *Medical economics.* 1039-1104,1985.

Moore, P.A. , Finder, R.L. and Jackson, D.J. : Multidrug intravenous sedation : Determinants of the sedative dose of midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* . 8:5-10,1997.

Moore, P.A. , Werther, J.R. , Seldin, E.B. and Stevens, S.M. : Analgesic regimen for third molar surgery : pharmacologic and behavioral considerations. *J Am Dent Assoc.* 113:739–742,1986.

Moore, P.A. , Finder, R.L. and Jackson, D.L. : Multidrug intravenous sedation : Determinants of sedative dose of midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* . 84:5-10,1997.

Nadin, G. and Coulthard, P. : Memory and midazolam conscious sedation. *Br Dent J* . 183:399-407,1997.

Neupert, E.A. , Lee, J.W. , Philput, C.B. , and Gordon, J.R.: Evaluation of dexamethasone for reducing of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* .50:1177-1178,1992.

Neupert, E.A. , Lee, J.W. , Philput, C.B. , and Gordon, J.R.: Evaluation of dexamethasone for reducing of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* .50:1177-1178,1992. quoting Flower, R.J and Blackwell, G.J. : Anti – inflammatory steroids induce biosynthesis of phospholipase : A inhibitor which prevents prostagland generation. *Nature*. 278: 456,1979.

Nuotto, E.J. , Korttila, K.T. , Licher, J.L. , et al. : Sedation and recovery of psychomotor function after intravenous administration of various doses of midazolam and diazepam. *Anesth Analg*. 74:265-271,1992.

Ochs, M.W. , Tucker, M.R . and White, R.P. : A comparison of amnesia in outpatients sedation with midazolam or diazepam alone or in combination with fentanyl during oral surgery. *J Am Dent Assoc*.113:894-897, 1986.

Ochs, M.W. , Tucker, M.R . and White, R.P. : A comparison of amnesia in outpatients sedation with midazolam or diazepam alone or in combination with fentanyl during oral surgery. *J Am Dent Assoc*.113:894-897, 1986. Quoting Ziegler, W.H. and others. : Comparison of the effects of intravenously administered midazolam , triazolam , and their hydroxy metabolites. *Br J Clin Pharmacol* . 16: 63-69, 1983.

Parworth, L.P. , Frost, D.E. , Zuniga, J.R. and Bennett, T. : Propofol and fentanyl compared with midazolam and fentanyl during third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 56:447-453,1998.

Pedersen, S. S. , Petersen, J.K. , Gotzsche, P.C. and Christensen, H. : A double – blind, randomized study of naproxen and acetylsalicylic acid after surgical remove of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 15:389-397,1986.

Peretz, B. , Katz, J. Zilburg, I and Shemer, J. : Response to nitrous – oxide and oxygen among dental phobic patients. *Int Dent J* . 48:17-23,1998.

Pripatnanont, P. and Pongpanich, S. : Efficacy of non- steroidal anti- inflammatory drug in post – operative dental pain : *J Dent Assoc Thai*. 2 :104-111, 1993.

Praripatnanont, P. : The use of oral sedatives as a conscious sedation for dental surgery. *J Dent Assoc Thai*. 47:281-287,1997.

Praripatnanont, P. : The use of oral sedatives as a conscious sedation for dental surgery. *J Dent Assoc Thai*.47:281-287,1997. quoting Crevosier, C , Ziegler, W.H. and Heizmann, P. : Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration . *Br J Clin Pharmacol* . 16:518,1983.

Pruitt, J.W. , Goldwasser, M. S. , Sabol, S.R. and Prstojevich, S.J. : Intramuscular ketamine , midazolam , and glycopyrrolate for pedriatric sedation in the emergency department. *J Oral Maxillofac Surg* . 53:13-17,1995.

Ryder, W and Wright, P.A . : Dental sedation . A review. *Br Dent J.* 165:207-216,1988.

Richards, A . , Griffiths, M. and Scully, C. : Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral_Pathol* . 76: 408-411, 1993.

Roberts, G.J. : Inhalation sedation (relative analgesia) with oxygen/ nitrous oxide gas mixtures : 1. Principle. *Dent Update* . May:139-156,1990.

Roberts , G.J. : Inhalation sedation (relative analgesia) with oxygen/ nitrous oxide gas mixtures : 2. Practical techniques. *Dent Update* . June: 190-196,1990.

Rodrigo, M.R.C. and Rosenquist, J.B. : Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation. *J Oral Maxillofac Surg* . 46:746-750,1988.

Rodrigo, M.R.C. , Rosenquist, J.B. and Cheung, L.K. : Paracetamol and diflunisal for pain relief following third molar surgery in Hong Kong Chinese. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 16:566-571,1987.

Rodrigo, M.R.C. and Clark, R.N.W. : A Study of Intravenous Sedation with diazepam and midazolam for dentistry in Hong Kong Chinese. *Anaesth Intens Care* . 14:404-411,1986.

Shaw, A.J. , Meechan, J.G. , Kilpatrick, N.M. and Welbury, R.R. : The use of inhalation sedation and local anaesthesia instead of general anaesthesia for extractions and minor oral surgery in children : A prospective study. *Int J Peadiatric Dent* .6 : 7-11,1996.

Sisk, A.L. , Mosley, R.O. and Martin, R.P. : Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* .47:464-468,1989.

Silver, T. , Wilson, C. and Webb, M. : Evaluation of two dosages of oral midazolam as a conscious sedation for physically and neurologically compromised pediatric dental patients. *Pediatr Dent* . 16: 350-359,1994

Sisk , A.L. and Grover, B. J. : A Comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* .48 : 674-678,1990.

Seymour, R.A. and Walton, J.G. : Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 13: 457-485 , 1984.

Saint – Maurice C. , Meistelman, C. , Rey, E. ,et al . : The phamacokinetics of rectal midazolam for premedication in children . *Anaesthesiology.* 65 :536- 538,1986.

Troullos, E.S., Hargreaves, K.M., Butter, D.P. and Dionne, R.A.: Comparison of nonsteroidal anti inflammatory drug , ibuprofen and flurbiprofen with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg.* 49:945-52, 1990.

Tucker, M.R. , Ochs, M.W and White, R.P. : Arterial blood gas levels after midazolam or diazepam administered with or without fentanyl as an intravenous sedative for outpatient surgical procedure. *J Oral Maxillofac Surg.* . 44 : 688-692, 1986.

Walbergh, E.J. , Wills, R.J. and Eckhert, J. : Plasma Concentrations of midazolam in children following intranasal administration . *Anesthesiology.* 74 : 233-235,1991.

Wood, N. and Sheikh, A . : Midazolam and diazepam for minor oral surgery. *Br Dent J* . 11:9 -12,1986.

Yaster, M. and Deshpande, J. K. : Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J Pediatrics* . 113 : 421-427 ,1988.

Yaster, M. , Nichols, D.G., Deshpande, J.K. , and Wetzel, R. C.: Midazolam - fentanyl intravenous sedation in children : Case report of respiratiory arrest . *Peadiatrics.* 86:463-467,1990.

Yaster, M. , Nichols, D.G., Deshpande, J.K. , and Wetzel, R. C.: Midazolam - fentanyl intravenous sedation in children : Case report of respiratiory arrest . *Peadiatrics.* 86:463-467,1990. quoting Gross, J.B., Smith, L. and Smith, T.C. : Time course of ventilatiry response to carbondioxide after intravenous diazepam. *Anaesthesiology.* 57:18-21 , 1983.

Yaster, M. , Nichols, D.G., Deshpande, J.K. , and Wetzel, R. C.: Midazolam - fentanyl intravenous sedation in children : Case report of respiratiory arrest . *Peadiatrics*. 86:463-467,1990. quoting Harper, H.M. , Hickey, R.F. , Cromwell, T.H. and Linwood, S. The magnetude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 199:464-468, 1976.

ภาคผนวก

	หน้า
แบบฟอร์มในการเก็บรวบรวมข้อมูล	82-90
การจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม Physical Status ของ American Sociaty of Anesthesiologists	91
ภาพแสดงวัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	92-96

ใบยินยอมการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัด

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว .....

อายุ.....ปี สถานภาพ โสด / สมรส / หย่า

ที่อยู่.....

ได้รับการอธิบายถึงขั้นตอนในการเตรียมตัวในการผ่าตัด ขั้นตอนในการเก็บรวบรวมข้อมูล

และยินยอมที่จะเข้ารับการรักษาโดยการให้ยาช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้

ลงชื่อ.....

(.....)

ผู้ให้ความยินยอม

ลงชื่อ.....

(.....)

ลงชื่อ..... พยาน

(.....)

วันที่ .../...../.....

หมายเหตุ

กรณีผู้รับการผ่าตัดมีสถานภาพสมรส / ยังไม่บรรลุนิติภาวะข้าพเจ้าขอรับรองว่าคู่สมรส/ ผู้ปกครองของข้าพเจ้าได้ยินยอมให้ข้าพเจ้ารับการให้ยาเพื่อช่วยเสริมในการผ่าตัดในครั้งนี้

ลงชื่อ.....

(.....)

คู่สมรส / ผู้ปกครอง

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลพื้นฐาน

Name ..... Sex ..... Age .....yrs.

Body weight .....kg

Diagnosis .....

Operation .....: Operator .....

Regimen No .....

Date ..../...../.....

Start oral dose (Time) ..... Start LA. (Time) .....

Start operation (Time) ..... Finish operation (Time) .....

Total dose of midazolam .....mg. total time of operation .....min

Discharg time .....

แบบฟอร์มบันทึกการเปลี่ยนแปลงของ vital sign

Time	Procedure / Reaction	BP (mmHg)	PR (bpm)	RR (rpm)	O2 SAT (%)

แบบฟอร์มประเมินผู้ป่วยสำหรับ operator

1. Surgeon grading of operation condition

4 = Good : Patient fully co- operative

3 = Fair : Minimal interference from patient by virtue of slight over sedation or under sedation

2 = Poor : Operation difficulty by virtue of over sedation or under sedation

1= Impossible : Operation not possible by virtue of over sedation or under sedation

(Rodrigo , et al , 1986 " Study of intravenous sedation with Diazepam and Midazolam for dentistry in Hong Kong Chinese)

2. Degree of sedation

Sedation scale criteria

1 = Fully awake and oriented

2 = Drawsy , eye open

3 = Drawsy , eye closed but rousable to verbal command

4 = Drawsy , eye closed but rousable to mild physical stimuli

5 = Unrousable to mild physical stimuli or asleep

3. Adverse effect during procedure

Pain on injection

Hiccups

Apnea

Nausea

Cough

Hypoventilation (< 8 ครั้ง / นาที)

Oxygen desaturation (Sat O2 < 90 %)

Other :

4. Late postop. complication

Drawsy

Dizziness

Insomnia

Nausea

Headache

Fatique

Pain on arm

Constipation

Rash

Abdominal pain

Other :

5. Degree of swelling

0 = no swelling

1 = slight Intraoral swelling

2 = marked Intraoral swelling

3 = marked Intraoral swelling and slight extra swelling

4 = marked Intraoral swelling and marked extra swelling

แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด

คำถาม	กลุ่มได้รับยาไมดาโซแลมร่วมยาเฟนตานีล		กลุ่มได้รับยาไมดาโซแลมร่วมยานาโพรเซน	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
1. คุณพอใจกับวิธีการให้ยาในการผ่าตัดในครั้งนี้				
2. คุณจำเหตุการณ์ระหว่างผ่าตัดได้ ก. รู้สึกเจ็บ ข. รู้สึกกังวล				
3. คุณรู้สึกตัวดีขณะเดินทางกลับบ้าน				
4. คุณจะเลือกวิธีการให้ยาในการผ่าตัดแบบเดิมอีกในคราวต่อไป				
5. คุณรู้สึกสบายและไม่เจ็บปวดมากหลังการผ่าตัด				
6. คุณรู้สึกง่วง มึนงง ไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติภายหลังการผ่าตัด				

แบบประเมิน Amnesia

Before (1 st set of picture) ดูรูป ....., ..., ... เวลา ..... น.

O Complete amnesia (0 picture recall)

O Partial amnesia (1 or 2 picture recall)

O No amnesia (3 pictures recall)

After (2 nd picture recall) ดูรูป ....., ..., ... เวลา ..... น.

O Complete amnesia (0 picture recall)

O Partial amnesia (1 or 2 picture recall)

O No amnesia (3 pictures recall)

แบบฟอร์มประเมินระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วย

(visual analog scale for pain)

D/C เวลา ..... น.

0……1……..2……..3…….4…….5…….6…….7…….8…….9……10

ไม่มีอาการปวดเลย ปวดรุนแรงมาก

ชม. หลัง D/C เวลา ..... น.

0……1……..2……..3…….4…….5…….6…….7…….8…….9……10

ไม่มีอาการปวดเลย ปวดรุนแรงมาก

ชม. ต่อมา เวลา ..... น.

0……1……..2……..3…….4…….5…….6…….7…….8…….9……10

ไม่มีอาการปวดเลย ปวดรุนแรงมาก

บประทานยาเสริม ครั้งแรก เวลา ..... น.

ครั้งที่ 2 เวลา ..... น.

ครั้งที่ 3 เวลา ..... น.

จำนวนเม็ดยาที่รับประทานเสริมทั้งหมด ..... เม็ด

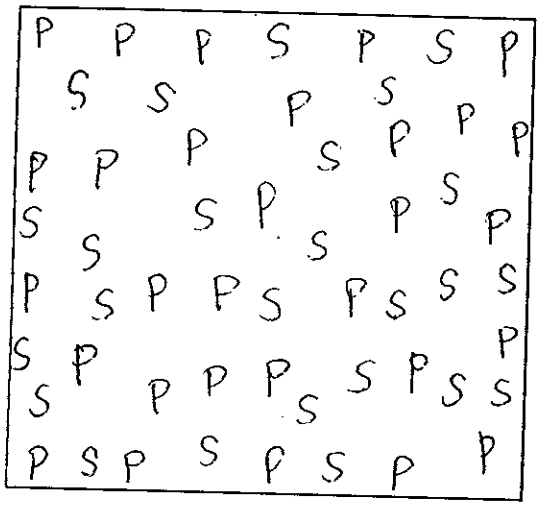
คำแนะนำ : ให้รับประทานยาพาราเซตามอลเสริมเมื่อมีอาการปวดในระดับปาน

ปวดปานกลาง = อยู่เฉย ๆ ก็ปวด แต่ยังพอทนได้ กลางถึงรุนแรงเท่านั้น

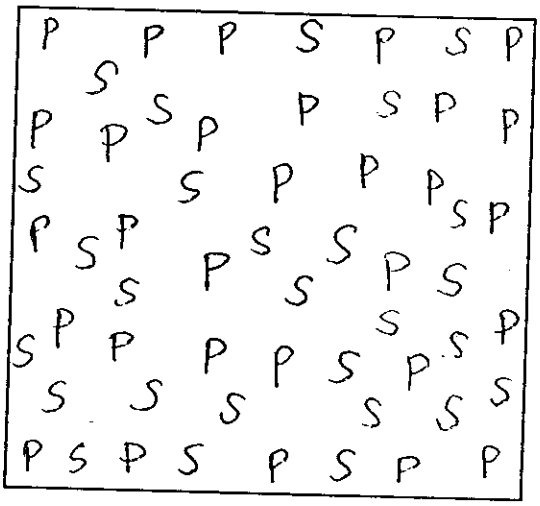
ปวดรุนแรง = อยู่เฉย ๆ ก็ปวด , ทนไม่ไหว หรือ ปวดทุรนทุราย

" p " DELETION TEST

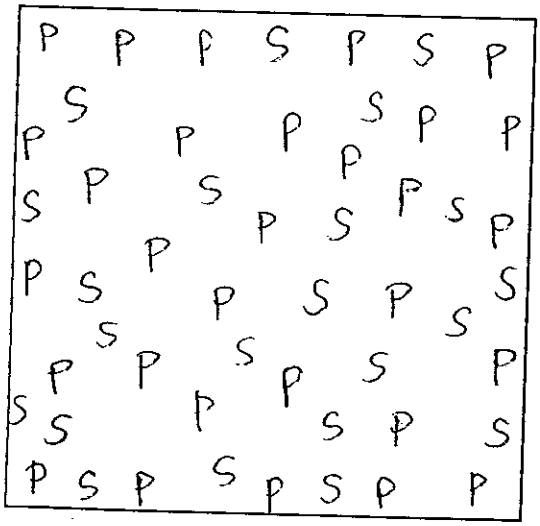
จงกากบาทอักษร " p" ภายในเวลาที่กำหนด (30 วินาที)



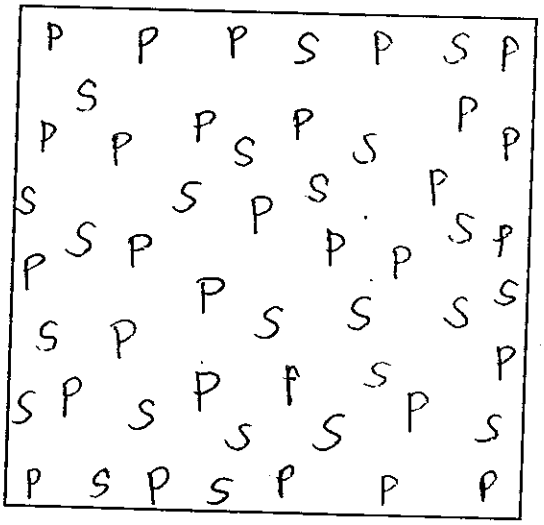
before



after (1 st)



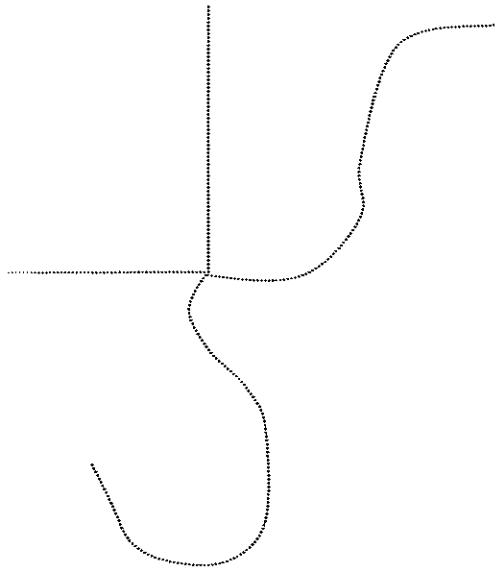
after (2 st)



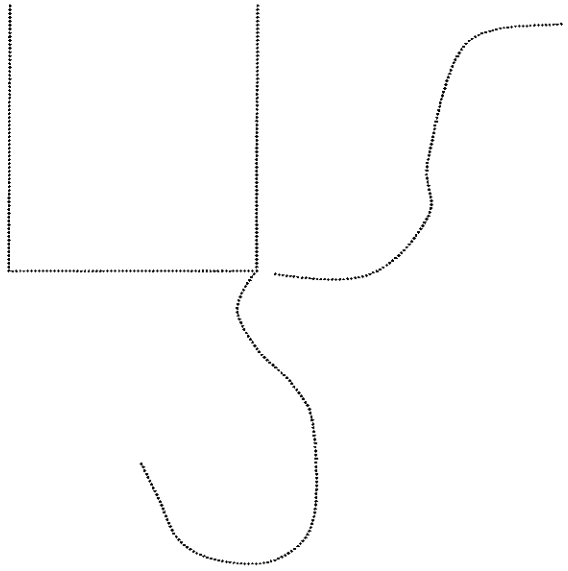
after (3 rd)

TREIGER DOT TEST

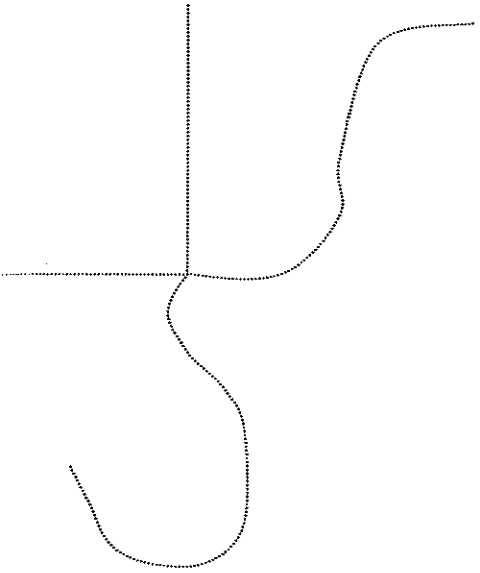
จงลากเส้นเชื่อมต่อจุดไข่ปลาตามรูปที่กำหนด



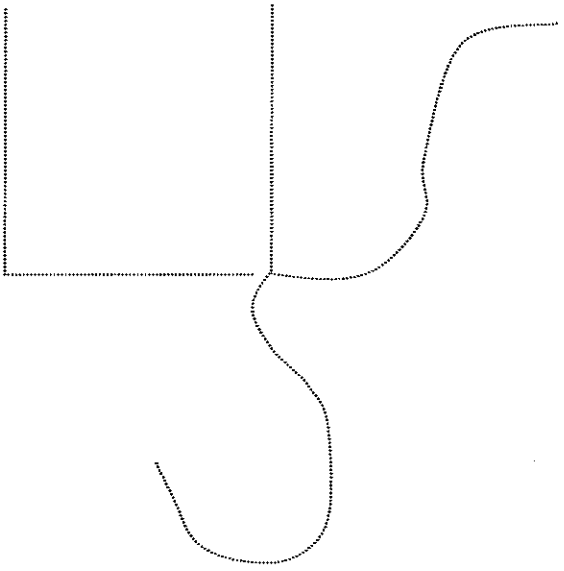
efore



after (1 st)



er (2 nd)



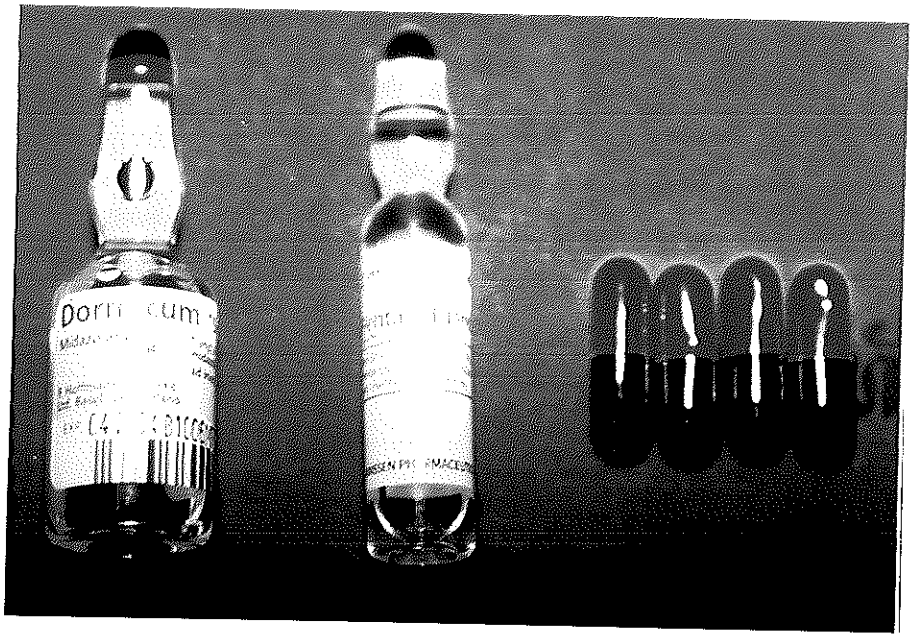
after (3 rd)

การจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม physical status ของ American Sociaty of Anesthesiologists

กลุ่ม (class)	Physical status
1	ผู้ป่วยสุขภาพร่างกายและสุขภาพจิตดี ไม่มีความผิดปกติทาง organic, physiologic, biochemical โรคที่นำผู้ป่วยมาผ่าตัดไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบอื่น ๆ ตัวอย่าง : ไส้เลื่อน และเนื้องอกไม่ร้ายแรงของมดลูก
2	ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของร่างกายเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง ตัวอย่าง : โรคความดันโลหิตสูง โลหิตจาง เบาหวานที่ไม่รุนแรง โรคหัวใจชนิดไม่รุนแรง คนชรา เด็กเล็ก (neonate) โรคอ้วน
3	ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของร่างกายรุนแรงซึ่งจำกัด activity แต่ยังไม่ถึง incapacitating ตัวอย่าง : โรคหัวใจขั้นรุนแรง เบาหวานระยะที่มีภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือด โรคปอดระยะปานกลางถึงรุนแรง มี angina pectoris และมีประวัติของกล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 3-6 เดือน
4	ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของร่างกายรุนแรงมาก เป็นอันตรายถึงชีวิต ซึ่งส่วนใหญ่ของพยาธิสภาพนั้นไม่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัด ตัวอย่าง : มีการสูญเสียหน้าที่อย่างมากของอวัยวะต่อไปนี้ : หัวใจ ปอด ไต ตับ ต่อมไร้ท่อ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบระยะ active มีอาการปวดหน้าอก (angina) ตลอดเวลา
5	ผู้ป่วยที่อาจเสียชีวิตได้ทุกขณะภายใน 24 ชั่วโมงถึงแม้ว่าจะได้รับหรือไม่ได้รับการผ่าตัด มีโอกาสเพียงน้อยนิดที่จะรอดชีวิตอยู่ได้ถ้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตัวอย่าง : ผู้ป่วยกำลังช็อกจาก aortic aneurysm แตก บาดเจ็บของสมองที่มี intracranial pressure สูงขึ้นอย่างรวดเร็วและ massive pulmonary emboli

ในกรณีที่เป็นการผ่าตัดรีบด่วน (emergency) จะใส่อักษร E ตามหลังกลุ่มที่จัดไว้ เช่น ผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรงดีเป็นไส้เลื่อนซึ่งขณะนี้เป็น incarcerated จัดไว้ในกลุ่ม 1E สำหรับกลุ่ม 5 นั้นเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะรีบด่วนเสมอ คือ 5E

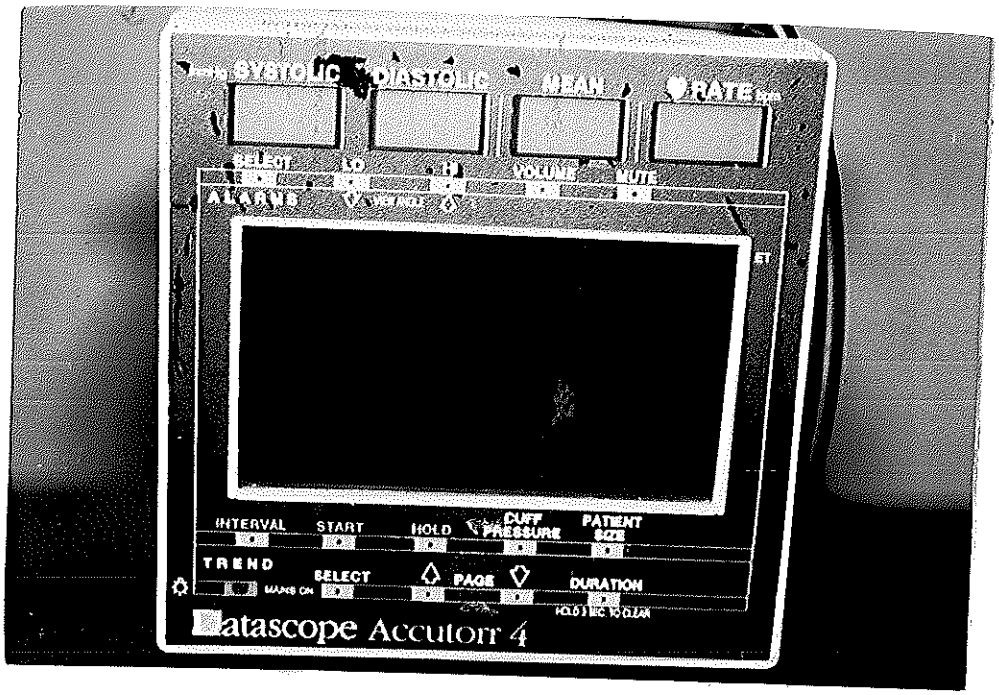
วัสดุที่ใช้ในการวิจัย



1. ยาไมดาโซแลม (Dormicum ®)
2. ยาเฟนตานีล
3. แคปซูลสีดำ – แดง ใช้บรรจุยานาโพรเซนหรือยาหลอก (placebo)

(วิธีการเตรียมยา กล่าวรายละเอียดในบทที่ 3 : วิธีการวิจัย)

อุปกรณ์ที่ใช้ในการเฝ้าระวัง (monitor) ระหว่างการให้ยาสงบประสาท



เครื่องมือวัดความดันโลหิตและชีพจรแบบอัตโนมัติ (Datascope รุ่น Accutorr 4)

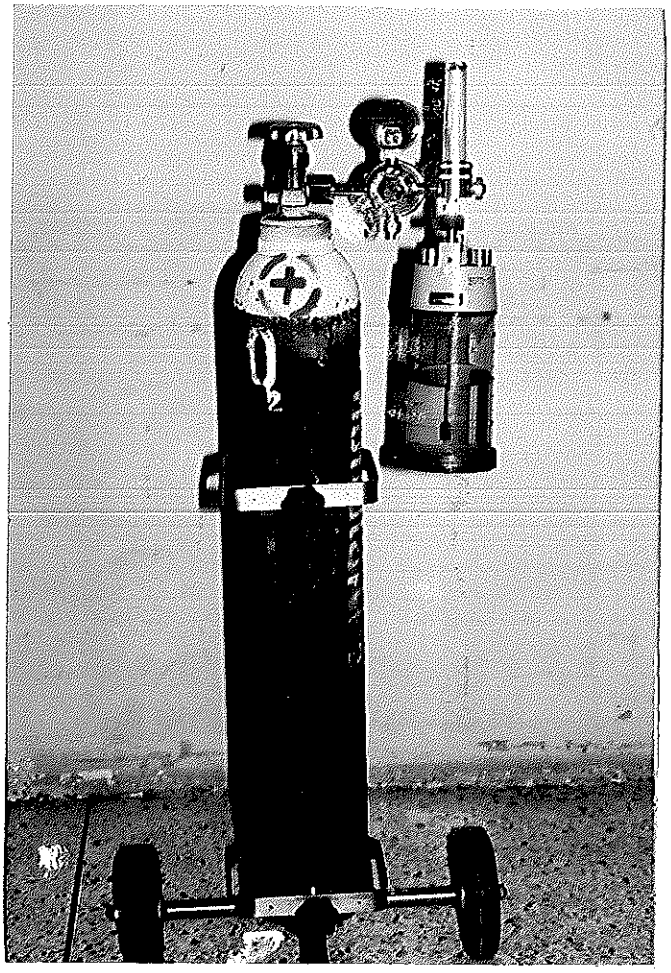
เครื่องมือวัดค่าระดับความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (pulse oxymeter)

Criticare รุ่น 504

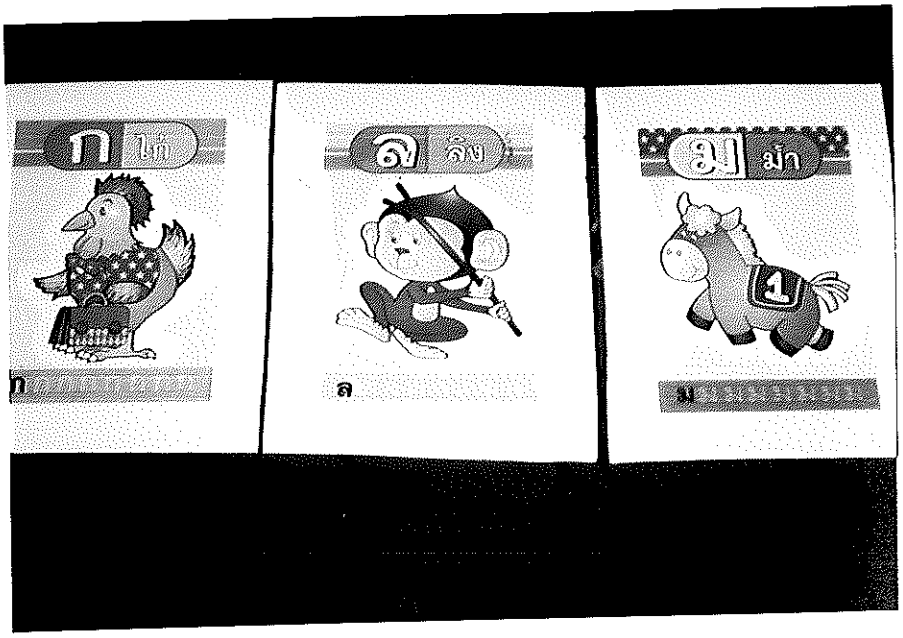
อุปกรณ์ช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน

1. อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดมีหน้ากากครอบ (self – inflating bag)
2. เครื่องมือเปิดทางเดินหายใจชนิดใส่ทางปากและจมูก (oropharyngeal / nasophangeal airway)
3. ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube)
4. เครื่องมือตรวจส่องกล่องเสียง (laryngoscope) ชุดสำหรับให้สารน้ำเข้าทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วย สายยางรัด (tourniquet) ท่อแทงหลอดเลือด (intravenous catheter) เบอร์ 20
5. สารน้ำ 5 เปอร์เซ็นต์เด็กโทรสในน้ำเกลือนอร์มัลที่มีความเข้มข้นครึ่งหนึ่ง (5% D/N/2) ขนาด 500 มิลลิลิตร

6. ก๊าซออกซิเจนบรรจุในถังที่สามารถต่อกับอุปกรณ์ช่วยหายใจ



รูปภาพที่ใช้ประเมินภาวะลืมความทรงจำหลังได้รับยาสงบประสาท



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นายพีระ เจริญสุข

วัน เดือน ปีเกิด 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2513

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
ทันตแพทยศาสตร์บัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	พ.ศ.2537

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

ทันตแพทย์	ระดับ 4	กลุ่มงานทันตกรรมโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	พ.ศ. 2538- 2540
ทันตแพทย์	ระดับ 5	กลุ่มงานทันตกรรมโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	พ.ศ.2540-ปัจจุบัน