

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการระงับความรู้สึก เมื่อให้ยา Midazolam เสริมใน Propofol-based TCI ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

Efficacy and safety of adjunctive midazolam with propofol-based TCI for sedated colonoscopy

จรัมพร พัฒนพิชากร

Jaramporn Pattanapichakorn

นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า จังหวัดสมุทรสงคราม 75000
Anesthesiologist, department of anesthesiology, Somdetphraphutthalertla hospital, Samutsongkhram, 75000

Corresponding Author: * E-mail: jpichakorn@gmail.com

Received: 27 January 2024 Revised: 29 April 2024 Accepted: 2 May 2024

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Midazolam ในการช่วยลดขนาดยา Propofol ที่ใช้ระงับความรู้สึก และลดภาวะความดันโลหิตต่ำ ขณะผู้ป่วยเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

รูปแบบและวิธีการวิจัย : การศึกษาครั้งนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา Propofol และบริหารยาโดยใช้ Target controlled infusion (TCI) เพื่อระงับความรู้สึกในระหว่างการรักษา โดยทำการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม M = Midazolam 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม + Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย Propofol TCI : Ce เริ่มต้น 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ ให้เพิ่ม Ce ครั้งละ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จนกว่า Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) score ≤ 2 และกลุ่ม P = Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม + Propofol TCI : Ce เริ่มต้น 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ ให้เพิ่ม Ce ครั้งละ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จนกว่า MOAA/S score ≤ 2

ผลการศึกษา : จากข้อมูลทั่วไป เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า ค่าเฉลี่ย Total Propofol (มิลลิกรัม) กลุ่ม M 150.4 ± 73.3 และ กลุ่ม P 198.2 ± 97.5 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ซึ่งยา Midazolam มีประสิทธิภาพในการช่วยลดขนาดยา Propofol ที่ใช้ระงับความรู้สึกขณะผู้ป่วยเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้ อย่างไรก็ดี เมื่อเปรียบเทียบภาวะความดันโลหิตต่ำ จากการให้ยา Propofol พบว่า กลุ่ม M 27 ราย (ร้อยละ 58.7) และกลุ่ม P พบ 26 ราย (ร้อยละ 57.8) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.92$) และเมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการให้ยาพบว่า กลุ่ม M ต้องช่วยเปิดทางเดินหายใจ 12 ราย (ร้อยละ 26.1) และกลุ่ม P พบ 9 ราย (ร้อยละ 20.0) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.49$) และไม่มีผู้ป่วยจากทั้งสองกลุ่มยึดระยะเวลาออกจากห้องพักรักษา

สรุปผลการศึกษา : Midazolam สามารถช่วยลดขนาดการใช้ยา Propofol ได้ และพบว่าภาวะความดันโลหิตต่ำ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนอื่นไม่มีความแตกต่างกัน

คำสำคัญ : การส่องกล้องลำไส้ใหญ่, มิตาโซแลม, เครื่องจ่ายยาสลบโปรโพออลทางหลอดเลือดดำแบบคงระดับยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ได้

ABSTRACT

Objective : To study the efficacy and safety of Midazolam in reducing the dose of Propofol used for anesthesia during colonoscopy to mitigate intraoperative hypotension.

Methods : This study was a randomized controlled trial (RCT). All patients received Propofol target-controlled infusion (TCI) for anesthesia during treatment. They were randomly divided into two groups: the M Group received Midazolam 0.03 milligrams/kilogram + Fentanyl 1 microgram/kilogram followed by Propofol TCI : Ce starting at 1.5 micrograms/milliliter and increasing Ce by 0.5 micrograms/milliliter until Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) score \leq 2, and the P Group received Fentanyl 1 microgram/kilogram + Propofol TCI : Ce starting at 1.5 micrograms/milliliter and increasing Ce 0.5 micrograms/milliliter at a time until MOAA/S score \leq 2.

Results : When comparing between Groups, it was found that the mean total Propofol (milligrams) in Group M was 150.4 ± 73.3 and in Group P was 198.2 ± 97.5 , and this difference was statistically significant ($p < 0.01$), indicating that Midazolam helped reduce the dose of Propofol used for anesthesia during colonoscopy. However, when comparing hypotension resulting from Propofol, Group M had 27 cases (58.7%), and Group P had 26 cases (57.8%). There was no statistically significant difference ($p = 0.92$). Additionally, when comparing the results of side effects from drug use, it was found that Group M had 12 airway maneuvers (26.1%), and group P had 9 cases (20.0%). There was no statistically significant difference ($p = 0.49$). Discharge from the recovery room was not delayed for any patient from either Group.

Conclusion : Midazolam has demonstrated efficacy in reducing the dose of Propofol during colonoscopy. Moreover, our findings indicate no significant difference between the Groups in intraoperative hypotension and other complications.

Keywords : colonoscopy, Midazolam, Propofol-based TCI

บทนำ

ปัจจุบันการส่องกล้องลำไส้ใหญ่นอกจากการเตรียมลำไส้ที่ดีและความชำนาญของผู้ทำหัตถการแล้ว การให้การระงับความรู้สึกแก่ผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ มีส่วนช่วยในการเพิ่มอัตราความสำเร็จของการทำหัตถการ และอัตราการตรวจพบความผิดปกติในลำไส้⁽¹⁾ เนื่องจากความวิตกกังวลของผู้ป่วย ความรู้สึกอึดอัด จุกเสียดจากการส่องกล้อง⁽²⁾ ซึ่งเป็น visceral pain เกิดขึ้นได้จาก การดึงรั้งของเยื่อช่องท้อง (Mesenteric traction) การยืดขยายของลำไส้ใหญ่จากการใส่แก๊สเพื่อสอดกล้อง (Colonic distension) การพยายามที่จะลดเลี้ยวกล้องไปตามลำไส้⁽³⁾ นอกจากนี้ visceral pain ยังอาจกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic response) เช่น เหงื่อออก, หัวใจเต้นช้า, ความดันโลหิตต่ำ, เวียนศีรษะ หรือ คลื่นไส้⁽⁴⁾ โดยส่วนมากการระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่มาส่องกล้องลำไส้ใหญ่ มักจะให้อยู่ในระดับ Moderate to deep sedation กล่าวคือ ที่ระดับ Moderate sedation ผู้ป่วยยังสามารถคงระดับการหายใจรวมถึงการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ และสามารถตอบสนองอย่างมีวัตถุประสงค์ต่อสิ่งกระตุ้นทางวาจา หรือการสัมผัส ส่วน Deep sedation คือ ผู้ป่วยจะไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ง่าย แต่ยังคงตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่รุนแรง และผู้ป่วยอาจต้องได้รับการช่วยเปิดทางเดินหายใจ⁽⁵⁾ ซึ่งยาที่ใช้มีหลากหลายได้แก่ Opioids, Propofol, Benzodiazepines, Dexmedetomidine หรือนำยามาใช้ร่วมกันหลายตัวก็ได้ เนื่องจากคุณลักษณะเด่นของยาแต่ละตัวในแง่ของ Amnesia, Analgesia แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามยังไม่มียาตัวไหนที่ดีที่สุด ขึ้นอยู่กับบริบทของแพทย์และสถานพยาบาลในแต่ละแห่ง⁽⁶⁾

ปัจจุบันนิยมให้การระงับความรู้สึกด้วยเทคนิค Total intravenous anesthesia ; TIVA ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำเท่านั้นในการนำสลบและคงระดับการสลบ โดย Propofol เป็นยาที่ได้รับ ความยอมรับในการทำ TIVA เนื่องจากนำสลบได้ไว สามารถคงระดับการสลบได้เมื่อให้ยาต่อเนื่อง และผู้ป่วยฟื้นตัวได้ไว ผลข้างเคียงหลังได้รับยาน้อย ทั้งยังช่วยในเรื่องลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ อย่างไรก็ตามข้อเสีย คือ มีอาการปวดระคายเคืองบริเวณที่ฉีดยาได้ การได้รับยาที่มากเกินไปอาจกดการหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ จึงควรใช้ภายใต้วิสัญญีแพทย์หรือผู้เชี่ยวชาญ รวมถึงมีการเฝ้าติดตามสัญญาณชีพต่างๆอย่างใกล้ชิด⁽⁷⁾ นอกจากนี้ในปัจจุบัน มีการพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยในการบริหารยา เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการระงับความรู้สึกได้ดียิ่งขึ้น เรียกว่า Target controlled infusion (TCI) system โดยใช้หลักการของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ มุ่งเน้นความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ มากกว่าความเข้มข้นในกระแสเลือด เพื่อที่จะระงับความรู้สึกได้โดยที่ใช้น้ำยาไม่มากเกินไปและผู้ป่วยปลอดภัยมากขึ้น⁽⁸⁾

ในปี 2015 Hsu CD และคณะ⁽⁹⁾ ได้ทำการศึกษาวิจัย RCT ในผู้ที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 100 ราย โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัย ระหว่างกลุ่ม P ซึ่งได้รับ Propofol TCI และ Fentanyl กับกลุ่ม C ซึ่งได้รับ Propofol TCI, Fentanyl และ Midazolam ร่วมด้วย พบว่า กลุ่ม P มีปริมาณการใช้น้ำยา Propofol มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ มากกว่า กลุ่ม C ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่ม C ช่วยลดระยะเวลาที่ห้องพักฟื้นได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย

อย่างไรก็ตามการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า จังหวัดสมุทรสงคราม ใช้ระยะเวลาประมาณ 30 – 40 นาที ใช้น้ำยา Propofol ประมาณ 200-300 มิลลิกรัม และพบมีภาวะความดันโลหิตต่ำที่ต้องให้การรักษา เทคนิคการระงับความรู้สึกของวิสัญญีแพทย์มีทั้ง ให้น้ำยา Propofol อย่างเดียว และ ให้น้ำยาอื่นร่วม เช่น Midazolam, Ketamine ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการ

ให้ยา Midazolam เสริมกับ Propofol-based TCI เพื่อช่วยในการลดปริมาณการใช้ยา Propofol รวมถึงอาจช่วยลดภาวะความดันโลหิตต่ำ และผลข้างเคียงที่เกิดจากยา Propofol ได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Midazolam ในการช่วยลดปริมาณยา Propofol ที่ใช้ระงับความรู้สึก ขณะผู้ป่วยเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่
2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Midazolam ในการลดภาวะความดันโลหิตต่ำ จากการใช้ยา Propofol
3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากการใช้ยา Midazolam เสริมในการระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่มาเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

วิธีการศึกษา

- 1) รูปแบบการศึกษา เป็นงานวิจัยเชิงรักษา (Therapeutic research) แบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial)
- 2) ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่แบบไม่เร่งด่วนที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ในช่วง 27 มิถุนายน 2566 ถึง 27 ตุลาคม 2566 และให้การระงับความรู้สึกโดยวิธี Propofol-based TCI

3) กลุ่มตัวอย่าง คำนวณขนาดตัวอย่างอ้างอิง จากการศึกษาของ Neves JFNP และคณะ⁽³⁾ ซึ่งมีการศึกษา พบว่าการใช้ยา Midazolam ร่วมด้วย ช่วยลดปริมาณการใช้ยา Propofol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปริมาณยา Propofol ของกลุ่มที่ได้รับยา Midazolam : Mean = 153.00, S.D. = 60.30 ปริมาณยา Propofol ของกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Midazolam : Mean = 206.00, S.D. = 79.20 กำหนดการทดสอบเป็นแบบ two-sided ด้วยความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 90 สัดส่วนกลุ่มศึกษาเป็น 1:1 ได้ขนาดตัวอย่างแต่ละกลุ่มเท่ากับ 38 คน รวม dropout ร้อยละ 20 คิดเป็นกลุ่มละ 46 คน

4) หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากร

- เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ผู้ที่มาเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่แบบไม่เร่งด่วน, อายุ 18 – 70 ปี, The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification I - III

- เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ BMI > 35 กิโลกรัม/ตารางเมตร, ผู้ป่วยที่ทำการส่องกล้องทางทวารเทียมบริเวณหน้าท้อง, ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวซึ่งได้รับยากันชัก หรือยา Benzodiazepines เป็นประจำ, ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งหรือโรคไตเสื่อมที่คาดว่าจะมีผลต่อการกำจัดยา, ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในการทดลอง และผู้ที่คาดว่าจะมีภาวะใส่ท่อช่วยหายใจยาก

5) ขั้นตอนการศึกษา

หลังจากได้รับความยินยอม ผู้เข้าร่วมวิจัย 92 รายจะถูกสุ่มตัวอย่าง โดยใช้วิธี Block Randomization ขนาด block = 4 โดยอาศัยโปรแกรมทางสถิติสำเร็จรูป แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

M Group = Midazolam 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม + Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย Propofol TCI : Ce เริ่มต้น 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และให้เพิ่ม Ce ครั้งละ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จนกว่า Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) score \leq 2

P Group = Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม + Propofol TCI : Ce เริ่มต้น 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และให้เพิ่ม Ce ครั้งละ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จนกว่า MOAA/S score \leq 2

ผู้วิจัยจะทำการบันทึกข้อมูลเบื้องต้น ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว ลงในแบบสำรวจข้อมูลงานวิจัยซึ่งไม่สามารถเชื่อมโยงถึงผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นรายบุคคล หลังงดน้ำและอาหาร ผู้ป่วยจะได้รับสารน้ำตามหลักการของ Holliday-Segar ทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ก่อนเริ่มการระงับความรู้สึกผู้ป่วย จะได้รับการติดตามสัญญาณชีพตามมาตรฐานคือ Electrocardiography (lead II), Pulse oximetry, Non-invasive blood pressure (ทุก 5 นาที), Capnography และได้รับ Oxygen mask with bag 6 ลิตร/นาทิจากนั้นวิสัญญีแพทย์หรือวิสัญญีพยาบาล ซึ่งไม่ทราบว่าผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่มใด เป็นผู้ให้ยาที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้ โดยกลุ่ม P ได้รับยา Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ผสมด้วย Normal saline solution จนได้สารละลายในหลอดฉีดยา 5 มิลลิลิตร และกลุ่ม M ได้รับยา Midazolam 0.03 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ร่วมกับยา Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ผสมด้วย Normal saline solution จนได้สารละลายในหลอดฉีดยา 5 มิลลิลิตร เช่นกัน จากนั้น 5 นาที จึงเริ่มให้ Propofol ด้วยเครื่อง TCI (Fresenius Kabi®) Schnider's pharmacokinetic model โดยตั้งค่าความเข้มข้นเริ่มต้นที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ (Ce) 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เมื่อทดสอบด้วยการเรียกชื่อซ้ำๆ และผู้ป่วยไม่ตอบสนอง MOAA/S score = 2 (มีการตอบสนองก็ต่อเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นเล็กน้อยหรือเขย่าตัวเบาๆ) จึงให้ศัลยแพทย์สอดกล้องส่องลำไส้ใหญ่ โดยใช้เครื่อง Olympus® CF-H170 หากผู้ป่วยยังมีการตอบสนอง หรือยับยั้งกระทำหัตถการ วิสัญญีแพทย์/พยาบาลจะปรับค่า Ce ขึ้นครั้งละ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และบันทึก หากพบภาวะความดันโลหิตต่ำ (Systolic BP < 90 mmHg หรือ Systolic BP ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ของ Baseline ผู้ป่วย) จะให้การรักษาด้วยยา Ephedrine ครั้งละ 6 มิลลิลิตร และบันทึก นอกจากนี้ วิสัญญีแพทย์/พยาบาล สังเกตกราฟจาก Capnography หรือสังเกตการหายใจของผู้ป่วย หากพบภาวะทางเดินหายใจอุดตันที่ต้องได้รับการช่วยเปิดทางเดินหายใจ (Airway maneuvers) หรือใช้อุปกรณ์เพิ่มเติมเช่น Nasal airway ให้ทำการบันทึก รวมถึงในรายที่มีการหยุดหายใจ และต้องช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก ให้ทำการบันทึกด้วย

เมื่อศัลยแพทย์ถอยลำกล้องจนถึงส่วนปลายประมาณ 20 เซนติเมตร วิสัญญีจะหยุดเครื่อง TCI บันทึกปริมาณยา Propofol ทั้งหมดที่ได้, เวลาที่ใช้ในการทำหัตถการทั้งหมด และเริ่มทดสอบด้วยการเรียกชื่อผู้ป่วยทุกหนึ่งนาที MOAA/S score \geq 4 (มีการตอบสนองซ้ำๆ เมื่อเรียกชื่อด้วยเสียงดังปกติ) เพื่อบันทึกเวลาที่ผู้ป่วยลืมตาหลังปิดเครื่อง TCI หลังจากนั้นที่ห้องพักฟื้น ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินด้วย Modified Aldrete Score และติดตามภาวะข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น อาการเวียนศีรษะ หรือคลื่นไส้อาเจียน เมื่อ score \geq 9 และปลอดภัยดีแล้วจึงให้กลับบ้านหรือกลับตักผู้ป่วยต่อไป

6) สถานที่ศึกษา แผนกวิสัญญีวิทยาและห้องผ่าตัด โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า จังหวัดสมุทรสงคราม

7) การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป จากนั้นนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติดังนี้ ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact ในตัวแปร categorical data และสถิติ independent t-test และ Wilcoxon Rank Sum Test ในตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติและไม่เป็นปกติ ตามลำดับ

8) จริยธรรมการวิจัย การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ตามรหัสโครงการวิจัยเลขที่ 005/2566 และเลขที่ TCTR20230707002

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 92 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม P 45 ราย และกลุ่ม M 46 ราย มีการ Dropout 1 ราย จากผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม P เนื่องจากเมื่อเพิ่ม Propofol TCI จนถึง Ce 4.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แล้ว ผู้เข้าร่วมวิจัยยังมีการขยับอย่างรุนแรง จนมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

จากข้อมูลทั่วไปพบว่า เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ดัชนีมวลกาย, สภาพร่างกายทั่วไป, การมีโรคประจำตัว ความดันโลหิตสูง, สถานภาพผู้ป่วย, ปริมาณยา Fentanyl ที่ได้รับ และเวลาในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	กลุ่ม M (n=46)	กลุ่ม P (n=45)	p-value
เพศ, n (%)			0.91
ผู้หญิง	24 (52.2)	24 (53.3)	
ผู้ชาย	22 (47.8)	21 (46.7)	
อายุ (ปี), mean±S.D.	58.2±9.0	59.6±8.9	0.48
น้ำหนัก (กิโลกรัม), mean±S.D.	61.4±11.9	64.5±12.1	0.22
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²), mean±S.D.	24.7±3.7	24.9±4.0	0.80
ASA class, n (%)			0.46
1	9 (19.6)	13 (28.9)	
2	27 (58.7)	21 (46.7)	
3	10 (21.7)	11 (24.4)	
โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง, n (%)	23 (50.0)	21 (46.6)	0.75
สถานภาพผู้ป่วย, n (%)			0.84
ผู้ป่วยใน	11 (23.9)	10 (22.2)	
ผู้ป่วยนอก	35 (76.1)	35 (77.8)	
Fentanyl (ไมโครกรัม), mean±S.D.	61.7±12.1	64.3±11.6	0.30
เวลาในการส่องกล้อง (นาที), mean±S.D.	26.4±14.7	26.9±12.8	0.85

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิก

ตัวแปร	กลุ่ม M (n=46) mean±S.D.	กลุ่ม P (n=45) mean±S.D.	รวม	p-value
Total Propofol (มิลลิกรัม)	150.4±73.3	198.2±97.5	174.06±88.9	<0.01*
Propofol (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/นาที)	0.1±0.2	0.11±0.02	0.10±0.02	<0.01*
เพิ่ม Ce (ครั้ง)	0.5±0.7	1.9±1.3	1.21±1.3	<0.01*
ค่า Ce สุดท้าย (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	1.7±0.3	2.4±0.6	2.10±0.6	<0.01*
ระยะเวลาตื่น (นาที)	3.9±24.4	3.20±2.35	3.54±2.41	0.17

*p-value <0.01

จากตารางที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า ค่าเฉลี่ย Total Propofol (มิลลิกรัม) กลุ่ม M 150.4±73.3 และ กลุ่ม P 198.2±97.5 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01)

อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบภาวะความดันโลหิตต่ำ จากการให้ยา Propofol พบว่ากลุ่ม M 27 ราย (ร้อยละ 58.7) และ กลุ่ม P พบ 26 ราย (ร้อยละ 57.8) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.92$) และเมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการให้ยาพบว่า กลุ่ม M ต้องช่วยเปิดทางเดินหายใจ 12 ราย (ร้อยละ 26.1) และกลุ่ม P พบ 9 ราย (ร้อยละ 20.0) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.49$) และไม่มีผู้ป่วยจากทั้งสองกลุ่มที่ต้องช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก รวมทั้งไม่มีผู้ป่วยที่ต้องยื้อระยะเวลาออกจากห้องพักฟื้น ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน

ตัวแปร	กลุ่ม M (n=46)	กลุ่ม P (n=45)	รวม	p-value
ภาวะความดันโลหิตต่ำ, n (%)	27 (58.7)	26 (57.8)	53 (58.2)	0.92
Ephedrine (มิลลิกรัม), mean±S.D.	50.1±52.8	44±51.9	47.07±52.2	0.58
ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ, n (%)	12 (26.1)	9 (20.0)	21 (23.1)	0.49

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ภายใต้การระงับความรู้สึกด้วยการให้ยาทางหลอดเลือดดำ Midazolam 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม + Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย Propofol TCI สามารถช่วยลดปริมาณการให้ยา Propofol ได้ โดยกลุ่มที่ได้รับยา Midazolam ร่วมด้วย ให้ยา Propofol น้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา Midazolam แต่ไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะระงับความรู้สึก และความเสี่ยงในการเกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ Midazolam รวมทั้งไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยต้องยื้อระยะเวลาออกจากห้องพักฟื้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Neves JFNP และคณะ⁽³⁾ ที่ทำการศึกษา RCT ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 140 ราย เปรียบเทียบปริมาณการให้ยา Propofol และภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยา Midazolam ร่วมในการระงับความรู้สึก พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Midazolam ร่วมด้วย มีปริมาณการให้ยา Propofol น้อยกว่า และมีการขยับตัวหรือส่งเสียงขณะได้รับการส่องกล้องน้อยกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับยา Midazolam ในส่วนของภาวะความดันโลหิตต่ำและระยะเวลาการพักฟื้น ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า จังหวัดสมุทรสงคราม นิยมให้การระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่มาเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยใช้ยา Propofol เป็นหลักเนื่องจากออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์ได้ไว ผู้ป่วยฟื้นตัวดี ไม่ทำให้เกิดคลื่นไส้อาเจียน รวมถึงมีการศึกษาของ Singh และคณะ (2008)⁽¹⁰⁾ ซึ่งทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับการให้ยา Propofol เพื่อระงับความรู้สึกขณะส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยรวบรวมงานวิจัยคุณภาพทั้งหมด 22 การศึกษา พบว่าการให้ยา Propofol ช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้ไว และผู้ป่วยพึงพอใจ ทั้งที่ใช้เป็นยาชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยาอื่น และการใช้ Propofol ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนเมื่อเทียบกับยาอื่น อย่างไรก็ตาม Propofol ไม่มีฤทธิ์ในการระงับปวดเมื่อใช้เป็นยาชนิดเดียว อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถจดจำความเจ็บปวดได้ (Amnestic properties) ซึ่งอาจต้องใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (Deeper sedation) เพื่อกด Physiological brain function⁽¹¹⁾ และ การตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติต่อความเจ็บปวด อาจจะยังคงอยู่ จึงแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาระงับปวด

อย่างไรก็ตาม วิทยาลัยแพทย์สามารถใช้เทคนิคต่างๆ ในการบริหารยา Propofol ได้แก่ วิธีฉีดเป็นระยะๆ, วิธีหยดยาอย่างต่อเนื่อง, รวมถึงวิธี Target controlled infusion (TCI) system⁽¹²⁾ ซึ่งจากการศึกษาของ Cuiabano และคณะ⁽¹³⁾ ที่ประเทศบราซิล ซึ่งได้ทำ RCT ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยา Propofol TCI (Ce เริ่มต้น 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และ การให้ยา Propofol

แบบฉีดเป็นครั้งๆ (1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 5 นาที) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบว่า TCI ช่วยลดภาวะกระสับกระส่าย ในระหว่างที่ทำให้เกิดการส่องลำไส้ใหญ่ โดยไม่พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะกดการหายใจ

จากการศึกษาครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบภาวะความดันโลหิตต่ำ จากการใช้ยา Propofol พบว่ากลุ่ม P 26 ราย (ร้อยละ 57.8) และ กลุ่ม M พบ 27 ราย (ร้อยละ 58.7) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.92$) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Chiung-Dan Hsu และคณะ⁽⁹⁾ ผู้ป่วยในกลุ่ม C ได้รับยา Midazolam ทางหลอดเลือดดำ 1-2 มิลลิกรัม และ Fentanyl 25-50 ไมโครกรัม ร่วมกับ Propofol TCI : Ce 2-3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบภาวะความดันโลหิตต่ำ น้อยกว่ากลุ่ม P (Propofol alone) อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 8 เทียบกับ ร้อยละ 28, $p = 0.009$) ซึ่งการศึกษาของ Daorong Wang และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการรวบรวมข้อมูล meta-analysis ทั้งหมด 1505 ราย ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า Propofol ร่วมกับ Traditional Sedative Agents (PTSA) ในระหว่างการส่องกล้องทางเดินอาหารสามารถลดขนาดยาของ Propofol ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการระงับความรู้สึกด้วย Propofol เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบการทำงานของหัวใจและปอด และอาจอธิบายได้จากการศึกษาของ Sneyd และคณะ⁽⁶⁾ ที่ได้ทำ meta-analysis เกี่ยวกับภาวะความดันโลหิตต่ำขณะได้รับ Propofol ในผู้ป่วยที่มาทำหัตถการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบว่ามีข้อจำกัดจากสภาวะพร่องสารน้ำของผู้ป่วย ที่บางรายอาจทานได้น้อยอยู่แล้วจากตัวโรคของระบบทางเดินอาหาร ในขณะที่บางรายสุขภาพโดยรวมแข็งแรงดี ดังนั้นการให้สารน้ำทดแทนตามหลักการของ Holliday-Segar อาจไม่เพียงพอ นอกจากนี้จากการสังเกตของผู้วิจัยพบว่า ศัลยแพทย์ของโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า มีการปรับเปลี่ยนท่าทางของผู้ป่วยขณะที่ส่องกล้องตามลักษณะการขดลำไส้ ทำให้บางครั้งเป็นการวัดความดันในท่านอนหงาย และบางครั้งในท่าตะแคงซึ่งทำให้ผ้าพันแขนวัดความดันโลหิตพันอยู่แขนข้างที่สูงกว่า จึงมีผลต่อค่าความดันโลหิตที่ได้

ข้อจำกัด

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีศัลยแพทย์จำนวน 3 ท่าน ความแตกต่างทางเทคนิคของแต่ละบุคคลระหว่างผู้ส่องกล้องนั้นประเมินได้ยากเนื่องจากมีขนาดตัวอย่างที่จำกัด อีกทั้งข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกันในการส่องกล้องของผู้ป่วยแต่ละบุคคล อาจมีความสำคัญในการกำหนดปริมาณ Propofol เช่นตำแหน่งรอยโรคที่อยู่ใกล้ทวารหนักอาจทำให้เจ็บกว่าตำแหน่งอื่น ซึ่งการศึกษานี้มุ่งเน้นไปที่ความแตกต่างระหว่างวิธีการรักษา และไม่ได้ศึกษาปัจจัย ใดๆก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

สรุปผลการศึกษา

การให้ Midazolam 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ร่วมกับ Fentanyl 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม และ Propofol TCI สามารถทำให้ลดขนาดยา Propofol ที่ใช้ระงับความรู้สึกขณะส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่การลดภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ การยี้ระยะเวลาออกจากห้องพักฟื้น เป็นต้น ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ใดๆก็ตามควรมีการศึกษาภาวะแทรกซ้อนเพิ่มเติมในการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Radaelli F, Meucci G, SgROI G, Minoli G, Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO). Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1122–30.
2. Ghanouni A, Plumb A, Hewitson P, Nickerson C, Rees CJ, von Wagner C. Patients' experience of colonoscopy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy*. 2016 Mar;48(3):232–40.
3. das Neves JFNP, das Neves Araújo MMP, de Paiva Araújo F, Ferreira CM, Duarte FBN, Pace FH, et al. Colonoscopy sedation: clinical trial comparing Propofol and Fentanyl with or without Midazolam. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2016;66(3):231–6.
4. Eberl S, Preckel B, Fockens P, Hollmann MW. Analgesia without sedatives during colonoscopies: worth considering? *Tech Coloproctology*. 2012;16(4):271–6.
5. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006 May;104(5):1081–93; quiz 1117–8.
6. Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2021 Jul 1;127(1):41–55.
7. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*. 2019;74(2):211–24.
8. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Droni L, Baldassarri R, et al. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Jun;71(6):335–7.
9. Hsu CD, Huang JM, Chuang YP, Wei HY, Su YC, Wu JY, et al. Propofol target-controlled infusion for sedated gastrointestinal endoscopy: A comparison of Propofol alone versus Propofol-Fentanyl-Midazolam. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Nov;31(11):580–4.
10. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD006268.
11. Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):409–23.
12. Liu SYW, Poon CM, Leung TL, Wong CW, Chan YL, Leung TC, et al. Nurse-administered Propofol-Alfentanil sedation using a patient-controlled analgesia pump compared with opioid-benzodiazepine sedation for outpatient colonoscopy. *Endoscopy*. 2009 Jun;41(6):522–8.
13. Cuiabano IS, de Miranda Garbin P, Módolo NSP, do Nascimento P. Safety and efficacy of target-controlled infusion versus intermittent bolus administration of Propofol for

- sedation in colonoscopy: a randomized controlled trial. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2023;73(6):751–7.
14. Wang D, Wang S, Chen J, Xu Y, Chen C, Long A, et al. Propofol combined with traditional sedative agents versus Propofol- alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):101–10.