

เปรียบเทียบการให้ Midazolam Premedication ฉีดเข้ากล้ามเนื้อและให้ทางทวารหนักในผู้ป่วยเด็ก

ดีนา อาระยะสัจพงษ์
สมบูรณ์ เทียนทอง

ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

A Comparison of Rectal to Intramuscular Administration of Midazolam for Premedication of Children.

Deena Arayasatjapong, Somboon Thienthong.

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Khon. Kaen University,
Khon Kaen 40002.

The effectiveness of midazolam as anesthetic premedication was investigated, comparing rectal to intramuscular administration. A total of 40 children (ASA class I), varying in age from 1-5 years, were randomly allocated into two groups. Group I (N = 20) was given midazolam 0.2 mg/kg intramuscularly. Group II (N = 20) was given midazolam 0.3 mg/kg rectally. Induction of anesthesia was performed 30-60 minutes after the premedication. Anxiety score was objectively rated on a 5 points scale by a trained observer. Respiratory rate, pulse rate and anxiety score were recorded every 10 minutes upto 30 minutes after midazolam premedication. Acceptance of the mask for induction was assessed by the same observer. Both groups had significant ($p < 0.001$) reduction of anxiety score at 10 minutes after midazolam administration. No changes in respiratory rate and pulse rate were observed in both groups. Eighty percent of children in group II accepted the mask for induction compared to 50% in group I, which had statistically significance ($p < 0.05$). In the light of these results, we concluded that rectal administration of midazolam is a suitable method for premedication in children.

บทนำ

ในการวางยาสลบผู้ป่วยเด็ก ปัญหาแรกที่จะพบคือ เด็กร้องไห้ งอแง หรือคั่นรนขัดขืน เมื่อจะถูกพาไปจากพ่อแม่เพื่อเข้าห้องผ่าตัด ทำให้เกิดปัญหาต่อมาคือไม่ยอมรับการวางยาสลบ

ไม่ว่าจะโดยวิธีสุดคม หรือวิธีฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ การขู้งับ หรือใช้กำลังขู้งับ จะทำให้เด็กเกิดความหวาดกลัวเป็นอย่างมากซึ่งจะมีผลเสียต่อสภาพจิตใจของเด็กต่อไปในภายหน้า ใน

โรงพยาบาลที่ไม่อนุญาตให้พ่อแม่เข้าไปในห้องผ่าตัดด้วย จึงจำเป็นต้องให้ยา pre-medication แก่เด็ก ก่อนที่จะนำเด็กเข้าห้องผ่าตัดเพื่อให้เด็กสงบ หรือหลับ เพื่อให้การวางยาสลบดำเนินไปอย่างราบรื่น

Midazolam เป็นยาในกลุ่ม benzodiazepine ที่ละลายน้ำได้ดี ออกฤทธิ์สั้น และใช้เป็นยา pre-medication กันแพร่หลาย โดยวิธีรับประทานในผู้ใหญ่ แต่ในผู้ป่วยเด็กซึ่งไม่สามารถรับประทานยาเม็ดได้ จำเป็นที่จะต้องให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือเข้าหลอดเลือดดำ แต่เด็กส่วนมากจะไม่ยอมรับเพราะทำให้เกิดความเจ็บปวด การศึกษาในครั้งนี้จึงได้เปรียบเทียบการให้ midazolam premedication ระหว่างการสวนเก็บทางทวารหนัก และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

ทำการศึกษาโดยสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยเด็กที่มารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลศรินกรินทร์ จำนวน 40 ราย อายุระหว่าง 1-5 ปี ที่มีสุขภาพแข็งแรง อยู่ใน ASA Class I ไม่มีโรคหัวใจ โรคทางระบบ

ประสาท หรือโรคของระบบทางเดินหายใจ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับ midazolam 0.2 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กลุ่มที่ 2 จะได้รับ midazolam 0.3 มก./กก. (โดยผสมกับน้ำกลั่นเป็น 3 มล.) สวนเก็บทางทวารหนัก โดยสอดสายพลาสติก (suction catheter เบอร์ 5 Fr) ที่หล่อลื่นด้วย Xylocaine jelly เข้าไปทางทวารหนักลึกประมาณ 3 เซนติเมตร หลังจากฉีดยาให้บับกั้นเด็กไว้ประมาณ 1 นาที บันทึกอัตราการหายใจ ชีพจร และระดับความกระวนกระวายของผู้ป่วยก่อนให้ยา และหลังให้ยาเมื่อ 10, 20 และ 30 นาทีตามลำดับ (ตารางที่ 1) หลังจากนั้นจึงนำเด็กเข้าห้องผ่าตัดและนำสลบด้วยวิธี inhalation induction สังเกตว่าเด็กยอมให้ครอบ mask หรือไม่ ถ้าเด็กร้องไห้ คับแค้น ถือว่าไม่ยอมรับ ถ้าไม่ร้องไห้แต่มีการส่ายหน้าเล็กน้อย ถือว่าเด็กยอมรับการนำสลบ บันทึกระยะเวลาจากเริ่มให้ยา premedication จนถึงเวลาที่นำสลบ รายละเอียดของผู้ป่วยทั้งหมด และระยะเวลาในการให้ยา premedication แสดงไว้ในตารางที่ 2

นำข้อมูลที่ได้มาเปรียบเทียบทางสถิติโดยใช้ unpaired t-test

ตารางที่ 1 แสดงระดับความกระวนกระวาย (anxiety score) ของผู้ป่วย

ระดับความกระวนกระวาย	คะแนน
ร้องไห้ (agitated)	5
ตื่น รู้สึกตัวดี (awake)	4
สงบ (calm)	3
ง่วงซึม (drowsy)	2
หลับ (asleep)	1

ตารางที่ 2 แสดงอายุ น้ำหนัก เพศ และระยะเวลาในการให้ premedication (Mean ± SD)

	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	
จำนวนผู้ป่วย	20	20	
อายุ (ปี)	2.35 ± 1.25	2.93 ± 1.51	NS
น้ำหนัก (กก.)	11.36 ± 2.86	12.28 ± 2.42	NS
เพศ (ชาย/หญิง)	16/4	13/7	
ระยะเวลาที่ให้ premedication (นาที)	41.05 ± 11.63	45.3 ± 21.67	NS

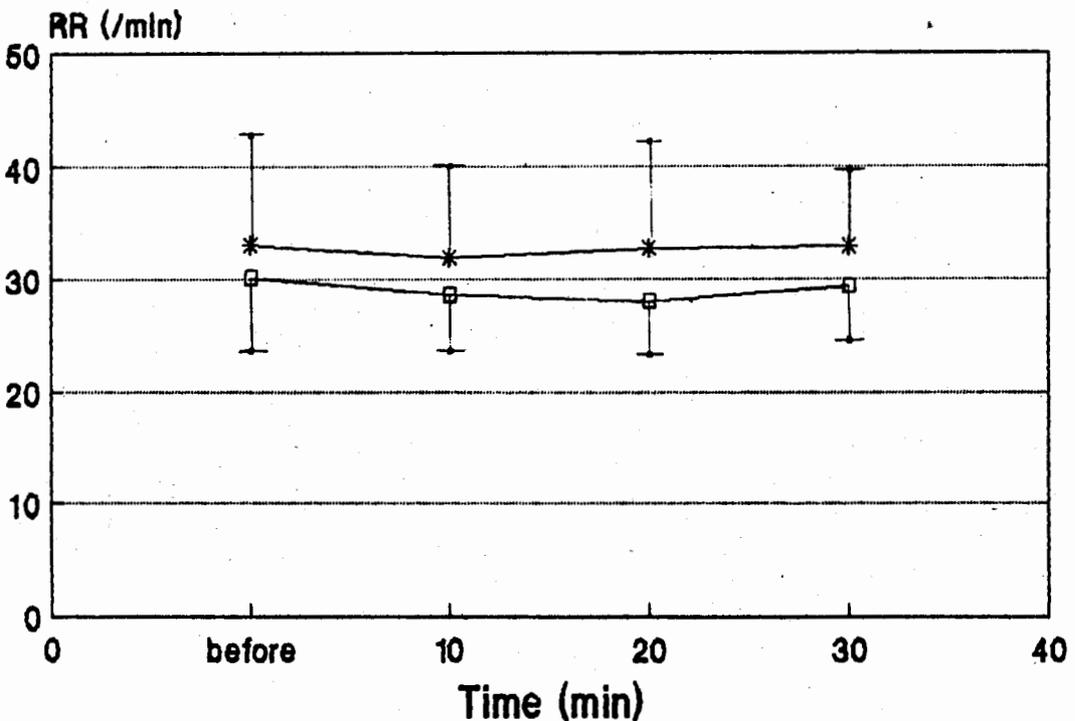
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน ในค่าเฉลี่ยของ อายุ น้ำหนัก อัตราการหายใจ ชีพจร และระดับความกระวนกระวาย (anxiety score) ก่อนให้ midazolam premedication

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่ได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ร้องไห้ทุกราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เกือบทั้งหมด

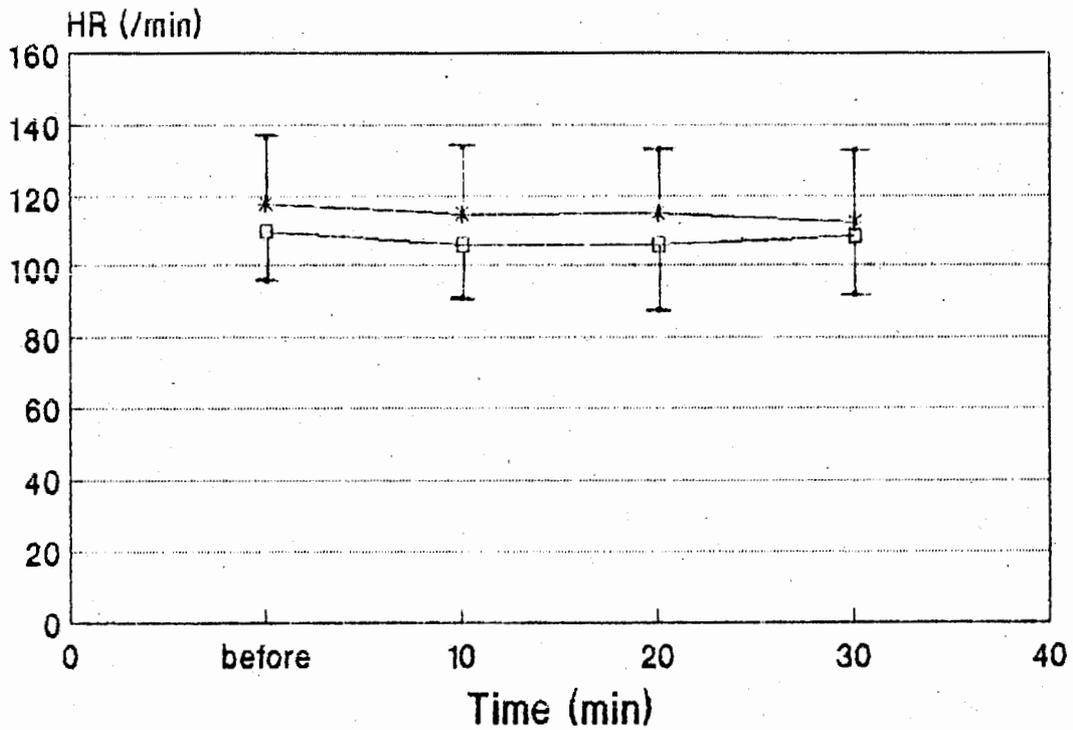
ยอมรับวิธีการให้ยาสวนเก็บทางทวารหนัก

หลังได้รับยา midazolam พบว่าทั้งกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 มีอัตราการหายใจ และชีพจร ไม่แตกต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญที่ 10, 20 และ 30 นาที เมื่อเปรียบเทียบทั้งในกลุ่ม และ ระหว่างกลุ่ม (รูปที่ 1 และ 2)



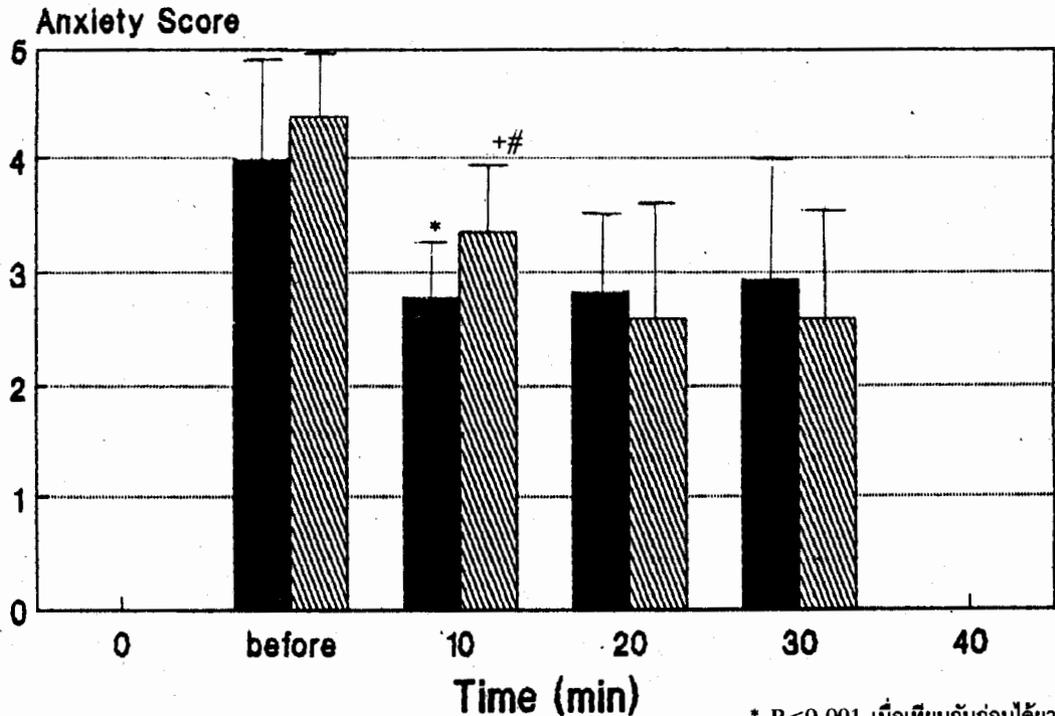
รูปที่ 1 แสดงอัตราการหายใจเปรียบเทียบก่อนและหลังได้ยา (Mean±SD)

* กลุ่ม IM □ กลุ่ม PR



รูปที่ 2 แสดงชีพจรของผู้ป่วยเปรียบเทียบก่อนและหลังได้ยา (Mean±SD)

* กลุ่ม IM □ กลุ่ม PR



รูปที่ 3 แสดงระดับ anxiety score เปรียบเทียบก่อนและหลังได้ยา (Mean±SD)

■ กลุ่ม IM ▨ กลุ่ม PR

* P<0.001 เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา

+ P<0.001 เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา

P<0.01 เมื่อเทียบระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 3 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ midazolam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ยอมรับและไม่ยอมรับการนำสลบ (Mean±SD)

	กลุ่มที่ยอมรับ	กลุ่มที่ไม่ยอมรับ	
จำนวนผู้ป่วย	10	10	
อายุ (ปี)	3.07 ± 1.32	1.63 ± 0.63	<0.01
ระยะเวลาที่ให้ premedication (นาที)	36.6 ± 7.82	45.5 ± 13.43	NS
anxiety score ที่ 30 นาที	2.3 ± 0.95	3.6 ± 0.97	p<0.01

ระดับ anxiety score ในผู้ป่วยกลุ่ม 1 ก่อนได้ยา มีค่าเฉลี่ย 4.0 ± 0.92 หลังได้ยาพบว่า anxiety score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ตั้งแต่ 10 นาทีแรก (ค่าเฉลี่ย 2.8 ± 0.61) และคงอยู่ตลอด 30 นาที ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 แม้ว่าค่าเฉลี่ยของ anxiety score ใน 10 นาทีแรกลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้ยา ($p < 0.001$) แต่พบว่าลดลงน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 ที่ 10 นาที anxiety score ที่ 20 และ 30 นาที ของผู้ป่วยกลุ่ม 2 มีค่าใกล้เคียงกัน โดยลดลงกว่าที่ 10 นาที อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ 1 (รูปที่ 3)

ระยะเวลาการให้ยา premedication จนถึง การนำสลบ ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 มีค่าเฉลี่ย 41.05 ± 11.63 นาที และ 45.3 ± 21.67 นาที ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ

การยอมรับวิธีการนำสลบโดยการครอบ mask พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีการยอมรับ เพียง 50% ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ยอมรับถึง 80% ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มาศึกษาเปรียบเทียบ โดยแบ่งเป็นกลุ่มยอมรับและไม่ยอมรับ พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลา premedication จนถึงเวลานำสลบไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าค่าเฉลี่ยของอายุ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ anxiety score ที่ 30 นาทีหลังได้ยาก็มีความแตกต่างกัน เช่นเดียวกัน ($p < 0.01$) (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด midazolam เข้ากล้ามเนื้อพบมีอาการระส่ำระสาย 1 ราย และอารมณ์แปรปรวน (หัวเราะสลับกับร้องไห้) 1 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้ยาทางทวารหนักไม่พบภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

วิจารณ์

การให้ premedication ให้ได้ผลเต็มที่ ก่อนนำเด็กเข้าห้องผ่าตัด จะช่วยให้การนำสลบเป็นไปอย่างราบรื่น และช่วยลดผลเสียต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วย จากการวางยาสลบและการผ่าตัดได้ midazolam เป็นยาที่ช่วยลดความกระวนกระวาย มีฤทธิ์ทำให้สงบและช่วยในการนำสลบได้ดี จึงนิยมให้เป็นยา premedication แม้ว่าการฉีด midazolam เข้ากล้ามเนื้อ หรือเข้าหลอดเลือดดำจะ

ระกายเกือบต่อเนื้อเยื่อน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับ diazepam แต่ในผู้ป่วยเด็ก การให้ premedication โดยการฉีดนั้นเด็กยอมรับได้น้อยมาก การให้ midazolam สวนเก็บทางทวารหนัก ไม่ทำให้มีความเจ็บปวด และยาจะถูกดูดซึมทาง superior hemorrhoidal vein เข้าสู่ portal circulation ทำให้ยาบางส่วนถูกทำลายโดยตับ (first pass hepatic extraction)¹ ดังนั้นปริมาณของยาที่จะให้ทางนี้จึงมากกว่าเมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ systemic circulation โดยตรง Saint-Maurice และคณะ² ได้ให้ midazolam ทางทวารหนัก ในขนาดต่างๆ กัน พบว่าขนาดที่เหมาะสมสำหรับ premedication เพื่อลด anxiety และมีฤทธิ์ sedation ได้ดีคือ 0.35-0.4 มก./กก. Rita และคณะ³ ให้ midazolam 0.08 มก./กก. ผสมกับ atropine 0.03 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 30-60 นาทีก่อนนำสลบ ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าเด็กยอมรับการนำสลบโดยวิธีครอบ mask สูงถึง 70% De Jong และคณะ⁴ ให้ midazolam 0.15 มก./กก. ผสมกับ atropine 0.02 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 20-60 นาทีก่อนนำสลบ พบว่าสามารถลด anxiety ในผู้ป่วยเด็กได้ดี ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จึงได้ใช้ขนาดยา 0.3 มก./กก. สวนเก็บทางทวารหนัก และ 0.2 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

Saint-Maurice และคณะ⁶ พบว่าการให้ midazolam 0.3 มก./กก. สวนทางทวารหนักในผู้ป่วยเด็ก มีระดับยาในเลือดสูงสุด (maximum plasma level) ได้ในเวลา 9-29 นาที (เฉลี่ย 16 นาที) ซึ่งสนับสนุนผลการศึกษานี้ว่า anxiety score ของผู้ป่วยกลุ่ม 2 ที่ 10 นาที ลดลงจากก่อนได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดลงมากที่สุดที่ 20 นาที Kraus และคณะ⁶ ให้ midazolam 0.35 มก./กก. ทางทวารหนัก พบว่าระดับ

ยาในเลือดสูงสุดใน 7.5 นาที Govaerts และคณะ⁷ พบว่าการให้ midazolam 0.4-0.5 มก./กก. สวนทางทวารหนัก สามารถนำสลบได้เร็วภายใน 10-15 นาที

การศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 มีการยอมรับการนำสลบโดยวิธีครอบ mask 80% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Piotrowski และคณะ⁸ ซึ่งให้ midazolam ทางทวารหนัก ในขนาด 0.4-0.5 มก./กก. พบว่าเด็กยอมรับการนำสลบสูงถึง 92-97% การที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีการยอมรับการนำสลบโดยวิธีครอบ mask เพียง 50% อาจเป็นไปได้ว่าระดับยาในเลือดในขณะนำสลบลดลงมากกว่า sedative threshold แล้วซึ่งพบว่าที่ 30 นาทีหลังได้ยา ระดับ anxiety score เริ่มจะสูงขึ้นกว่าที่ 10-20 นาที แม้ว่าจะไม่แตกต่างกันทางสถิติ และอาจเป็นไปได้ว่าที่ 45 นาที ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยของระยะเวลา premedication ของกลุ่ม 1 ที่ไม่ยอมรับการนำสลบ ระดับ anxiety score (ซึ่งไม่ได้บันทึกไว้ในการศึกษาครั้งนี้) อาจจะสูงขึ้นใกล้เคียงกับก่อนให้ยา ทั้งนี้เนื่องจาก midazolam มี half-life ในร่างกายสั้น โดยเฉพาะในเด็กเล็ก ซึ่ง Rochette และคณะ⁹ พบว่าความต้องการ midazolam ในเด็กเล็กจะมากกว่าในเด็กโตคือ ถ้าอายุน้อยกว่า 3 ขวบ ควรให้ 0.5 มก./กก. และอายุ 3-6 ขวบ ควรให้ 0.4 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อจึงจะได้ผลดี ซึ่งคล้ายกับการกระจายของผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มยอมรับมีค่าเฉลี่ยอายุ 3.07 ± 1.32 ส่วนกลุ่มไม่ยอมรับมีค่าเฉลี่ย 1.63 ± 0.63

การศึกษาในครั้งนี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ อัตราการหายใจ และชีพจร เพราะ midazolam มีฤทธิ์กดการหายใจและกดระบบไหลเวียนเลือดน้อย แต่ถ้าให้ร่วมกับยาในกลุ่ม narcotic ร่วมด้วยจะกดการหายใจได้¹⁰

สรุป

ได้ทำการศึกษา midazolam premedication ในผู้ป่วยเด็ก เปรียบเทียบระหว่างการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และให้ทางทวารหนัก พบว่าการให้ทางทวารหนักเป็นวิธีที่เด็กส่วนใหญ่ยอมรับ และขนาดยา 0.3 มก./กก. จะสามารถลดความวิตกกังวลได้ดี ทำให้เด็กยอมรับการนำสลบโดยวิธีการครอบ mask

เอกสารอ้างอิง

- Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61.
- Saint-Maurice C, Esteveve C, Hölzer J, et al. Better acceptance of measures for induction of anesthesia after rectal premedication with midazolam in children : comparison of results of an open and placebo-controlled study. *Anaesthesist* 1987; 36:629-33.
- Rita L, Seleny F, Mazurek A, et al. Intramuscular Midazolam for pediatric preanesthetic sedation : A double-blind Controlled study with morphine. *Anesthesiology* 1985; 63:528-31.
- De Jong PC, Verburg MP. Comparison of rectal to intramuscular administration of Midazolam and atropine for premedication of children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:485-9.
- Saint-Maurice C, Meistelmal C, Rey E, et al. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986; 65:536-8.
- Kraus GB, Gruber RG, Knoll R, Danner U. Pharmacokinetic studies following intravenous and rectal administration of Midazolam in children. *Anaesthesist* 1989; 38:658-63.
- Govaerts MJ, Capoust V. Rectal benzodiazepines for premedication in children. Review and personal experience. *Acta Anaesthesiol Belg* 1987; 38:53-60.
- Piotrowski R, Petrow N. Rectal premedication with Midazolam in children; A comparative clinical study. *Anaesthesist* 1989;38:16-21.
- Rochette A, Julia JM, Evrard O. et al. Intramuscular premedication with midazolam in infant and children. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1984;3: 346-50.
- Buttner W, Heuser-Grannemann E, Krizanits F, Finke W. Significant CO₂ retention in children after premedication with Dormicum and Thalamonal. *Anaesthesist* 1989;38:285-7.