

# เอกสารประกอบการสอน

## กระบวนวิชา DOS 408381

### เรื่อง

## ยาชาเฉพาะที่ คุณสมบัติทางเคมีและเภสัชวิทยา

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อให้นักศึกษา

1. ทราบถึงกายวิภาคของเส้นประสาทที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาชา
2. ทราบถึงเภสัชวิทยาของยาชาเฉพาะที่
3. รู้จักและสามารถใช้ยาชาเฉพาะที่ในการให้การรักษาทันตกรรมได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม
4. ทราบและสามารถแก้ไขปัญหาจากการใช้ยาชาเฉพาะที่ในผู้ป่วยทางทันตกรรมได้

**หัวข้อการบรรยาย :**

- กายวิภาคของเส้นประสาท
- การนำส่งกระแสประสาท (nerve impulse)
- เภสัชวิทยาของยาชาเฉพาะที่
  - กลไกการออกฤทธิ์
  - ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชา
- คุณสมบัติที่พึงประสงค์ของยาชาเฉพาะที่
- การจำแนกชนิดของยาชาเฉพาะที่
- เภสัชจลนศาสตร์ของยาชาเฉพาะที่
- ส่วนประกอบของยาชาชนิดบรรจุเสร็จที่ใช้ในทางทันตกรรม
- ยาชาเฉพาะที่ที่ใช้บ่อยในทางทันตกรรม
- ยาชาที่ใช้สำหรับภายนอก (topical application)
- ผลของยาชาต่อระบบต่างๆของร่างกาย
- ยาบีบหลอดเลือดที่ใช้ผสมในยาชาทางทันตกรรม
- การคำนวณปริมาณยาชาเฉพาะที่ที่ใช้ทางทันตกรรม
- อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาชาเฉพาะที่

อ.พ. อุดมรัตน์ เขมาลีลากุล  
ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปาก  
คณะทันตแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## ยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม

ยาชาเฉพาะที่จัดได้ว่าเป็นสิ่งจำเป็นมากต่อทันตแพทย์สำหรับขบวนการรักษาต่างๆในทางทันตกรรม โดยเฉพาะงานด้านศัลยศาสตร์ช่องปาก กระดูกขากรรไกรและใบหน้า (oral and maxillofacial surgery) ยาชาเฉพาะที่เป็นยาที่ออกฤทธิ์สกัดกั้นการนำส่งกระแสประสาท.บริเวณที่ยาสัมผัสกับเส้นประสาท ผู้ป่วยจะสูญเสียความรู้สึกบริเวณอวัยวะส่วนปลายที่เส้นประสาทนั้นไปเลยเป็นการชั่วคราวจนกว่าจะหมดฤทธิ์ยา ยาชา cocaine เป็นยาชาชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยโดยจักษุแพทย์ Dr. Koller ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1884 โดยนำมาใช้หยอดตาพบว่าทำให้ชาและสามารถผ่าตัดต้อหิน (glaucoma) ได้สำเร็จ หลังจากนั้นในปีเดียวกัน Dr. Halsted ได้นำ cocaine มาใช้ในช่องปากเพื่อสกัดกั้นการนำกระแสประสาทของเส้นประสาท infraorbital และ inferior alveolar ได้เป็นผลสำเร็จ ในระยะต่อมากการใช้ cocaine ได้เสื่อมความนิยมลงเพราะขนาดที่ใช้รักษาใกล้เคียงกับขนาดที่เป็นพิษและฤทธิ์เสพติด ยาชาชนิดอื่นๆจึงได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเป็นลำดับซึ่งจะมีฤทธิ์และคุณสมบัติแตกต่างกันไป ในปี ค.ศ. 1905 ยาชา procaine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ester ชนิดแรกได้ถูกคิดค้นและนำมาใช้กันอย่างกว้างขวาง จนถึงปี ค.ศ. 1943 ยาชาในกลุ่ม amide ตัวแรกคือ lidocaine ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นและนำมาใช้แทนยาชาในกลุ่ม ester ที่พบอาการแพ้ยาได้บ่อยกว่า หลังจากนั้นได้มีการสังเคราะห์ยาชาชนิดอื่นๆในกลุ่ม amide ขึ้นมาเป็นลำดับ ได้แก่ mepivacaine(1957), prilocaine(1960), bupivacaine(1963) และ articaine(1969) ในปัจจุบัน lidocaine ก็ยังมีผู้นิยมใช้กันมากและมักถูกใช้เป็นยาเปรียบเทียบกับยาชาชนิดอื่นๆ

ในเบื้องต้นนี้จะขอกล่าวทบทวนถึงลักษณะกายวิภาคของเส้นประสาทและสรีรวิทยาการนำกระแสประสาททั่วไป ก่อนที่กล่าวถึงการออกฤทธิ์และคุณสมบัติต่างๆของยาชาเฉพาะที่ต่อไป

### กายวิภาคของเส้นประสาท

เส้นประสาทแต่ละเส้นหากตัดตามขวางตรวจจะพบเส้นใยประสาท (nerve fiber) เส้นเล็กๆ ซึ่งประกอบด้วยส่วน axon และ Schwann cell รวมตัวกันอยู่เป็นกลุ่มๆเรียกว่า fascicle โดยมีเนื้อเยื่อยึดต่อหุ้มอยู่เป็นชั้นๆ ชั้นในสุดจะหุ้มเส้นใยประสาทแต่ละเส้นเรียกว่า *endoneurium* ชั้นกลางจะหุ้มแต่ละ fascicle เรียกว่า *perineurium* ส่วนชั้นนอกสุดที่หุ้มรวม fascicle ทั้งหมดเรียกว่า *epineurium*

กลุ่มของ fascicle ที่เรียงตัวอยู่รอบนอกใกล้กับผิวของเส้นประสาทอาจเรียกได้เป็น “mantle bundle” กลุ่มเหล่านี้มีแนวโน้มที่จะไปเลี้ยงบริเวณส่วนต้นของอวัยวะ (proximal region) ส่วนกลุ่มที่อยู่แนวกลางๆของเส้นประสาทมักจะไปเลี้ยงบริเวณส่วนปลายที่ไกลออกไป (distal region) เรียกว่า “core bundle” ยาชาที่ฉีดไปบริเวณเส้นประสาทจะขัดขวางการทำงานของ mantle bundle รอบๆก่อนที่จะเข้าถึง core bundle ทำให้ผู้ป่วยมักมีอาการชาของอวัยวะส่วนต้นก่อนส่วนปลาย เช่นการทำ brachial plexus block ผู้ป่วยมักหมดความรู้สึกบริเวณต้นแขนก่อนที่บริเวณมือ เป็นต้น

เส้นใยประสาทประกอบขึ้นด้วยส่วนของ axon และ Schwann cell (neurolemma) ที่ยึดเกี่ยวพันกันอยู่ สามารถแยกออกได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ๆคือ ชนิดที่ schwann cell มีการสร้างส่วน myelin sheath ห่อหุ้มเส้นใยประสาทไว้ และชนิดที่ไม่มีการสร้าง myelin sheath หุ้ม ส่วนของ myelin sheath นี้เป็น lipoprotein มีคุณสมบัติทำให้การนำกระแสประสาทเกิดได้เร็วมากขึ้นจากลักษณะการเหนี่ยวนำแบบก้าวกระโดดไปตาม node of Ranvier ที่อยู่ระหว่าง myelin sheath บนเส้นประสาท

นอกจากนั้นเส้นใยประสาทยังสามารถแบ่งตามขนาดได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. A-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดใหญ่ที่มี myelin sheath หุ้ม แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มย่อยคือ
  - a.  $\alpha$ -fiber มีขนาด 14-22 micron นำกระแสประสาทได้เร็ว 70-120 m/sec ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว reflex ต่างๆ
  - b.  $\beta$ -fiber มีขนาด 6-14 micron นำกระแสประสาทได้เร็ว 30-70 m/sec ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับสัมผัส แรงกดดัน และการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ
  - c.  $\gamma$ -fiber มีขนาด 3-6 micron นำกระแสประสาทได้เร็ว 15-35 m/sec ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับ tone ของกล้ามเนื้อ
  - d.  $\delta$ -fiber มีขนาด 1-4 micron นำกระแสประสาทได้เร็ว 5-25 m/sec ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ และสัมผัส
2. B-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดประมาณ 3 micron มี myelin sheath หุ้ม นำกระแสประสาทได้เร็ว 3-15 m/sec ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบ เป็น preganglionic fiber ของระบบประสาทอัตโนมัติ
3. C-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดเล็กที่สุด มีขนาดประมาณ 0.3-1.3 micron ไม่มี myelin sheath หุ้ม นำกระแสประสาทได้เร็ว 0.7-1.3 m/sec ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ สัมผัส และเกี่ยวกับระบบประสาทอัตโนมัติ

ส่วนของ axon แต่และเส้นประกอบด้วย 2 ส่วนคือ axoplasm มีลักษณะเป็นกิ่งของเหลวอยู่ภายใน และส่วนของเยื่อหุ้มประสาทด้านนอกเรียกว่า axolemma หรือ nerve membrane ซึ่งประกอบด้วยโมเลกุลของโปรตีนและไขมัน 3 ชั้น (trilaminar layer) โดยชั้นนอกและในจะเป็น โปรตีนและมีชั้นไขมันที่มีลักษณะเป็น bimolecular lipid layer อยู่ตรงชั้นกลาง เยื่อหุ้มประสาทนี้มีคุณสมบัติพิเศษในการยอมให้สารประจุไฟฟ้าผ่านได้บางชนิดเท่านั้นเรียกลักษณะนี้ว่า selective permeability

### การนำส่งกระแสประสาท (nerve impulse)

ในภาวะปกติโซเดียมไอออนจากภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) ซึ่งรวมตัวกับโมเลกุลของน้ำเป็น hydrated  $\text{Na}^+$  ขนาดใหญ่จะไม่สามารถผ่านรูเปิด (sodium channels) บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของ axon เข้าไปภายในเซลล์ได้ ดังนั้นโซเดียมไอออนจะพบอยู่ภายนอกเซลล์มากกว่าภายใน axoplasm แต่รูเปิดดังกล่าวจะยอมให้โปรตีสเซียมและคลอไรด์ที่มีขนาดเล็กผ่านเข้าออกได้อิสระ อย่างไรก็ตามพบว่าโปรตีสเซียมจะถูกดึงอยู่ใน axoplasm มากกว่าภายนอกเนื่องจากเกิด electrostatic attraction ของประจุบวกของโปรตีสเซียมกับประจุลบภายในเยื่อหุ้มเซลล์ และคลอไรด์จะอยู่ภายนอกเยื่อหุ้มเซลล์ในสัดส่วนที่มากกว่าภายใน จากปรากฏการณ์ดังกล่าวทำให้เกิดความต่างศักย์ของ axon อยู่ระหว่าง  $-50$  ถึง  $-70$  มิลลิโวลต์เรียกความต่างศักย์นี้ว่า “resting membrane potential”

เมื่อมีสิ่งเร้าเข้ามารกระตุ้นจะมีผลทำให้เกิดการขยายของ sodium channels ทำให้โซเดียมไอออนจากภายนอกเซลล์สามารถไหลเข้าไปภายในเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าเป็นลบน้อยลงจนถึงระดับของ threshold potential จะพบมีการไหลเข้าของโซเดียมอย่างมากเกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็วจนถึงระดับ  $+30$  ถึง  $+40$  มิลลิโวลต์ เกิด action potential กระตุ้นนำกระแสประสาทไปตามเยื่อหุ้มประสาทเรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า “depolarization” โดยการนำกระแสประสาทเช่นนี้จะรวดเร็วมากขึ้นใน axon ที่มีส่วน myelin sheath หุ้ม (ภาพที่ 4-5) ภายหลังจากเกิด depolarization เยื่อหุ้มเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้ากลับเป็นลบตามเดิมโดยอาศัยการทำงานของ sodium-potassium pump เรียกขั้นตอนนี้ว่า “repolarization” หลังจากนั้นเยื่อหุ้มเซลล์จะเข้าสู่ระยะพัก (refractory period) ช่วงสั้นๆ ซึ่งระยะนี้การกระตุ้นโดยสิ่งเร้าจะไม่สามารถทำให้เกิดการนำส่งกระแสประสาทได้

## เภสัชวิทยาของยาชาเฉพาะที่

### กลไกการออกฤทธิ์ของยาชา

การที่ยาชาทำให้ผู้ป่วยมีอาการชาหรือหมดความรู้สึกได้ ด้วยยาชาจะต้องมีผลสกัดกั้นขบวนการนำกระแสประสาทดังกล่าวข้างต้น กลไกสำคัญเชื่อว่า ยาชาไปมีผลปิดกั้นการไหลเข้าของโซเดียมไอออน บริเวณ sodium channels ป้องกันไม่ให้เกิดกระแสประสาท โดยกลไกการออกฤทธิ์มีผู้อธิบายไว้หลายทฤษฎี พอจะสรุปได้คือ

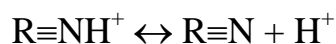
1. The specific receptor theory จากการศึกษาทางชีวเคมีและไฟฟ้าสรีรวิทยา พบว่ายาชาส่วนที่มีประจุบวกจะไปจับกับตำแหน่งเฉพาะ (specific receptor) บริเวณของ sodium channels หรือบริเวณใกล้เคียง ภายหลังจากที่มีการปล่อยสารประจุเคลือบออกมาจากภายในเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นการออกฤทธิ์โดยตรงไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติใดๆของเยื่อหุ้มเซลล์ แต่สำหรับยาชาเฉพาะที่บางชนิด เช่น benzocaine ซึ่งไม่มี ionized form จะไม่สามารถอธิบายได้โดยวิธีนี้
2. The membrane expansion theory จากการศึกษาพบว่ายาชาส่วนที่ไม่มีประจุ (unionized form) สามารถซึมผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์และทำให้เกิดการบวมของเนื้อเยื่อจน

โมเลกุลของไขมันเคลื่อนเข้ามาชิดกันปิดกั้นบริเวณ sodium channels ไม่ให้โซเดียมไหลผ่านเข้าเซลล์ ซึ่งสามารถใช้อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ benzocaine ได้

อย่างไรก็ตามยาชาหลายชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ได้ทั้งสองวิธี (specific receptor และ membrane expansion) ในสัดส่วนที่ต่างกัน เช่น lidocaine, mepivacaine หรือ prilocaine เป็นต้น

### ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชา

- น้ำหนักโมเลกุลของยาชา** ยาชาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กจะซึมผ่านและกระจายได้เร็วกว่ายาชาโมเลกุลใหญ่ แต่โดยส่วนมากแล้วยาชาแต่ละชนิดมักมีขนาดโมเลกุลใกล้เคียงกัน ปัจจัยนี้จึงไม่ค่อยถูกกล่าวถึงในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาชาชนิดต่างๆ
- การละลายในไขมัน (lipid solubility)** เนื่องจากเยื่อหุ้มประสาทมีส่วนประกอบเป็นไขมันดังนั้นยาชาที่สามารถละลายได้ดีในไขมันจึงมีการออกฤทธิ์ที่แรง (potency) มากกว่ายาชาที่ละลายในไขมันได้น้อย จากเหตุผลดังกล่าวได้มีการพัฒนายาชาให้มีฤทธิ์แรงขึ้น อาทิเช่น การปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ lidocaine โดยแทนที่กลุ่ม ethyl ด้วยกลุ่ม propyl และเติมกลุ่ม ethyl เข้าไปใน intermediate chain จะทำให้ได้ etidocaine ซึ่งละลายในไขมันได้ดีกว่า lidocaine ถึง 50 เท่า และมีฤทธิ์แรงกว่าประมาณ 4 เท่า เป็นต้น
- การจับกับโปรตีน (protein binding)** ยาชาที่สามารถจับตัวกับโปรตีนได้ดีจะทำให้ยานั้นมีระยะเวลาในการอยู่ในร่างกายและออกฤทธิ์ได้นานมากขึ้น(duration) เช่น bupivacaine และ etidocaine สามารถจับกับโปรตีนได้มากกว่า 90 % จะมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้นานกว่า 2-3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับ lidocaine และ mepivacaine ซึ่งจับกับโปรตีนได้เพียง 65-75%
- การแตกตัวเป็นไอออนของยาชา (Ionization, pKa)**  
พบว่ายาชาจะอยู่ได้ใน 2 ลักษณะได้แก่ ส่วนที่มีประจุ (cation,  $R\equiv NH^+$ ) และส่วนที่ไม่มีประจุ (base,  $R\equiv N$ ) ดังสมการการแตกตัวของยาชา



การที่ยาชาจะแตกตัวเพื่อให้ได้ เป็นส่วน cation หรือ base นี้จะขึ้นอยู่กับ pH ของเนื้อเยื่อและ ค่า pKa (dissociation constant) ของยาแต่ละชนิด

ตารางที่ 1 แสดงค่า pKa ของยาชาเฉพาะที่ชนิดต่างๆ

ยาชา	pKa
mepivacaine	7.7
articaine	7.8
lidocaine	7.8
prilocaine	7.9
etidocaine	7.9
bupivacaine	8.1
tetracaine	8.5
cocaine	8.6
procaine	9.1

หากพิจารณาจากสมการของ Henderson Hesselbach

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \text{base/acid}$$

จะพบว่ายาชาที่มีค่า pKa ต่ำ เช่น mepivacaine, articaine, lidocaine, prilocaine, etidocaine ในกรณีที่ pH ของร่างกายปกติจะพบมีการแตกตัวได้ส่วน base มาก ดังนั้นจึงออกฤทธิ์ได้เร็ว (onset) เนื่องจากส่วน base มีความสำคัญในการซึมผ่านเข้าสู่ sheath และ เยื่อหุ้มประสาท เพื่อเปลี่ยนแปลงเป็นส่วน cation ออกฤทธิ์ขัดขวางการนำส่งกระแสประสาทในขั้นตอนนี้ สำหรับ bupivacaine, tetracaine และ procaine ซึ่งมีค่า pKa สูงจะมีส่วน base น้อยจึงออกฤทธิ์ได้ช้ากว่ายาชาพวกแรกที่กล่าวไปข้างต้น

นอกจากนั้นหากพิจารณาตามสมการการแตกตัวของยาชาข้างต้นจะพบว่าเนื้อเยื่อที่มีค่า pH ต่ำหรือเป็นกรดเช่นในบริเวณที่มีการติดเชื้อ จะพบมีส่วน base น้อยทำให้ยาชาออกฤทธิ์ได้ช้าลงได้เช่นเดียวกัน

5. **คุณสมบัติการขยายหลอดเลือด** ยาชาทุกชนิดมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยออกฤทธิ์หย่อนกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดโดยตรง (ยกเว้น cocaine ซึ่งจะขัดขวางการ uptake กลับเข้าเซลล์ของ norepinephrine ที่ปลายประสาททำให้ยาออกฤทธิ์ตีบหลอดเลือด) ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของยานี้จะทำให้ยาชาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้เร็วจึงหมดฤทธิ์เร็ว โดยฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของยาชาแต่ละชนิดจะแปรผันตามความแรงของการออกฤทธิ์ระงับความรู้สึก เช่น bupivacaine และ etidocaine จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดมากกว่า lidocaine เป็นต้น การผสมยาบีบหลอดเลือดเข้าไปในยาชาจึงมีผลดี โดยมีผลลดการดูดซึมยาชาเข้ากระแสเลือดทำให้ยาชาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น และลดพิษที่อาจเกิดขึ้นจากยาชา

### คุณสมบัติที่พึงประสงค์ของยาชาเฉพาะที่

1. ออกฤทธิ์ได้เร็ว (rapid onset) ทำให้สามารถเริ่มการรักษาได้เร็ว
2. มีประสิทธิภาพการชาที่สมบูรณ์
3. ระยะเวลาการออกฤทธิ์นานพอเหมาะ
4. มีการหมดฤทธิ์อย่างสมบูรณ์ภายหลังการรักษา
5. เมื่อใช้ในขนาดปกติจะมีปฏิกิริยาผลข้างเคียงเฉพาะที่ หรือทั่วไปน้อย
6. ฆ่าเชื้อได้ง่ายโดยวิธีการอบความดันไอน้ำ (autoclave) และมีอายุการเก็บรักษาได้นาน
7. หาง่าย ราคาถูก

ปัจจุบันยังไม่มียาชาชนิดใดที่มีคุณสมบัติครบตามที่ต้องการ ได้มีความพยายามปรับปรุงเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาชาเพื่อให้ได้ยาชาที่มีคุณสมบัติดีขึ้น แต่มักพบว่ายาชาที่มีฤทธิ์แรงขึ้น (potency) มักจะมีความเป็นพิษ (toxicity) มากขึ้นเช่นเดียวกัน

### การจำแนกชนิดของยาชาเฉพาะที่

หากจำแนกยาชาออกตามสูตร โครงสร้างทางเคมีจะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. กลุ่ม Esters เช่น cocaine, benzocaine, procaine, tetracaine, propoxycaine, chlorprocaine เป็นต้น ยาชาในกลุ่มนี้ปัจจุบันได้รับความนิยมน้อย เนื่องจากปัญหาการแพ้ยาที่พบได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น
2. กลุ่ม Amines เช่น mepivacaine, etidocaine, lidocaine, prilocaine, bupivacaine หรือ articaine เป็นต้น ยาชาในกลุ่มนี้เป็นที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน

ยาชาเฉพาะที่ทั่วไปจะประกอบด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 3 ส่วน ได้แก่

1. Lipophilic portion เป็นส่วนที่ใหญ่ที่สุดของโมเลกุล เป็นพวก aromatic ของ benzoic acid หรือ aniline
2. Hydrophilic portion เป็นพวก amino derivative ของ ethyl alcohol หรือ acetic acid
3. Intermediate hydrocarbon chain เป็นส่วนเชื่อมระหว่างสองส่วนแรก โดยจะแยกเป็นชนิด ester-linked ในกลุ่ม esters และ ชนิด amide-linked ในกลุ่ม amides

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหาหาชาชนิดอื่นๆที่มีสูตรโครงสร้างแตกต่างออกไป เช่น saxitoxin และ tetrodotoxin ซึ่งสกัดได้จากไข่และอวัยวะอื่นของปลาปักเป้า พบว่ามีฤทธิ์ที่แรงมากสามารถออกฤทธิ์ขัดขวางการนำส่งกระแสประสาทได้เมื่อความเข้มข้นของยาเพียงเล็กน้อย ปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนการทดลอง

## เภสัชจลนศาสตร์ของยาชาเฉพาะที่ (pharmacokinetics)

### 1. วิธีการเข้าสู่ร่างกาย (uptake)

ยาชาที่มีคุณสมบัติการดูดซึมได้น้อยทางระบบทางเดินอาหาร ส่วนการใช้ภายนอกการดูดซึมของยาชาจะขึ้นกับบริเวณที่ใช้ หากใช้โดยหยอดหรือพ่นเข้าไปในบริเวณเนื้อเยื่อของท่อลม (trachea) พบว่ายาชาสามารถจะถูกดูดซึมได้เร็วพอๆกับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับการฉีดยาชาเข้าไปในเนื้อเยื่ออ่อนเพื่อหวังผลการขัดขวางการนำส่งกระแสประสาทเฉพาะที่นั้น หลังจากยาชาเข้าไปในเนื้อเยื่ออ่อนจะมีผลขยายหลอดเลือดในระดับต่างๆกันขึ้นกับชนิดของยาชา โดยในกลุ่ม esters จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดมากกว่า กลุ่ม amides โดยเฉพาะ procaine จะมีฤทธิ์ขยายมากที่สุด ยกเว้น cocaine ชนิดเดียวที่มีคุณสมบัติแตกต่างออกไปโดยจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด

### 2. การกระจายไปตามส่วนต่างๆของร่างกาย (distribution)

หลังจากยาชาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิตแล้ว ยาชาจะกระจายไปทั่วร่างกายโดยเฉพาะอวัยวะที่มีเลือดมาก เช่น สมอง ปอด ตับ ไต และ ม้าม โดยจะสามารถผ่าน blood-brain barrier และ placental barrier ได้

### 3. ขบวนการเปลี่ยนแปลงของยาชาในร่างกาย (biotransformation)

3.1 กลุ่ม esters จะถูก hydrolysis โดยเอนไซม์ pseudocholinesterase ที่อยู่ในพลาสมาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ หรือได้รับยาอื่นที่จำเป็นต้องใช้เอนไซม์ดังกล่าวในการทำลายฤทธิ์ยา เช่น succinylcholine ก็จะทำให้ยาชารู้อยู่ในร่างกายได้นานและเกิดอาการพิษของยาชาได้ง่าย นอกจากนั้นผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) ของยาชาในกลุ่มนี้จะได้เป็น para-aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งเป็นสาร antigenic-like structure ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ได้บ่อยจึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

3.2 กลุ่ม amides ปริมาณยาที่ให้ส่วนใหญ่(มากกว่า 70 %) จะถูกทำลายที่ตับ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับ เช่น ตับแข็ง(cirrhosis) หรือ มีเนื้องอกในตับ จึงไม่ควรใช้ยาชาในกลุ่มนี้ ผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) ของยาชาในกลุ่มนี้ไม่เกิดสารประกอบพวก para-aminobenzoic acid (PABA) จึงพบมีการแพ้ยาน้อย อย่างไรก็ตามยาบางชนิดได้แก่ prilocaine จะได้ metabolic product เป็นพวก orthotoluidine ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะของ methemoglobinemia ได้

### 4. การขับยาออกจากร่างกาย(excretion)

การขับยาและ metabolic product ของยาชาออกจากร่างกายจะถูกขับออกทางไต โดยยาในกลุ่ม esters จะพบยาในรูปแบบน้อยมากเนื่องจากมักถูกทำลายโดยวิธี hydrolysis เป็นส่วนใหญ่ (ยกเว้น cocaine ซึ่งจะถูกขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนรูปเป็นส่วนใหญ่) สำหรับยาในกลุ่ม amides จะพบยาในรูปแบบมากกว่ายาในกลุ่ม esters โดยจะพบยาในรูปแบบประมาณ 10-16 % การให้ยาชาในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคไตจึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังไม่ใช้ในปริมาณที่มากนัก



**ส่วนประกอบของยาชาชนิดบรรจุเสร็จที่ใช้ในทางทันตกรรม**

ยาชาเฉพาะที่ส่วนใหญ่มักจะมีผลในการขยายหลอดเลือดดังกล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดได้เร็ว มีการออกฤทธิ์เฉพาะที่สั้นลง จึงนิยมผสมยาบีบหลอดเลือดเข้าไปเป็นส่วนประกอบหนึ่งของยาชาเฉพาะที่ด้วย ดังนั้นยาชาชนิดบรรจุเสร็จที่ใช้ในทางทันตกรรมจึงมักจะประกอบด้วย ส่วนของตัวยาชา ส่วนของยาบีบหลอดเลือด ส่วนของสารป้องกันการเสื่อมสลายของยาทั้งสองชนิด และส่วนของตัวทำละลาย ตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบของยาชาเฉพาะที่และคุณสมบัติ

ส่วนประกอบของยาชาเฉพาะที่	คุณสมบัติ
1. ตัวยาชา	1. ขัดขวางการนำกระแสประสาท ทำให้เกิดการชา
2. ยาบีบหลอดเลือด(vasoconstrictor)	2. ลดการดูดซึมของยาชาเข้าสู่หลอดเลือด
3. สาร Methyl paraben	3. ป้องกันการเสื่อมสลายของยาชา
4. สาร Sodium metabisulphite	4. ป้องกันการเสื่อมสลายของยาบีบหลอดเลือด
5. สาร Sodium chloride	5. เป็นสารตัวทำละลาย (isotonic solution)

ยาชาแต่ละชนิดอาจใช้สารประกอบอื่นที่แตกต่างกันไป แต่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกัน หรือในยาชาบางชนิดอาจตัดส่วนของยาบีบหลอดเลือดออกไปเพื่อที่จะใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่มได้ปลอดภัยยิ่งขึ้น นอกจากนั้นสารพวก methyl paraben และ sulphite ที่อยู่ในส่วนประกอบของยาชาก็อาจทำให้เกิดการแพ้และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ดังนั้นการผลิตยาชาจึงพยายามหลีกเลี่ยงหรือยกเลิกการใช้สารประกอบดังกล่าว โดยเฉพาะสารพวก methyl paraben ซึ่งพบการแพ้ได้บ่อยกว่า

**ยาชาเฉพาะที่ชนิดต่างๆที่ใช้บ่อยในทางทันตกรรม**

**1. Lidocaine hydrochloride**

ชื่อทางเคมีคือ :2-diethylamino-2,6-xylidine

ชื่อทางการค้า :Xylocaine, Lignocaine, Octocaine, Lignospan

เป็นยาชากลุ่ม amides ชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1948 และยังเป็นที่ยอมรับใช้มาจนถึงปัจจุบัน lidocaine ถูกผลิตมาในหลายระดับความเข้มข้นตั้งแต่ 0.5-5 % สามารถเลือกใช้ได้ในรูปแบบเป็น topical, local infiltration, nerve block หรือ regional block มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ (onset)ประมาณ 2-3 นาที

รูปแบบที่ใช้บ่อยในทางทันตกรรม มักเป็นความเข้มข้น 2-3 % ที่มีส่วนผสมของยาบีบหลอดเลือด เช่น adrenaline หรือ noradrenaline ในระดับต่างๆกัน ตั้งแต่ 1 :50,000-1:100,000 หรือเป็นชนิดไม่ผสมยาบีบหลอดเลือด (plain) การฉีด 2% lidocaine plain จะทำให้ได้การชาของโพรงประสาทฟัน ( pulpal

analgesia) ประมาณ 5-10 นาที และ ได้การชาของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue analgesia) ประมาณ 60-120 นาที แต่หากใช้ 2% lidocaine with adrenaline จะทำให้ได้การชาของโพรงประสาทฟันนานขึ้นเป็นประมาณ 60-90 นาที และ ได้การชาของเนื้อเยื่ออ่อนประมาณ 3-4 ชั่วโมง การใช้ส่วนผสมของ adrenaline 1:50,000 หรือ 1:100,000 นั้นในการรักษาทางทันตกรรมพบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันนัก จึงแนะนำให้ใช้ชนิด 1:100,000 มากกว่าเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดจากการใช้ปริมาณยามากเกินไป

ขนาดสูงสุดของยา lidocaine ที่ใช้ไม่ควรเกิน 300 มิลลิกรัมสำหรับชนิด plain และไม่ควรเกิน 500 มิลลิกรัมสำหรับชนิดที่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด ในผู้ป่วยเด็กคำนวณได้จากน้ำหนักตัวโดย ชนิด plain ประมาณ 4.4 มก./กก. และสำหรับชนิดที่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือดประมาณ 7 มก./กก. อย่างไรก็ตามการฉีดยาพลาดเข้ากระแสเลือดผลของยาบิบหลอดเลือดจะไม่สามารถลดปริมาณยาที่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยจึงแนะนำให้ใช้ยาทั้งสองรูปแบบสูงสุดไม่เกิน 300 มิลลิกรัม หรือ 4.4 มก./กก. อาการและอาการแสดงของพิษยาเกินขนาดจาก lidocaine จะมีลักษณะกระตุ้นสมอง (CNS stimulation) และตามด้วยการกดสมอง (CNS depression) แต่บางครั้งอาจจะไม่เกิดระยะเวลาของการกระตุ้นเลยโดยผู้ป่วยจะมีอาการของสมองถูกกด คือ ซึมและหมดสติไปทันทีได้

นอกจากนั้นยาชา lidocaine ยังสามารถใช้เพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะชนิด ventricular arrhythmia ได้ดีอีกด้วย ปริมาณยาที่แนะนำคือ 1-2 มก./กก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

## 2. Mepivacaine hydrochloride

ชื่อทางเคมี : 1-methyl-2,6-hexahydropicolinylxylidine

ชื่อทางการค้า : Scandonest, Carbocaine, Isocaine, Polocaine

มีคุณสมบัติคล้ายกับ lidocaine แต่มีอัตราการขยายหลอดเลือดน้อยกว่า ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ lidocaine ชนิดที่ไม่มีการผสมยาบิบหลอดเลือด นอกจากนั้น mepivacaine ไม่สามารถนำมาใช้ในรูป topical ได้ ความเข้มข้นมีตั้งแต่ 1-4 % แต่ที่นิยมใช้ทางทันตกรรม คือ 2-3 % mepivacaine ในรูปแบบที่มี หรือ ไม่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด

ยาชาชนิด 3% mepivacaine ที่ไม่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด (plain) มักถูกนำมาใช้บ่อยกว่ายาชาชนิดอื่นในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดของการใช้ยาบิบหลอดเลือด เนื่องจากจะทำให้ได้การชาของโพรงประสาทฟันได้นาน 20-40 นาที และ ได้การชาของเนื้อเยื่ออ่อน 2-3 ชั่วโมง ซึ่งพอเหมาะสำหรับงานทางทันตกรรมต่างๆ ขนาดสูงสุดของ mepivacaine ทั้งชนิดมีหรือไม่มียาบิบหลอดเลือด ไม่ควรใช้เกิน 300 มิลลิกรัม หรือ 4.4 มก./กก. อาการและอาการแสดงของพิษยาเกินขนาดจาก mepivacaine มักจะมีลักษณะของการกระตุ้นสมอง (CNS stimulation) ก่อนและตามด้วยการกดสมอง (CNS depression) เสมอ

## 3. Prilocaine hydrochloride

ชื่อทางเคมี : 2-propylamino-2-propionotoluidine

ชื่อทางการค้า : Citanest, Probitocaine

ประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงกับ lidocaine แต่มีการสะสมในร่างกายน้อยกว่าเนื่องจากถูกทำลายได้เร็ว โดย hepatic amidase ในตับ นอกจากนี้พบว่า prilocaine มีฤทธิ์การขยายหลอดเลือดน้อยกว่า lidocaine จึงนิยมผสมส่วนของยาบิบหลอดเลือดในปริมาณที่น้อยลง คือ 1:200,000-1:300,000 ขนาดสูงสุดของยา prilocaine ที่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือดไม่ควรใช้เกิน 400 มิลลิกรัม หรือ 6 มก./กก.

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน prilocaine ถูกนำมาใช้น้อยลงเนื่องจาก ผลผลิตการเปลี่ยนแปลงของยาจะได้อาร์ orthotoluidine ซึ่งมีผลชักนำให้เกิดการสร้าง methemoglobin เกิดเป็นภาวะ methemoglobinemia โดยผู้ป่วยจะมีอาการเขียวคล้ำ (cyanosis) และเกิดอาการผิดปกติของการหายใจ และการไหลเวียนโลหิต การรักษาทำได้โดยให้ methylene blue 1-5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ปกติอาการมักจะดีขึ้นใน 15-20 นาที

#### 4. Bupivacaine hydrochloride

ชื่อทางเคมีคือ :1-butyl-2,6-hexahydropicolinylxylylidine

ชื่อทางการค้า :Marcaine

จัดอยู่ในกลุ่มของยาชาที่มีฤทธิ์นาน (long-acting) มีฤทธิ์แรงกว่า และขยายหลอดเลือดมากกว่ายาสามชนิดที่กล่าวไปข้างต้น ความเข้มข้นที่ใช้ในทางทันตกรรมมีตั้งแต่ 0.5-0.75% bupivacaine ที่มีหรือไม่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด ขนาดสูงสุดควรใช้ไม่เกิน 2 มก./กก. หรือปริมาณยาทั้งหมดไม่เกิน 200 มก. การใช้ยาชา 0.5% bupivacaine with epinephrine 1:200,000 นั้นจะได้รับการชาของโพรงประสาทฟัน 90-180 นาที และได้รับการชาของเนื้อเยื่ออ่อนนาน 4-9 ชั่วโมง

#### 5. Etidocaine hydrochloride

ชื่อทางเคมีคือ :2-N-ethylpropylamino-2,6-butyroxylylidine

ชื่อทางการค้า :Duranest

มีสูตรโครงสร้างเลียนแบบ lidocaine แต่มีฤทธิ์แรงและออกฤทธิ์ได้นานกว่ามาก อย่างไรก็ตามก็มีความเป็นพิษมากกว่าเช่นเดียวกัน etidocaine จัดอยู่ในกลุ่มของยาชาที่มีฤทธิ์นาน (long-acting) เช่นเดียวกับ bupivacaine ความเข้มข้น 0.5% etidocaine with epinephrine 1:200,000 จะมีฤทธิ์ทำให้โพรงประสาทฟันนาน 90-180 นาที และได้รับการชาของเนื้อเยื่ออ่อนนาน 4-9 ชั่วโมง ขนาดสูงสุดไม่ควรใช้เกิน 4.4 มก./กก. หรือปริมาณยาทั้งหมดไม่เกิน 400 มก. ปัจจุบันไม่ค่อยเป็นที่นิยมใช้

#### 6. Articaine hydrochloride

ชื่อทางเคมีคือ:3-propylamino-propionylamino-2-carbomethoxy-4-methylthiophene monohydrochloride

ชื่อทางการค้า :Ultracaine, Septanest

มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเลียนแบบ prilocaine แต่แตกต่างจาก prilocaine และยาชาในกลุ่ม amides ชนิดอื่น ๆ ตรงส่วนของ lipophilic portion (aromatic ring) โดยในสูตรโครงสร้างของ articaine จะใช้เป็น thiophene ring แทนที่ส่วนของ benzene ring ซึ่งพบในยาชาในกลุ่ม amides ทั่วไป นอกจากนี้ยังเพิ่มส่วนของ carboxylic ester group เข้าไปในสูตรโครงสร้างซึ่งทำให้ articaine สามารถ

ถูกทำลายฤทธิ์ (inactivated) ได้ 2 วิธีคือ hydrolyzation คล้ายกับยาชาในกลุ่ม esters ประมาณ 85% และถูกทำลายฤทธิ์ที่ตับได้คล้ายกับยาชาในกลุ่ม amides ประมาณ 10% ที่เหลือถูกขับออกในรูปแบบเดิม ความเข้มข้นที่นิยมใช้ในทางทันตกรรมคือ 4% articaine ที่มีหรือไม่มี ส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด epinephrine 1:100,000 หรือ 1:200,000 ขนาดสูงสุดไม่ควรใช้เกิน 7มก./กก. หรือปริมาณยาทั้งหมดไม่เกิน 500 มก. ปัจจุบัน articaine ถูกนำมาใช้มากขึ้นเนื่องจากการออกฤทธิ์ที่เร็ว (มีค่า Pka ต่ำ) และถูก metabolize กำจัดออกจากร่างกายได้เร็วกว่ายา amides ชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตามเนื่องจาก articaine มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ prilocaine ดังนั้นผลผลิตของการเปลี่ยนแปลงของยาจึงสามารถทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้คล้ายกับการใช้ prilocaine เช่นกัน

7. Ropivacaine เป็นยาใหม่ทีเพิ่งถูกนำมาใช้ประเทศอังกฤษ เมื่อปี ค.ศ. 1997 ยังไม่ได้นำมาใช้ในประเทศไทยเป็นยาชาในกลุ่ม long-acting คล้ายยาชา bupivacaine แต่มีรายงานว่า เป็นพิษต่อหัวใจต่ำ (less cardiotoxicity) ชื่อทางการค้า ได้แก่ Naropin

### ยาชาที่ใช้สำหรับภายนอก (topical application)

ยาชาที่ใช้สำหรับภายนอก จะมีความเข้มข้นของยาชาที่สูงกว่ายาชาที่ใช้สำหรับฉีดมาก และมักไม่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือดรวมอยู่ด้วย ดังนั้นอาการพิษของยาเกินขนาดจะเกิดขึ้นได้ง่ายหากใช้ไม่เหมาะสม ยาชาหลายชนิดที่ใช้ได้ดีในการฉีด แต่เมื่อใช้ภายนอกแล้วมักจะมีประสิทธิภาพไม่ดีพอเช่น mepivacaine, prilocaine, articaine เป็นต้น ยาชาภายนอกที่นิยมใช้มีทั้งชนิดเพส (paste) และ ชนิดน้ำ (solution) ตัวยาที่ใช้เช่น benzocaine, tetracaine, cocaine (กลุ่ม esters) หรือ lidocaine (กลุ่ม amides) บางชนิดอาจใช้ทั้งยาสองชนิดร่วมกันได้ เช่น 5% lidocaine กับ 2% tetracaine หรือ 5% lidocaine กับ 0.015% hyaluronidase เพื่อหวังผลการซึมผ่านที่ดีขึ้นจากการ hydrolyse สารประกอบ polysaccharide ในเนื้อเยื่อยึดต่อ นอกจากนั้นที่มีใช้อยู่อาทิเช่น 5-10% cocaine hydrochloride, 4% lidocaine hydrochloride, benzocaine เป็นต้น

การใช้ยาชาภายนอกต้องมีการกั้นน้ำลายที่ดีและเช็ดบริเวณที่จะทำให้แห้ง การใช้ยาต้องควบคุมปริมาณให้เหมาะสม การใช้ในบริเวณ non-keratinized tissue จะให้ผลการชาบริเวณพื้นผิวได้ดีกว่า บริเวณ keratinized tissue และควรรอยาชาออกฤทธิ์อย่างน้อยประมาณ 2 นาที ในทางทันตกรรมมีที่ใช้เช่น ใช้ทาภายนอกก่อนบริเวณที่จะฉีดยาซึ่งวิธีนี้อาจช่วยลดความกลัวของผู้ป่วยลงได้ ใช้สำหรับงานผ่าตัดเล็กๆ เช่น การถอนฟันน้ำนมที่โยกมากๆ หรือการหิบบเอาเศษกระดูก เศษสิ่งแปลกปลอมเล็กๆออก เป็นต้น

### ผลของยาชาต่อระบบต่างๆของร่างกาย

หลังจากที่ยาชาเข้าไปในร่างกายแล้ว ยาจะกระจายไปตามส่วนต่างๆ โดยเฉพาะอวัยวะที่มีเลือดหล่อเลี้ยงสูง เช่น สมอง หัวใจ ปอด และ ตับ เป็นต้น หากได้รับยาชาในปริมาณที่มากเกินไปก็จะทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะข้างต้นได้ อย่างไรก็ตามผลของยาชาบางชนิดต่อระบบต่างๆของร่างกายนี้ก็

สามารถนำมาใช้เพื่อประโยชน์ในการรักษาได้ เช่น การใช้ lidocaine เพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะชนิด ventricular arrhythmia เป็นต้น

### 1. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)

ยาชาที่มากเกินไปขนาดจะมีผลต่อระบบประสาทคือ จะเกิดภาวะปฏิกิริยาการกระตุ้น (stimulation) ที่เด่นชัดในระยะแรกและ ต่อมาจึงเกิดภาวะปฏิกิริยาการกดระบบประสาท (depression) ตามมา ในภาวะปกติสมองส่วน cerebral cortex จะมีการทำงานที่สมดุลกันระหว่าง เซลล์ประสาทชนิดที่นำกระแสประสาทเกี่ยวกับการกระตุ้น (inhibitory impulse) กับเซลล์ประสาทชนิดที่นำกระแสประสาทเกี่ยวกับการกระตุ้น (facilitory impulse) เมื่อร่างกายได้รับปริมาณยาชาที่มากเกินไปขนาดจะมีผลในการกีดการทำงานของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นมากกว่า ทำให้เสียสมดุลเกิดการ ทำงานของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นเด่นขึ้นมา ผู้ป่วยมักจะมีอาการวิตกกังวล (anxiety) พงศาคับสน (confusion) กระวนกระวาย (excitement) อาจพบมีการกระตุกและเกร็งของกล้ามเนื้อ (twitching) เกิดอาการชัก (convulsion) ตามมาอย่างรวดเร็ว หลังจากนั้นจะเข้าสู่ระยะที่สองโดยมีการกดส่วนของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นด้วย ผลลัพธ์คือเกิดการกีดการทำงานจากระบบประสาทส่วนกลางอย่างสมบูรณ์ ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนปวกเปียก (flaccidity) หหมดสติ (loss of consciousness) ระบบการหายใจล้มเหลว (respiratory arrest) เนื่องจากศูนย์ควบคุมการหายใจบริเวณ medulla ถูกกดและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

พบว่าผลของยาชา mepivacaine เกินขนาดมักจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเรียงตามลำดับโดยเกิดการกระตุ้นขึ้นมาก่อนแล้วจึงเกิดอาการการกดสมองตามมา แต่สำหรับ lidocaine มักจะพบมีช่วงของการกระตุ้นที่สั้นหรือไม่พบเลยก็ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการง่วงซึมและเข้าสู่ภาวะสูญเสียความรู้สึกจนถึงระบบการหายใจล้มเหลวในที่สุด อย่างไรก็ตามอาการพิษของยาชาเกินขนาดส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมักจะมีอาการดีขึ้นได้ เนื่องจากระดับของยาชาที่ลดลงโดยกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ และมีการทำลายฤทธิ์ยาภายในร่างกายเกิดขึ้นในขณะที่อาการกำลังดำเนินอยู่ โดยมากการรักษาขั้นต้นจะช่วยโดยการให้ออกซิเจน เนื่องจากในระยะแรกที่มีอาการชักนี้ร่างกายผู้ป่วยมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ปริมาณออกซิเจนที่มากขึ้น หากพบมีความดันโลหิตตกจากผลของยาชาต่อระบบการไหลเวียนโลหิตซึ่งจะกล่าวต่อไป ก็อาจพิจารณาให้ยากกลุ่ม vasopressor และควรเตรียมพร้อมสำหรับการทำ basic life support หากผู้ป่วยมีปัญหา arrest ภายหลังอาการชัก

### 2. ผลต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิต

ยาชาจะมีผลต่อระบบนี้เมื่อมีการใช้ยาในปริมาณที่สูง โดยจะกีดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีความไวต่อการกระตุ้นลดลง ลดแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงมีการนำผลดังกล่าวมาใช้เพื่อรักษาภาวะ cardiac arrhythmia ได้ผลดี อย่างไรก็ตามแม้ว่ายาชาทุกตัวจะมีผล antiarrhythmic action แต่ตัวที่ใช้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจในผู้ป่วยมีไม่ก็ชนิด ได้แก่ lidocaine และ procaine เท่านั้น ระดับของ lidocaine ในเลือดที่พบว่ามียาผล antiarrhythmic action นั้นอยู่ในช่วง 1.8-

5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หากระดับเกิน 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจะเกิดอาการพิษของยาเกินขนาดได้ สำหรับปริมาณยาชาที่ใช้ในช่องปากทั่วไป 1-2 หลอดจะพบระดับยาได้ประมาณ 0.5-2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลของยาชาต่อหลอดเลือด ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดการขยายตัวจากฤทธิ์ยาที่ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (ยกเว้น cocaine) ผลจากการขยายหลอดเลือดทำให้มีการเพิ่มอัตราการดูดซึมของยาชาเข้ากระแสโลหิต การออกฤทธิ์ของยาจึงหมดฤทธิ์เร็ว นอกจากนั้นยังมีผลทำให้เลือดออกมากบริเวณที่ทำศัลยกรรมอีกด้วย ดังนั้นจึงมีการผสมยาบีบหลอดเลือดเข้าไปในยาชาเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ผลของยาชาต่อระบบการไหลเวียนโลหิตมักจะปรากฏอาการ โดยมีค่าความดันโลหิตลดต่ำลง (hypotension) จากผลของหลอดเลือดที่ขยายตัวอย่างมาก มีการลดลงของแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ หัวใจเต้นช้าลง (bradycardia) และอาจเกิดภาวะหัวใจวาย (cardiac arrest) ตามมา

### ยาบีบหลอดเลือดที่ใช้ผสมในยาชาทางทันตกรรม

จากการที่ยาชาที่มีผลขยายหลอดเลือด ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์หลายประการได้แก่

1. การดูดซึมตัวยาชาเข้าสู่กระแสโลหิตเร็วขึ้น ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาลดลง
2. ระดับของยาชาในกระแสโลหิตสูงขึ้นเร็ว เสี่ยงต่อการเกิดพิษของยาชาได้ง่าย
3. บริเวณที่ทำศัลยกรรมพบมีเลือดออกได้มากขึ้น

เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงมีการนำยาบีบหลอดเลือดผสมเข้าไปในยาชา โดยมีความเข้มข้นให้เลือกใช้ต่าง ๆ กัน เช่น 1:80,000 1:100,000 หรือ 1:200,000 เป็นต้น ความหมายของตัวเลขเช่น 1:100,000 หมายความว่า มีปริมาณยาบีบหลอดเลือดอยู่ 1 กรัม ในสารละลายของยาทั้งหมด 100,000 มิลลิลิตร ยาบีบหลอดเลือดที่นิยมใช้ในยาชาทางทันตกรรม ได้แก่

1. **Epinephrine (adrenaline)** เป็นสารที่หลั่งจากต่อมหมวกไตส่วน adrenal medulla สามารถสังเคราะห์ได้จากต่อมหมวกไตของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่นๆ มีความคงตัวอยู่ได้ในสารละลายที่มีความเป็นกรด แต่ถูกทำให้เสื่อมสภาพได้หากสัมผัสกับอากาศ พลาสติก หรือ แสง ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ epinephrine ต่อร่างกายจะมีผลกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic ในระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) โดย epinephrine จะมีผลกระตุ้นทั้งที่ตำแหน่ง alpha และ beta receptors ของเส้นประสาท sympathetic ซึ่ง receptor ทั้งสองชนิดจะพบมากในอวัยวะที่แตกต่างกัน และให้ผลหลังการกระตุ้นที่แตกต่างกันด้วย เช่น การกระตุ้นที่ beta receptor จะทำให้หลอดเลือดหัวใจและบริเวณกล้ามเนื้อโครงร่างขยายตัว หลอดลมขยายตัว (bronchodilatation) กล้ามเนื้อหัวใจทำงานแรงและเร็วขึ้น สำหรับการกระตุ้นที่ alpha receptor จะมีผลทำให้หลอดเลือดต่างๆหดตัว เช่น หลอดเลือดฝอยบริเวณเนื้อเยื่อผิวหนังหดตัว ทำให้ม่านตาขยาย เป็นต้น ความเข้มข้นของ epinephrine ที่ใช้ทางทันตกรรมมีตั้งแต่ 1: 50,000 ถึง 1:300,000 **ขนาดที่ให้ผู้ป่วยสูงสุดไม่ควรเกิน 0.2 มก. ในผู้ป่วยปกติ และไม่เกิน 0.04 มก. ในผู้ป่วยโรคหัวใจ** การใช้ยาที่มี epinephrine ผสมอยู่ระหว่างการรักษาภายใต้การดมยาสลบ

นั้น ทันตแพทย์จะต้องบอกหรือปรึกษาวิสัญญีแพทย์ก่อนใช้ยาเสมอ เนื่องจาก ยาที่ใช้ในการดมสลบบางชนิด เช่น halothane จะมีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีความไวต่อ epinephrine มากกว่าปกติได้

2. Norepinephrine (noradrenaline, levarterenol) เป็นสารถูกหลั่งออกมาจาก adrenal medulla เช่นเดียวกับ epinephrine ในภาวะปกติ adrenal medulla จะหลั่งสาร norepinephrine ประมาณ 20 % และ epinephrine ประมาณ 80 % โดยสารทั้งสองชนิดที่หลั่งออกไปจะมีผลต่ออวัยวะต่างๆคล้ายกัน อย่างไรก็ตามสารทั้งสองชนิดจะมีผลที่ต่างกันบ้าง โดยพบว่า norepinephrine จะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นที่ alpha receptor เด่น มีผลให้หลอดเลือดฝอยบริเวณกล้ามเนื้อโครงร่างหดตัวเพิ่ม total peripheral resistance เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้บ่อยกว่า epinephrine ดังนั้นในทางทันตกรรม จึงมักนิยมใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของ epinephrine มากกว่า

ผลของ epinephrine และ norepinephrine ที่มีต่อระบบไหลเวียนโลหิต พบว่า epinephrine จะมีผลโดยตรงต่อหัวใจมากกว่า โดยจะไปเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกใจสั่นได้ และผลจากการเพิ่ม cardiac output ก็จะทำให้ค่าความดันโลหิตค่าบน (systolic pressure) มีค่าสูงขึ้น ส่วนหลอดเลือดฝอยของกล้ามเนื้อโครงร่างจะมีการขยายตัว ลด total peripheral resistance มีผลให้ค่าความดันโลหิตค่าล่าง (diastolic pressure) ลดลง แตกต่างจากผลของ norepinephrine ที่มีผลทำให้หลอดเลือดฝอยของกล้ามเนื้อโครงร่างจะมีการหดตัว เพิ่มค่าความดันโลหิตค่าล่างให้มากขึ้นด้วย

3. Felypressin เป็นสารสังเคราะห์ในกลุ่ม polypeptide มีโครงสร้างทางเคมีต่างจาก vasopressin ซึ่งเป็นสารที่ได้จากต่อม pituitary ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยมี phenylalanine แทนในตำแหน่งของ tyrosine ทำให้ออกฤทธิ์(onset)ช้า และฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวมีน้อยกว่า epinephrine แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์(duration)จะนานมากกว่า epinephrine ด้วย felypressin มีข้อดีกว่ายาในกลุ่ม sympathomimetic amines (Ex. epinephrine, norepinephrine) คือสามารถใช้ร่วมในการรักษาที่ต้องดมยาสลบโดยใช้ยาพวก halothane หรือ cyclopropane เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ ventricular fibrillation นอกจากนั้นยังสามารถใช้ได้ดีในผู้ป่วย thyrotoxicosis และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors อีกด้วย ข้อด้อยคือ ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เพราะว่ามีฤทธิ์ oxytocic effect ทำให้เกิดการบีบรัดของมดลูกมากขึ้น

felypressin จัดได้ว่าเป็นยาที่มีพิษต่ำ จึงเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหัวใจโดยใช้ได้ไม่เกิน 8.8 มิลลิกรัมสำหรับยาชาที่มี felypressin ความเข้มข้น 1:2,000,000 ส่วนในผู้ป่วยปกติสามารถใช้ได้ถึง 13 มิลลิกรัมต่อครั้ง พบว่าการใช้ felypressin ผสมกับยาชา prilocaine จะให้ผลการระงับปวดที่ดีกว่าการผสมกับยา lidocaine ส่วนผสมที่นิยมใช้ได้แก่ 3% prilocaine with 0.03 iu/ml felypressin (1:2,000,000)

นอกจากยาบิบหลอดเลือดที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้ว ยังพบมีการใช้ยาตัวอื่นๆอีกหลายชนิดแต่ไม่ค่อยเป็นที่นิยมใช้ผสมในยาชาทางทันตกรรม เช่น nordefrin hydrochloride, phenylephrine, ornipressin เป็นต้น

### ตัวอย่างการคำนวณปริมาณยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม

Ex. ผู้ป่วยอายุ 31ปี มีน้ำหนัก 70กิโลกรัม สุขภาพทั่วไปแข็งแรงจะใช้ยาชา 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000 ได้มากที่สุดก็หลอด

ยาชา 2% lidocaine หมายถึง มีตัวยาชา lidocaine 2 กรัม(2000 มิลลิกรัม) ในสารละลาย 100 มิลลิลิตร หากเทียบกลับก็เท่ากับ ในสารละลายของยาชาปริมาณ 1 มิลลิลิตร มีตัวยาชาอยู่ 20 มิลลิกรัม (คิดลัดง่ายก็คือ ใน 1 มิลลิลิตรของยาชาเฉพาะที่ จะมีตัวยาชาอยู่เท่ากับ ขนาดของเปอร์เซ็นต์ยา คูณด้วย 10 เช่น  $2\% = 20$ ,  $4\% = 40$  มิลลิกรัม เป็นต้น)

ส่วนความหมายของ epinephrine 1: 100,000 หมายถึง มีปริมาณยา epinephrine 1 กรัม(1000 มิลลิกรัม) ในสารละลาย 100 ,000 มิลลิลิตร หากเทียบกลับก็เท่ากับ ในสารละลาย 1 มิลลิลิตร มีตัวยา epinephrine อยู่ 0.01 มิลลิกรัม

หลอดยาชาทางทันตกรรมชนิดบรรจุเสร็จ (cartridge) นิยมบรรจุปริมาณสารละลายยาชาทั้งหมด 1.8 มิลลิลิตร/หลอด ดังนั้นยาชา ชนิด 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000 จึงมีปริมาณตัวยาชา  $20 \times 1.8 = 36$  มิลลิกรัม/หลอด และมีปริมาณ epinephrine  $0.01 \times 1.8 = 0.018$  มิลลิกรัม/หลอด

การใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือดผสมอยู่ จะต้องคำนึงถึงปริมาณยาสูงสุดที่เหมาะสม 2 ชนิด คือ ตัวยาชา และยาบิบหลอดเลือดที่ผสมอยู่ในสารละลาย ในผู้ป่วยรายนี้มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม สุขภาพทั่วไปแข็งแรง ขนาดสูงสุดของตัวยาชา lidocaine ที่แนะนำคือ 4.4 มก./กก. จึงไม่ควรใช้ยาเกิน  $(4.4 \times 70) / 36 = 8.5$  หลอด และถ้าพิจารณาจากยาบิบหลอดเลือด ปริมาณ epinephrine สูงสุดที่แนะนำในผู้ป่วยทั่วไปคือ 0.2 มก.ต่อครั้ง จะเห็นว่าไม่ควรใช้ยาเกิน  $0.2 / 0.018 = 11$  หลอด (มากกว่าการคำนวณจากตัวยาชา) สรุปว่าในผู้ป่วยรายนี้ต้องพิจารณาจากปริมาณตัวยาชา lidocaine เป็นหลัก โดยไม่ควรใช้ยาเกิน 8.5 หลอด

อย่างไรก็ตามการใช้ยาชาในทางทันตกรรมทั่วไป พบว่ามีโอกาสน้อยมากที่จะใช้ยามากจนเกินขนาดที่กำหนด แต่ก็ยังพบอาการจากระดับยาเกินขนาดได้ เนื่องจากสาเหตุอื่นๆ โดยเฉพาะการฉีดยาพลาดเข้ากระแสโลหิต ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป



ตารางที่ 3 แสดงปริมาณยาชาสูงสุดที่แนะนำสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยทางทันตกรรม

ชนิดยาชา	รูปแบบ	ปริมาณ มก./กก.	ปริมาณยาสูงสุด
Lidocaine	3% plain	4.4mg/kg	300mg
	2% with vasoconstrictor	4.4mg/kg	300mg
Mepivacaine	3% plain	4.4mg/kg	300mg
	2% with vasoconstrictor	4.4mg/kg	300mg
Prilocaine	4% plain	6mg/kg	400mg
	4% with vasoconstrictor	6mg/kg	400mg
Articaine	4% with vasoconstrictor	7mg/kg(adult) 5mg/kg(child)	500mg

**ยาแก้ฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม (Local anesthesia reversal)**

ปัจจุบันได้มีการนำยา Phentolamine Mesylate ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Non-selective alpha-adrenergic blocking agent มาใช้เพื่อการแก้ฤทธิ์ของยาบิบหลอดเลือดที่ผสมในยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม ทำให้ยาชาหมดฤทธิ์เร็วขึ้นกว่าปกติหลังการรักษาทางทันตกรรมเสร็จสิ้น วัตถุประสงค์ก็เพื่อช่วยลดปัญหาแทรกซ้อนในเด็ก หรือในผู้ใหญ่ที่ไม่ชอบอาการชาของริมฝีปากหลังการรักษาทางทันตกรรม

ยา Phentolamine Mesylate ที่นำมาใช้ทางทันตกรรมจะบรรจุมาในรูปแบบเดียวกับหลอดยาชาทางทันตกรรม ใช้ฉีดลักษณะเดียวกับการฉีดยาชาทางทันตกรรมภายหลังการรักษาเสร็จสิ้น อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวจะสามารถช่วยให้หมดฤทธิ์ชาได้เร็วขึ้นเฉพาะในยาชาเฉพาะที่ที่ผสมยาบิบหลอดเลือดเท่านั้น

**อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาชาเฉพาะที่**

ในที่นี้จะกล่าวถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้น โดยแยกออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ได้แก่

1. อันตรายที่เกิดขึ้นจากส่วนประกอบต่างๆของยาชาเฉพาะที่
  - การที่ได้รับปริมาณตัวยาชาสูงเกินขนาด
  - การที่ได้รับปริมาณยาบิบหลอดเลือดสูงเกินขนาด
  - การแพ้ส่วนประกอบของยาชาเฉพาะที่
2. อันตรายที่เกิดขึ้นจากภาวะหรือโรคทางระบบของตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อยาชาเฉพาะที่
3. อันตรายที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ

## 1. อันตรายที่เกิดขึ้นจากส่วนประกอบต่างๆของยาชาเฉพาะที่

### 1.1 การที่ได้รับปริมาณด้วยยาชาสูงเกินขนาด

การที่ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณยาชาสูงเกินขนาดนั้นสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่

-การฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด โดยเฉพาะการฉีดพลาดเข้าไปในหลอดเลือดแดง (intra-arterial) จากเทคนิคการฉีดแบบ inferior alveolar nerve block จะสามารถทำให้ยาชาไหลย้อนเข้าไปในสมอง (brain circulation) เกิดพิษของยาต่อสมอง (neurotoxic) ได้ง่ายแม้ว่าจะฉีดยาเพียงเล็กน้อย ซึ่งอาการที่เกิดต่อระบบประสาทส่วนกลางจากการระดับยาชาสูงเกินขนาดได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ดังนั้น การป้องกันที่ดีก่อนการฉีดยาทุกครั้ง ควรสังเกตการไหลย้อนของเลือดที่เข้ามาในหลอดเลือดจากการที่ปลายเข็มเข้าไปอยู่ในหลอดเลือด ดึงยาออกกลับ (aspiration) ก่อนเสมอ และเดินยาช้าๆ ประมาณ 1 มิลลิลิตร/นาที หากปฏิบัติตามที่กล่าวไปแล้วข้างต้น โอกาสเกิดปัญหาจากการฉีดยาเข้าหลอดเลือดจะพบได้น้อยมาก

-การกำจัดพิษยาและขับถ่ายยาได้ช้า ปัญหานี้อาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับ และไต ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในการทำลาย และขับยาออกจากร่างกาย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาใช้ยาชาชนิดที่เหมาะสมและใช้ในปริมาณที่น้อยๆ

-การดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสโลหิตอย่างรวดเร็ว ปัญหานี้อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาชาชนิดที่ไม่มีส่วนผสมของยาบิบหลอดเลือด เนื่องจากด้วยยาทั่วไปมักจะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจึงทำให้มีการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสโลหิตได้ง่ายขึ้น หรืออาจเกิดได้จากบริเวณที่ฉีดยามีภาวะอักเสบอยู่โดยรอบก็อาจทำให้มีการดูดซึมยาเข้าหลอดเลือดได้ง่ายเช่นเดียวกัน

### 1.2 การที่ได้รับปริมาณยาบิบหลอดเลือดสูงเกินขนาด

ปัญหาการได้รับปริมาณยาบิบหลอดเลือดสูงเกินขนาดส่วนมากแล้วมักจะเกิดจากการพลาดฉีดยาเข้าหลอดเลือด อาการที่พบได้ เช่น มีการปวดศีรษะมากทันทีภายหลังการฉีดยา มีอาการกระวนกระวาย ใจสั่น เหงื่อออกมาก ผิวหนังซีด อาจพบมีการหายใจลำบาก ความดันโลหิตสูงขึ้น หัวใจเต้นเร็วจนอาจมีลักษณะ cardiac arrhythmia ได้ ส่วนใหญ่อาการต่างๆจะปรากฏในระยะเวลาสั้นๆและหายได้เอง การรักษาควรหยุดการฉีดยา และปล่อยให้ผู้ป่วยคลายความวิตกกังวล จัดให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่นิ่งตรงหรือเอนเล็กน้อย เพื่อบั่นทอนค่าความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ให้ออกซิเจนหากพบมีภาวะหายใจลำบาก (ทั้งนี้ต้องแยกอาการผู้ป่วยออกจากภาวะ hyperventilation) ผู้ป่วยที่มีอาการของการได้รับปริมาณยาบิบหลอดเลือดเกินขนาดนี้ จะต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะระดับด้วยยาเกินขนาดที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้

### 1.3 การแพ้ส่วนประกอบของยาชาเฉพาะที่

อาการแพ้ต่อดัวยาโดยทั่วไปพบได้น้อยมาก ในช่วงก่อนอาจพบได้จากการใช้ยาชาชนิด esters เนื่องจากผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) ของยาชากลุ่มนี้จะได้เป็น para-aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งเป็นสาร antigenic-like structure ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ได้บ่อย ปัจจุบันจึงได้เปลี่ยนมาใช้ยาชาในกลุ่ม amides กันมากขึ้น อย่างไรก็ตามก็ยังมีรายงานการแพ้ยาชาอยู่เสมอ เนื่องจากยาชาหลายชนิดมีสารป้องกันการเสื่อมสลายของดัวยาพวก Methyl paraben ซึ่งทำให้เกิดการแพ้ได้

บ่อย สารพวกนี้พบได้ในส่วนผสมของเครื่องสำอาง ครีม โลชั่น ฯลฯ ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้สารจำพวกนี้จึงอาจเกิดการแพ้ยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรมได้ นอกจากนั้นสารป้องกันการเสื่อมสลายของยาบิปปิบลอดเลือดที่มีส่วนประกอบของสารพวก sulfite ก็มีรายงานการเกิดอาการแพ้ชนิดเฉียบพลันได้ โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติโรคหอบหืด หรือผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้อาหารต่างๆที่อาจมีส่วนผสมของสารถนอมอาหารจำพวก sulfite อยู่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของยาบิปปิบลอดเลือดที่ต้องใช้สารป้องกันการเสื่อมสลายพวก sulfite นี้

ปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่พบจากการใช้ยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรม อาจเกิดการแพ้เป็นแบบเฉียบพลัน (immediated hypersensitivity) หรือ เป็นแบบช้า (delayed hypersensitivity) ก็ได้ โดยอาการและอาการแสดงที่พบได้ในการแพ้แบบเฉียบพลัน ได้แก่ การบวมบริเวณรอบริมฝีปาก ลิ้น ตา และบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนอื่นๆ (angioneurotic edema) ผื่นคันตามตัว (urticaria) น้ำมูกไหล (vasomotor rhinitis) หรืออาจรุนแรงถึงขั้น anaphylaxis ได้ ส่วนอาการแพ้ยาแบบช้า มักพบหลังการฉีดยาไปแล้วหลายชั่วโมงหรือเป็นวัน ผู้ป่วยอาจแสดงอาการเป็นผื่นแดง คัน มีไข้ อาจพบเป็นตุ่มน้ำใสเล็กๆ (vesicle) หรือตุ่มใหญ่ (bullae) เกิดแผลติดเชื้อตามมา (allergic dermatitis)

## 2. อันตรายที่เกิดขึ้นจากภาวะหรือโรคทางระบบของตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อยาชาเฉพาะที่

ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา การใช้ยาชาเฉพาะที่ทางทันตกรรมมีความเหมาะสมกับผู้ป่วยที่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษาได้ ผู้ป่วยที่มีปัญหา เช่น ผู้ป่วยพิการทางสมอง ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของจิตใจ รวมถึงผู้ป่วยที่กลัว วิดกกังวลมากๆต่อการรักษา (nervous) การพิจารณาให้ยาสลบจะสามารถให้การรักษาที่ดีกว่า ลดโอกาสเกิดอันตรายต่างๆที่อาจจะเกิดขึ้น เช่น การฉีดยาชาพลาด เข็มหัก ยาชาเกินขนาด ปัญหาจาก underlining diseases ต่างๆของผู้ป่วย อาทิเช่น ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ เป็นต้น

ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพทั่วไปแข็งแรง การใช้ยาชาสามารถทำได้โดยปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ช่วงที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาคือช่วง 3-6 เดือนของการตั้งครรภ์ (middle trimester) ซึ่งเป็นช่วงที่มีโอกาสเกิดปัญหาแทรกซ้อนได้น้อยที่สุด เนื่องจากในช่วง first trimester ซึ่งมีการสร้างอวัยวะต่างๆ (organogenesis) และครรภ์ยังไม่โตมากนักผู้ป่วยสามารถนั่งบนเก้าอี้ทำฟันได้โดยไม่อึดอัด การปรับเก้าอี้ทำฟันในผู้ป่วยตั้งครรภ์ควรให้เอนน้อยกว่าปกติเพื่อหลีกเลี่ยงน้ำหนักของครรภ์ที่อาจกดทับเส้นเลือดบริเวณหลังได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ 3 เดือนก่อนครบกำหนดคลอด (third trimester) นอกจากนั้นก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาบิปปิบลอดเลือดชนิด felypressin เพราะมีผลต่อการบีบตัวของมดลูกอาจทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดได้ การรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยตั้งครรภ์ควรทำเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคทางระบบต่างๆ

-ผู้ป่วยโรคเลือด เช่น Hemophilia, Leukemia ผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาห้ามการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant therapy) ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีปัญหาเลือดหยุดยากภายหลังการฉีดยาชาได้ง่าย ควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยก่อนการรักษาทางทันตกรรมที่ต้องมีการสูญเสียเลือดต่างๆ

เนื่องจากผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการตรวจภาวะการแข็งตัวของเลือด ให้สารช่วยการแข็งตัวของเลือด หรือหยุดยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดก่อนการรักษาทางทันตกรรม

-ผู้ป่วยที่ได้รับยา steroid มาเป็นเวลานาน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสูญเสียหน้าที่การหลั่ง adrenocortical hormone จากต่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenal cortex) ทำให้ผู้ป่วยทนต่อสภาพตึงเครียด (stress) ได้น้อยลง มีอาการเป็นลม คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำลง เกิดภาวะ steroid crisis การป้องกันสามารถทำได้โดยปรึกษากับแพทย์ประจำตัวของผู้ป่วยเพื่อเพิ่มขนาดของยา steroid ก่อนการรักษา และค่อยๆลดขนาดลงภายหลังการรักษาจนเท่ากับขนาดที่ให้ปกติ

-ผู้ป่วยโรคตับ และไต ในผู้โรคตับนอกจากจะมีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดแล้ว ยังอาจมีปัญหาเกี่ยวกับยาชาเกินขนาดได้เนื่องจากยาชาหลายชนิดถูกทำลายฤทธิ์ที่ตับ และขับออกทางไต ในผู้ป่วยที่มีปัญหาดังกล่าวจึงควรพิจารณาใช้ยาชาในปริมาณที่น้อยลง หรือเลี่ยงไปใช้ยาชาที่สามารถถูกทำลายฤทธิ์ได้โดยวิธีอื่น เช่น วิธี hydrolysis เป็นต้น

-ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการประเมินภาวะความรุนแรงของโรค และหัตถการที่จะทำก่อนการรักษา หากจัดอยู่ในกลุ่ม mild หรือ moderate การรักษาไม่ยุ่งยากซับซ้อน ก็สามารถให้การรักษาได้เหมือนผู้ป่วยปกติทั่วไป การใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของยาบีบหลอดเลือดอยู่หากใช้อย่างระมัดระวังแล้วสามารถให้ได้อย่างปลอดภัย

-ผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยอาจเกิดปัญหาจากการใช้ยาชาเฉพาะที่ได้จากฤทธิ์ของยาบีบหลอดเลือดที่ผสมอยู่ การใช้จึงต้องคำนึงถึงปริมาณ ชนิดของยาบีบหลอดเลือดที่ใช้ ตามที่ได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อยาบีบหลอดเลือดข้างต้น

-ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาภาวะซึมเศร้า เช่น ยากลุ่ม tricyclic antidepressants, Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) ยาเหล่านี้มีผลเสริมฤทธิ์ของ epinephrine และ norepinephrine ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างมาก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น มีจังหวะที่ผิดปกติไป เกิดหัวใจวายเฉียบพลันได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของยาบีบหลอดเลือดดังกล่าว

### 3. อันตรายที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ

อันตรายอื่นๆที่เกิดจากการฉีดยาเฉพาะที่ เช่น ปัญหาเข็มฉีดยาหักจากการฉีดยาไม่ถูกวิธี ใช้ขนาดเข็มไม่เหมาะสม ผู้ป่วยเคลื่อนไหวไปมาไม่ให้ความร่วมมือ ปัญหาปวดขณะฉีดยาจากการฉีดยาในตำแหน่งไม่เหมาะสม เคนยาเร็ว ปัญหาอ้าปากได้น้อย (trismus) หรือปัญหามีอาการชาอยู่นานหลังฉีดยา เนื่องจากเทคนิคการฉีดยาไม่ถูกต้องมีการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหรือเส้นประสาทข้างเคียง ปัญหาต่างๆเหล่านี้เป็นปัญหาที่สามารถป้องกันได้ง่ายหากมีการเตรียมเครื่องมือ และศึกษาเทคนิคการฉีดยาอย่างถูกต้องซึ่งจะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

**บรรณานุกรม**

1. ทองนารถ คำใจ. ยาชาเฉพาะที่ในทางทันตกรรม โครงการตำราคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2533
2. กิ่งแก้ว อ้นเกษม. ยาชาเฉพาะที่. ใน : วรภา สุวรรณจินดา, อังกาบ ปราการรัตน์, บรรณาธิการ. ตำราวิสัญญีวิทยา. กรุงเทพฯ, เรือนแก้วการพิมพ์, 2538
3. Malamed SF. : Handbook of local anesthesia. 4th edition, St. Louis: Mosby, 1997.
4. Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D. : Localanesthesia of the oral cavity, Philadelphia: W.B. Saunders, 1995.
5. Guyton AC, Hall JE. : Textbook of medical physiology, Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
6. Brody TM, Larnier J, Minneman KP, Neu HN. : Human pharmacology; molecular to clinical, 2<sup>nd</sup> edition, St. Louis: Mosby, 1994
7. Meechan JG, Robb ND, Seymour RA. : Pain and anxiety control for the conscious dental patient, New York: Oxford, 1998.