



การศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา

ระหว่างยาทา 10% ลิโดเคน เทียบกับ 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน

A COMPARISON OF THE DEPTH AND ONSET OF CUTANEOUS ANESTHESIA
OF TOPICAL 10% LIDOCAINE AND 5% LIDOCAINE/PRILOCAINE

นิชนันท์ จุฬพุดพิงษ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2563

การศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา
ระหว่างยาทา 10% ลิโดเคน เทียบกับ 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

A COMPARISON OF THE DEPTH AND ONSET OF CUTANEOUS ANESTHESIA
OF TOPICAL 10% LIDOCAINE AND 5% LIDOCAINE/PRILOCAINE



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of MASTER OF SCIENCE
(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2020

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา
ระหว่างยาทา 10% ลิโดเคน เทียบกับ 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน

ของ

นิพนธ์ จุฬพัฒน์พงษ์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จัตตชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิงสลินี โรจน์หิรัญสกุล)

..... ประธาน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

ชื่อเรื่อง	การศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา ระหว่างยาทา 10% ลิโดเคน เทียบกับ 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน
ผู้วิจัย	นิพนธ์ จุฬพุดผิงษ์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2563
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ แพทย์หญิง สาลินี โรจนนिरุญสกุล

ยาทา 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน เป็นยาชาชนิดทาที่เป็นที่ยอมรับและได้รับความนิยมในการใช้เพื่อลดความเจ็บปวดระหว่างการทำหัตถการทางผิวหนัง มีประสิทธิภาพที่เพียงพอ มีความสะดวก และง่ายต่อการใช้งาน แต่เนื่องจากจำเป็นต้องใช้เวลาในการทาที่นานเพื่อทำให้เกิดอาการชาหรือลดความเจ็บปวดระหว่างการทำหัตถการ อีกทั้งยังมีรายงานการเกิดภาวะ methemoglobinemia จากส่วนผสมที่เป็น prilocaine ได้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษา ยาชาแบบทาที่มีความเข้มข้นมากขึ้น และไม่มี prilocaine เป็นส่วนผสม โดยการทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อศึกษาประสิทธิผลระหว่างยาทา 10% ลิโดเคน และยาทา 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน โดยมีอาสาสมัครทั้งหมด 40 คนที่ยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัยนี้ และทุกคนจะได้รับการทายาชาทั้งสองชนิดบนแขนทั้งสองข้างโดยการสุ่มเลือก หลังจากนั้นจะประเมินระดับความเจ็บปวดโดยการหมุนเข็มที่ประกอบเข้ากับเครื่องมือวัดความลึกระบบดิจิทัลลงในผิวหนัง และให้อาสาสมัครระบุระดับความเจ็บปวดออกมาเป็น Verbal pain scale (VPS) ผลการศึกษาพบว่า ยาทา 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน ให้ประสิทธิภาพในการเกิดความชาที่ผิวหนังได้ดีกว่ายาทา 10% ลิโดเคนอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ทั้งในแง่ของระดับความลึกของผิวหนังที่เกิดการชา ระยะเวลาที่ต้องใช้ในการทายาชา และระยะเวลาที่รู้สึกชาต่อเนื่องหลังเขี่ยยาชาออกแล้ว นอกจากนี้ยังไม่พบผลข้างเคียงชนิดรุนแรงรุนแรงเกิดขึ้น จึงสรุปได้ว่ายาชาทั้งสองชนิดมีความปลอดภัยสำหรับการใช้งาน

คำสำคัญ : 10% ลิโดเคน, 5% ลิโดเคน/ไพรโลเคน, ยาชาชนิดทา, การระบับความเจ็บปวด, ความลึกของการชา, ระยะเวลาที่ชา

Title	A COMPARISON OF THE DEPTH AND ONSET OF CUTANEOUS ANESTHESIA OF TOPICAL 10% LIDOCAINE AND 5% LIDOCAINE/PRILOCAINE
Author	NICHCHANUN JUNPUTIPONG
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2020
Thesis Advisor	Instructor Salinee Rojhirunsakool , M.D., MSc

5% Lidocaine/Prilocaine cream is a topical anesthetic which is frequently used to reduce pain during cutaneous procedures. Despite of its effectiveness, 5% Lidocaine/Prilocaine cream takes a long time to apply and methemoglobinemia from prilocaine can occur. Consequently, more concentration without prilocaine needs further exploration. Therefore, this randomized controlled trial was conducted to study the efficacy between 10% Lidocaine cream and 5% Lidocaine/Prilocaine cream. There were 40 subjects, who already signed the consent form and all received split-side treatment. The analgesic effect was assessed by using 22-gauge needle connected with digital depth gauge insertion and gradually advancing into the skin. The pain intensity was obtained from each patient on the verbal pain scale (VPS). The results revealed that the corresponding efficacy of 5% Lidocaine/Prilocaine cream for analgesic effects were significantly better than of 10% Lidocaine cream ($p < 0.001$) and in terms of the depth of analgesia, the application time needed or continuous numbness after anesthetic removal. However, serious side effects of both anesthetics were absent and both were safe for use.

Keyword : 10% Lidocaine cream, 5% Lidocaine/Prilocaine, EMLA, topical analgesics, analgesia, depth, onset, duration

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จไปได้ด้วยดีเนื่องจากได้รับคำแนะนำ ตลอดจนการช่วยปรับปรุงแก้ไข อย่างเอาใจใส่จาก อ.พญ.สาลิณี โจนหิรัญสกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลักในงานวิจัย อีกทั้งยังได้ช่วยเหลือในขั้นตอนการเตรียมงานวิจัย การเก็บข้อมูล และให้คำปรึกษาในการแก้ไขปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัย ผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณในความเมตตากรุณาที่อาจารย์มีให้เป็นอย่างสูง นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.นพ.มนตรี อุดมเพทยกุล ผศ.นพ.กุลวัตร ธาดานิพนธ์ ดร.พญ. นันทิชา คมนามูล อ.พญ.ศิลาดา กนกรังสี และ อ.พญ.ศรัญญา คุณเขต ที่ได้ช่วยให้ความรู้และ คำแนะนำในการแก้ไขงานวิจัยฉบับนี้ของข้าพเจ้าเป็นอย่างดี ขอขอบคุณผู้ช่วยให้คำปรึกษาในการ เขียนปริญญานิพนธ์ พญ.วาทีณี อมรเพชรกุล พญ.เทียนทอง เทียนบุญส่ง และเพื่อนๆร่วมหลักสูตร ทุกคน สุดท้ายนี้ขอขอบคุณศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการเก็บ ข้อมูลวิจัย รวมถึงเจ้าหน้าที่ทุกท่านและผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน มา ณ ที่นี้ด้วย ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยฉบับนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์แก่วงการแพทย์ ผู้ป่วย และผู้ที่สนใจไม่มากก็น้อย

นิชนันท์ จุฬพิณพงษ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญ	1
คำถามของงานวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานงานวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา	4
ขอบเขตของงานวิจัย	4
กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	7
ความเจ็บปวดทางผิวหนัง.....	7
ความเจ็บปวด	7
ความเจ็บปวดทางผิวหนัง	8
ยาชาเฉพาะที่ (Local anesthetics)	8
ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชาเฉพาะที่	9
โครงสร้างยาชาเฉพาะที่.....	10

ประเภทยาชาเฉพาะที่.....	11
Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine (5% Lidocaine /Prilocaine)	13
ผลข้างเคียงจากการทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream	15
10% Topical Lidocaine	16
การวัดและการประเมินความเจ็บปวด	18
ประเภทของการวัดระดับความเจ็บปวด	19
Unidimensional measures	19
Visual Analog Scale (VAS) (³⁵⁻³⁷)	19
Numeric Rating Scale (NRS) (³⁸)	20
Verbal Rating/Descriptor Scale (VRS/VDS) (³⁸).....	20
Faces Pain Rating Scale (FPRS) (³⁸)	21
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	25
รูปแบบงานวิจัย (Study design)	25
กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population).....	25
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)	25
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population/Recruitment process)	26
Randomization and blinding	26
เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร	26
Experiment	29
Preparation of subjects	29
กระบวนการทดสอบ (Experiment)	31
การประเมินผล (Outcomes measurement)	34

การประเมินผลโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง	34
การประเมินโดยอาสาสมัคร	34
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	36
จรรยาบรรณของงานวิจัย (Ethical Considerations).....	37
ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย	37
งบประมาณการวิจัย.....	37
แหล่งที่มาของเงินทุน (Funding source).....	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย	39
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	39
ตอนที่ 2 ผลการวิจัยในแต่ละกลุ่ม และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream.....	42
2.1 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกัน และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม.....	42
2.2 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ ภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกันที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม	47
2.3 ระยะเวลาความชาของผิวหนัง หลังจากเช็ดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที ภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกัน และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม.....	50
2.4 ผลข้างเคียงจากยาชาและการแท่งเข็มฉีดยาที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำ 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทำ 10% Lidocaine cream	61
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	65
สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย	65
สรุปผลการวิจัย.....	67

อภิปรายผลการวิจัย	71
สรุปผลการวิจัย.....	77
บรรณานุกรม	79
ประวัติผู้เขียน.....	83



สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ผลการศึกษาการระงับความปวดของ EMLA™ cream โดย Wahlgren CF และคณะ ⁽⁵⁾	22
ตาราง 2 ผลการศึกษาการระงับความปวดของ EMLA™ cream โดย Sakamoto M และคณะ ⁽²⁸⁾	24
ตาราง 3 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย	40
ตาราง 4 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่ทำ อาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร	42
ตาราง 5 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 10% Lidocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่อาสาสมัคร สามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร	43
ตาราง 6 ผลต่างของค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทน เจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	45
ตาราง 7 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที	47
ตาราง 8 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทา 10% Lidocaine cream ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90 และ 150 นาที	48
ตาราง 9 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชาที่ ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	49
ตาราง 10 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที	51
ตาราง 11 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชา 10% Lidocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที	54

ตาราง 12 ค่าเฉลี่ยของความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้หลังจากเช็ดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที.....	57
ตาราง 13 ผลข้างเคียงจากยาชาที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	61
ตาราง 14 ผลข้างเคียงจากการแทงเข็ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	63
ตาราง 15 เปรียบเทียบงานวิจัยนี้กับงานวิจัยก่อนหน้า	75



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 โครงสร้างโมเลกุลของยาชาเฉพาะที่	11
ภาพประกอบ 2 มาตรวัด Visual Analog Scale (VAS)	20
ภาพประกอบ 3 มาตรวัด Numeric Rating Scale (NRS)	20
ภาพประกอบ 4 มาตรวัด Verbal Rating Scale (VRS)	21
ภาพประกอบ 5 มาตรวัด Faces Pain Rating Scales (FPRS).....	21
ภาพประกอบ 6 ผลการศึกษาการระงับความปวดของ 5% Lidocaine/Prilocaine cream Sakamoto M และคณะ (²⁸)	24
ภาพประกอบ 7 เครื่องวัดระดับความลึกดิจิทัล (Digital depth micrometer, Tonan Asia Autotech Co., Ltd.)	29
ภาพประกอบ 8 ตารางที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาบนแขนซ้าย	30
ภาพประกอบ 9 ตารางพลาสติกที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาบนแขน	30
ภาพประกอบ 10 ตัวอย่างการสุ่มเลือกช่วงเวลาที่ใช้ในการทดสอบบนแขน.....	31
ภาพประกอบ 11 ขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร	41
ภาพประกอบ 12 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัคร สามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	46
ภาพประกอบ 13 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชาที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream	50
ภาพประกอบ 14 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัคร สามารถทนเจ็บได้ โดยเปรียบเทียบหลังจากเขี่ยยาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออก ทันที, 30, 60 และ 90 นาที.....	53

- ภาพประกอบ 15 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ โดยเปรียบเทียบหลังจากเช็ดยาชา 10% lidocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที..... 56
- ภาพประกอบ 16 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้หลังจากเช็ดยาชา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream นาน (A) 45, (B) 60, (C) 90, (D) 120 และ 150 นาที..... 59
- ภาพประกอบ 17 ตัวอย่างการเกิดผื่นแดง (skin erythema) หลังจากเช็ดยาชา..... 63



บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

ในปัจจุบันแพทย์ผิวหนังเราได้ดูแลรักษาผู้ป่วย ทั้งในเรื่องของโรคทางผิวหนัง และเรื่องของผิวพรรณความงาม นอกจากการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยแล้ว การทำหัตถการบางอย่างก็มีความสำคัญเพื่อประกอบในการวินิจฉัยโรคทางผิวหนัง เช่น การเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา เป็นต้น นอกจากการรักษาผู้ป่วยด้วยการกินและการทายาแล้ว การรักษาโรคทางผิวหนังยังรวมไปถึงการทำหัตถการต่างๆ ด้วย เช่น การฉีดยาต้านการอักเสบกลุ่มสเตียรอยด์เข้าไปในรอยโรค การฉีดโบทูลินัมท็อกซิน (Botulinum toxin) การฉีดสารเติมเต็ม (fillers) การเลเซอร์เพื่อตัดตึงเนื้อหรือไฟ การเลเซอร์เพื่อรักษากลุ่มโรคที่มีความผิดปกติทางเม็ดสี การรักษาเกี่ยวกับการยกกระชับผิวหนัง เช่น High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) เป็นต้น โดยที่หัตถการเหล่านี้อาจทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บปวดได้ ⁽¹⁾ และความเจ็บปวดเป็นอีกหนึ่งปัญหาสำคัญสำหรับแพทย์ ความเจ็บปวดอาจส่งผลให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายระหว่างรับการรักษา ส่งผลให้แพทย์ทำหัตถการได้อย่างไม่สะดวกและราบรื่น และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยอาจเกิดความรู้สึกไม่อยากทำหัตถการหรือไม่อยากมารักษาอีก จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมียาช่วยบรรเทาอาการเจ็บปวดของคนไข้ระหว่างการทำหัตถการได้ ^(2,3)

ยาชาที่ใช้เป็นยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่ มีวิธีการบริหารยาตั้งแต่การฉีดยาชา การพ่นยาชา หรือการทายาชาในบริเวณที่ไม่ต้องการให้เกิดความรู้สึก โดยยาชาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นปลายประสาท หรือกีดขวางการส่งสัญญาณไปยังระบบประสาทส่วนปลายที่จะทำให้เกิดความรู้สึกได้ เพื่อให้ผู้ป่วยไม่มีความรู้สึกในบริเวณดังกล่าว และไม่รู้สึกเจ็บปวดในขณะทำการรักษา หรืออาจใช้เพื่อรักษาบรรเทาความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น

ยาชาชนิดทาเป็นหนึ่งในวิธีระงับความเจ็บปวดที่แพทย์และผู้ป่วยเลือกใช้ เนื่องจากมีประสิทธิภาพเพียงพอต่อหัตถการทางผิวหนัง มีความสะดวก ง่ายต่อการใช้งาน และผู้ป่วยจะไม่ต้องรู้สึกเจ็บปวดจากเข็มที่ใช้ฉีดยาชา โดยยาชาชนิดทาก็มีหลายแบบให้เลือกใช้ แต่ยาชาชนิดทาที่เป็นที่ยอมรับ และได้รับความนิยมในการเลือกใช้ตามโรงพยาบาล หรือตามคลินิกผิวหนังในหลาย ๆ ที่ คือ Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine (5% EMLA™ cream) ⁽⁴⁾ ซึ่งเป็นยาชารูปแบบครีมทาที่ถูกระงับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration) ตั้งแต่วันที่ 1992 และ

ผ่านการตรวจสอบการอนุญาตโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แห่งประเทศไทย โดยที่ 5% EMLA™ cream เป็นยาที่มีส่วนผสมจากยาชา 2 ชนิด ได้แก่ 2.5% Lidocaine และ 2.5% Prilocaine โดยการทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ผิวหนัง 60 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงลึกถึง 3 มิลลิเมตร ⁽⁵⁾ จะสามารถช่วยบรรเทาความเจ็บปวดในการแทงเข็มและการผ่าตัดที่ผิวหนังชั้นตื้นได้ ⁽⁴⁾ และหากเพิ่มเวลาในการทาเป็น 120 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงลึกถึง 5 มิลลิเมตร ⁽⁵⁾ จะสามารถบรรเทาความเจ็บปวดสำหรับการตัดผิวหนังเพื่อใช้ในการปลูกถ่ายผิวหนังได้ ⁽⁶⁾

เนื่องจากการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream จำเป็นต้องใช้เวลาในการทาที่นาน เพื่อให้เกิดอาการชาและเพื่อลดความเจ็บปวดในการทำหัตถการ ซึ่งในทางปฏิบัติส่วนใหญ่ ในการทำหัตถการทางผิวหนังเวลาที่แนะนำในการทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ไว้ก่อนทำหัตถการ คือ 60 นาที ⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นเวลาที่อาจทำให้ผู้ป่วยและแพทย์ต้องเสียเวลา เสียโอกาสในการทำกิจกรรมอื่นๆ และในทางปฏิบัติอาจมีกรณีเร่งด่วนที่ไม่สามารถรอยาชาได้นานถึง 60 นาที ทำให้ได้ประสิทธิภาพของยาชาชนิดที่ไม่เต็มที่ อีกทั้งใน 5% Lidocaine/Prilocaine cream มี prilocaine เป็นส่วนผสม ซึ่งเป็นตัวยาที่อาจทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้ หากใช้กับผู้ป่วยที่เป็นทารกอายุน้อยกว่า 12 เดือน ⁽⁸⁾, ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) หรือผู้ป่วยที่กำลังอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาบางชนิด เช่น sulfonamides, dapsone, acetaminophen, nitrates, nitrites, phenobarbital เป็นต้น ⁽⁹⁾

ในปัจจุบันมีการพัฒนาสูตรการใช้ยาชาแบบทาในรูปแบบ 4 - 10% Lidocaine cream เพื่อลดการใช้ Prilocaine ที่อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ภาวะ methemoglobinemia เป็นต้น ตัวอย่างเช่น 4-5% Liposomal Lidocaine cream (ELA-Max™ cream) ซึ่งถูกยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration) แล้วเช่นกัน โดยมีระยะเวลาที่แนะนำในการทาทั้งชนิด 4% Liposomal Lidocaine cream เท่ากับ 60 นาที และหากเป็นชนิด 5% Liposomal Lidocaine cream จะใช้เวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า (rapid onset) โดยมีเวลาที่แนะนำในการทาเท่ากับ 30 นาที ซึ่งเป็นเวลาที่ใช้น้อยกว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream ⁽¹⁰⁾ และมีประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดที่ใกล้เคียงกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ^(11, 12) โดย Lidocaine เป็นยาที่มีการนำมาใช้เป็นระยะเวลานาน ซึ่งมีความเสี่ยงในการก่อให้เกิดอาการแพ้ น้อย ไม่ค่อยพบผื่นแพ้สัมผัสหลังการใช้ยา อาจพบผลข้างเคียงแบบไม่รุนแรงจากการทาได้ เช่น มีอาการแดงที่ผิวหนัง (skin erythema) ⁽⁷⁾ มีภาวะผิวซีด (blanching) ⁽⁸⁾ และยังไม่มียาของของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นข้อจำกัดและผลข้างเคียงในด้านนี้ จึงสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาชาแบบทาที่มีความเข้มข้นมากขึ้นและไม่มีส่วนประกอบที่เป็น prilocaine โดยจะศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ 10% Lidocaine cream มาเทียบกับการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทั้งระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาที่ทำให้ชาต่อเนื่อง เพื่อเป็นองค์ความรู้ที่สามารถนำไปใช้ปฏิบัติ แนะนำผู้ป่วย และเป็นทางเลือกใหม่ในการนำมาประยุกต์ใช้กับการรักษาของแพทย์ผิวหนัง จึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยในครั้งนี้

คำถามของงานวิจัย

คำถามหลัก (primary question)

การใช้ยาทา 10% Lidocaine cream จะทำให้เกิดอาการชาที่ผิวหนังได้เร็วกว่า การใช้ยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine หรือไม่

คำถามรอง (secondary question)

1. การใช้ยาทา 10% Lidocaine cream จะทำให้เกิดอาการชาที่ผิวหนังได้ลึกกว่า การใช้ยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine หรือไม่
2. การใช้ยาทา 10% Lidocaine cream จะทำให้เกิดอาการชาของผิวหนังได้นานกว่าการใช้ยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ทำให้เกิดอาการชา (onset of anesthesia) ของผิวหนัง ระหว่างการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับความลึกของอาการชาที่ผิวหนัง (depth of anesthesia) ระหว่างการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาในการชา (duration of anesthesia) ที่ผิวหนังหลังจากใช้ยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก

การใช้ 10% Lidocaine cream จะใช้เวลาในการทำให้เกิดอาการชาที่ของผิวหนังได้เร็วกว่าการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

สมมติฐานรอง

1. การใช้ 10% Lidocaine cream จะทำให้เกิดอาการชาของผิวหนัง ได้ลึกมากกว่าการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream
2. การใช้ 10% Lidocaine cream จะทำให้เกิดอาการชาของผิวหนัง ได้นานกว่าการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream
3. สามารถใช้ 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ได้อย่างปลอดภัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพในการทำให้เกิดการชาที่ผิวหนังจากการใช้ 10% Lidocaine cream
2. เพื่อให้ได้ข้อมูลของยาชาทั้งสองชนิด เพื่อนำไปต่อยอดในการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในอนาคต
3. ได้ข้อมูลเพื่อนำไปประยุกต์ใช้กับการรักษาโรค และให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

ขอบเขตของงานวิจัย

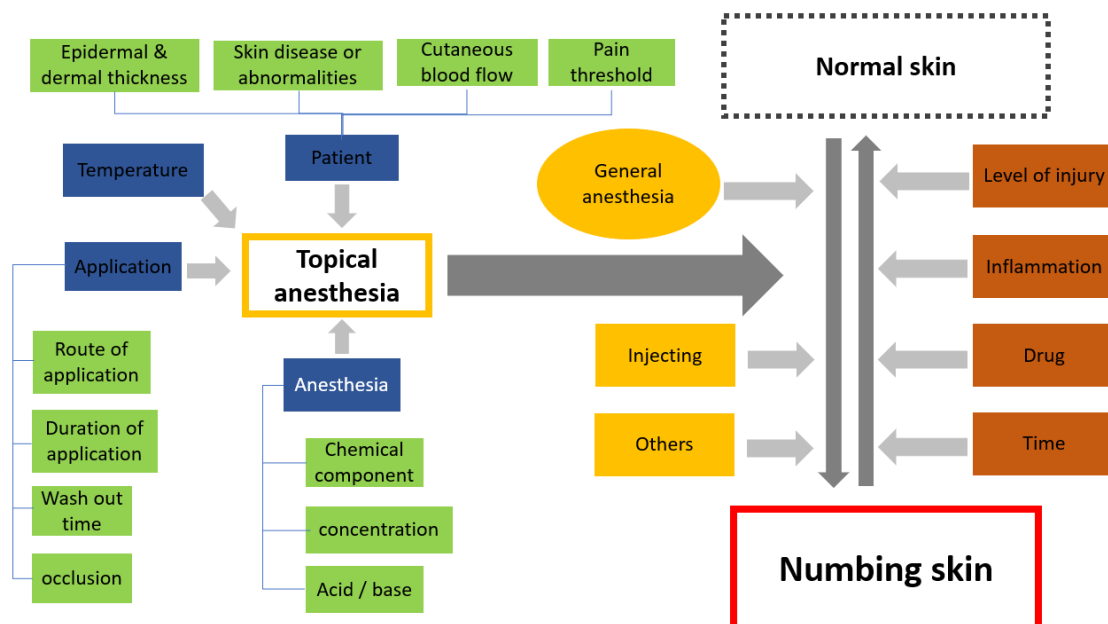
งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาชาแบบทาระหว่าง 10% Lidocaine cream เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในการระบับความเจ็บปวดระหว่างการแทงเข็มฉีดยาเบอร์ 22 ลงไปในผิวหนัง โดยทำการทดสอบในอาสาสมัครจำนวน 40 คน อายุระหว่าง 18 – 50 ปี เปรียบเทียบโดยการทายาชาทั้งสองชนิดที่บริเวณท้องแขนของอาสาสมัคร โดยที่ยาชาแต่ละชนิดจะถูกสุ่มเลือกทาบนแขนแต่ละข้างของอาสาสมัครคนเดียวกัน ซึ่งแขนแต่ละข้างที่ใช้ในทดสอบจะถูกแปะด้วยแผ่นพลาสติกใสที่ถูกแบ่งเป็นช่องเล็กๆ สำหรับเป็นพื้นที่ที่ใช้ทายาชา ตามระยะเวลาในการทาที่แตกต่างกัน ได้แก่ 15, 30, 45, 60, 90, 120, และ 150 นาที แล้วใช้เข็มประกอบเข้ากับเครื่องมือวัดความลึกระบบดิจิทัล เพื่อหมุนเข็มลงไปในผิวหนัง จากนั้นบริเวณผิวหนังออกสุ่มนับเป็นความลึกเริ่มต้นเท่ากับ 0 มิลลิเมตร จากนั้นหมุนเข็มลงไปในผิวหนังอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งอาสาสมัครรู้สึกเจ็บแสบ จะต้องหยุดหมุนเข็มอยู่ที่ระดับความลึก

นั้นๆ ทันทที และกำหนดให้เป็นความลึกของผิวหนังที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากนั้น จะทำการทดสอบต่อเพื่อดูระยะเวลาการชาหลังจากฉีดยาชาออกแล้วในบริเวณที่ทายาชา นาน 45, 60, 90, 120, และ 150 นาทีต่อ โดยทำการทดสอบเช่นเดิมทดสอบหลังจากที่ฉีดยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที เพื่อทดสอบระยะเวลาการชาของผิวหนังบริเวณนั้น การศึกษานี้จะใช้เวลาในการทดสอบรวม 1 วัน และมีการติดตามผลข้างเคียงจากการทายาชาและจากการแทงเข็มฉีดยา 3 ครั้ง คือหลังการทดสอบเสร็จทันที, หลังการทดสอบ 3 วัน และ หลังการทดสอบ 1 สัปดาห์

การวัดประสิทธิภาพของการใช้ 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในการระงับความเจ็บปวด จะใช้การประเมินโดยอาสาสมัครด้วยการวัดระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัครหลังจากทดสอบด้วยเข็ม โดยให้อาสาสมัครระบุระดับความเจ็บปวดออกมาเป็น Verbal pain scale (VPS) และก่อนที่จะเริ่มทดสอบจะมีการอธิบายอาสาสมัครให้เข้าใจเรื่องการให้คะแนนความเจ็บปวดก่อน โดยที่คะแนนเท่ากับ 0 หมายถึง ไม่มีความรู้สึกเลย (no sensation), 1 หมายถึง มีความรู้สึกแต่ไม่เจ็บ (dull sensation ; sensory threshold) และ 2 หมายถึง รู้สึกเจ็บปวด (sharp pain sensation ; the pain threshold) หากอาสาสมัครให้คะแนนความเจ็บปวดเป็น 0 หรือ 1 จะดำเนินการทดสอบต่อด้วยการแทงเข็มที่ระดับความลึกมากขึ้น แต่ถ้าหากอาสาสมัครให้คะแนนความเจ็บปวดเป็น 2 จะต้องหยุดการแทงเข็มอยู่ที่ระดับความลึกนั้น ๆ

ระหว่างการทดสอบและหลังการทดสอบจะมีการสังเกตและบันทึกผลข้างเคียงต่างที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัคร ได้แก่ ผื่น แสบ คัน ผิวหนังแดง ผิวหนังช้ำ รอยไหม้ และรอยขีด โดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง

กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสาร รวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำมาเสนอตามหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ความเจ็บปวดทางผิวหนัง
2. ยาชาเฉพาะที่ (topical anesthetics)
3. Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine (5% EMLA™ cream)
4. 10% Lidocaine cream
5. ผลข้างเคียงจากการทายาชา
6. การวัดและการประเมินความเจ็บปวด

ความเจ็บปวดทางผิวหนัง

ความเจ็บปวด

ความเจ็บปวดเป็นความรู้สึกหรือประสบการณ์ที่บ่งบอกถึงความผิดปกติในร่างกาย หรือเป็นการแสดงออกถึงการที่ร่างกายกำลังได้รับบาดเจ็บ เป็นความรู้สึกที่มีความแตกต่างกันใน แต่ละบุคคล บุคคลที่ประสบเท่านั้นที่จะรับรู้ได้ถึงความเจ็บปวดที่กำลังเผชิญอยู่

ความเจ็บปวดสามารถแบ่งได้หลายประเภท หากแบ่งตามระยะเวลาในการเกิด ความเจ็บปวด จะแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. ความเจ็บปวดเฉียบพลัน (acute pain)

เป็นความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นตั้งแต่ร่างกายได้รับอันตราย มักเกิดขึ้นทันทีทันใด และจะทุเลาภายหลังได้รับการรักษาหรือหายเอง โดยมีระยะเวลาของความเจ็บปวดน้อยกว่า 6 เดือน

2. ความเจ็บปวดเรื้อรัง (chronic pain)

เป็นความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง และคงอยู่ตลอดเวลา ไม่สามารถ คาดการณ์ได้ว่าจะสิ้นสุดเมื่อใด โดยมีระยะเวลาความเจ็บปวดตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป มักจะเป็น อาการปวดบริเวณกว้าง บอกตำแหน่งที่ปวดได้ไม่ชัดเจน เช่น การปวดศีรษะแบบไมเกรน การเจ็บปวดจากโรคมะเร็ง การเจ็บปวดจากแผลไฟไหม้ เป็นต้น

หรือหากแบ่งตามตำแหน่งพยาธิสรีรวิทยา จะแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

3. ความเจ็บปวดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (nociceptive pain)

เป็นความเจ็บปวดที่เป็นผลจากการที่ตัวรับความปวด (nociceptors) ถูกกระตุ้น อาจเกิดขึ้นที่บริเวณผิวหนัง (cutaneous pain or somatic pain) เกิดในเนื้อเยื่อส่วนลึก (deep somatic pain) หรือเกิดจากอวัยวะภายใน (visceral pain) เป็นต้น

4. ความเจ็บปวดที่มีผลจากการบาดเจ็บหรือการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาท (neuropathic pain)

ซึ่งเกิดได้ทั้งจากระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) และส่วนกลาง (central nervous system) โดยจะมีอาการของความเจ็บปวดเป็นปวดแสบ ร้อน ปวดเหมือนโดนเข็มทิ่มตำ เป็นต้น

ความเจ็บปวดทางผิวหนัง

ความเจ็บปวดบริเวณผิวหนัง (cutaneous pain or somatic pain) เป็นหนึ่งในความเจ็บปวดที่มีสาเหตุจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (nociceptive pain) โดยเกิดจากการกระตุ้นที่อวัยวะพื้นผิว ได้แก่ บริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง ลักษณะความเจ็บปวดมักจะรู้สึกปวดเหมือนโดนเข็มแทง หรือรู้สึกแหลมคม สามารถบอกบริเวณที่เจ็บปวดได้ชัดเจน และมีระยะของความเจ็บปวดที่ค่อนข้างสั้น เพราะว่าบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังจะมีปลายประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวดกระจายอยู่ทั่ว ๆ จึงมีความไวต่อความรู้สึกปวดสูง และยังไวต่อการกระตุ้นจากแรงกล ความร้อน ความเย็น ไฟฟ้า และสารเคมีอีกด้วย ตัวอย่างเช่น ความเจ็บปวดจากการถูกมีดบาด เข็มแทง และไฟลวก เป็นต้น

ยาชาเฉพาะที่ (Local anesthetics)

ยาชาเฉพาะที่ (Local anesthetics) คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นปลายประสาท โดยกีดขวางการนำส่งสัญญาณไปยังระบบประสาทส่วนปลายที่ทำให้เกิดความรู้สึก โดยการออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของช่องทางการไหลโซเดียม (voltage-gated sodium channel) ทำให้ประจุโซเดียมไม่สามารถไหลผ่านเข้าไปในผนังของเซลล์ประสาท จึงไม่เกิดความเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า (depolarization) และเส้นประสาทไม่สามารถส่งสัญญาณความรู้สึกได้ จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการชาและไม่เกิดความรู้สึกเจ็บปวด

ยาชาออกฤทธิ์ระงับความรู้สึกของเส้นประสาทแต่ละชนิดแตกต่างกัน โดยเส้นประสาทชนิดซี (smaller unmyelinated C-type nerve fibers) ซึ่งทำหน้าที่รับความเจ็บปวดจะถูกสกัดกั้นเสียก่อน หลังจากนั้นจะตามมาด้วยเส้นประสาทช่วงกลาง (intermediate fibers) ซึ่งนำความรู้สึก

ร้อนและเย็น และตามมาด้วยเส้นประสาทชนิดเอ (myelinated A-type fibers) ที่รับรู้แรงกด (pressure) และเส้นประสาทมอเตอร์ (motor fibers) ซึ่งเป็นเส้นประสาทสุดท้ายที่จะเสีย⁽¹³⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชาเฉพาะที่

1. น้ำหนักโมเลกุลของยาชา (molecular weight)

ยาชาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กจะสามารถซึมผ่าน และกระจายได้เร็วกว่ายาชาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่

2. การละลายในไขมัน (lipid solubility)

เนื่องจากเยื่อหุ้มประสาทจะมีส่วนประกอบที่เป็นไขมัน ดังนั้นยาชาที่สามารถละลายได้ดีในไขมันจะมีการออกฤทธิ์ที่แรง (potency) มากกว่ายาชาที่ละลายในไขมันได้น้อย

3. การจับกับโปรตีน (protein binding)

ยาชาที่สามารถจับตัวกับโปรตีนได้ดีจะทำให้ยาคานั้นมีระยะเวลา (duration) ในการอยู่ร่างกายและออกฤทธิ์ได้นานมากขึ้น

4. ความสามารถในการแตกตัวของยาชา (ionization)

จะขึ้นกับค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของเนื้อเยื่อ และค่าคงที่ในการแตกตัว (pKa) ของยาชาแต่ละชนิด

5. คุณสมบัติการขยายหลอดเลือด

ยาชาเฉพาะที่เกือบทุกชนิดจะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilatation) ดังนั้นการผสมยา epinephrine ที่มีฤทธิ์ในการตีบหลอดเลือด (vasoconstriction) เข้าไปในยาชาจะช่วยเพิ่มฤทธิ์ขัดขวางการนำส่งพลังประสาท เป็นการช่วยเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาชา

6. การกระจายในเนื้อเยื่อ

ยาชาเฉพาะที่ซึ่งมีคุณสมบัติกระจายในเนื้อเยื่อได้ดี จะมีการออกฤทธิ์ของยาชาได้เร็ว

7. ปริมาตรและความเข้มข้นของยาชาเฉพาะที่

ยาชาเฉพาะที่ซึ่งมีความเข้มข้นสูงกว่าและให้ปริมาณมากกว่า จะออกฤทธิ์ได้เร็วและนานกว่า

8. ตำแหน่งที่บริหารยาชาเฉพาะที่

8.1 การฉีดยาชาเฉพาะที่ (local infiltration)

หัตถการส่วนใหญ่ทางผิวหนังใช้เพียงการฉีดยาชาเฉพาะที่ก็เพียงพอในการทำหัตถการ ใช้สำหรับระงับการปวดในพื้นที่เล็ก ๆ โดยการฉีดเข้าผิวหนังชั้นไขมัน (subcutaneous

tissue) จะเจ็บน้อยกว่ากว่าการฉีดเข้าผิวหนังชั้นตื้น (intradermal tissue) แต่ว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์จะช้ากว่า

8.2 การทายาชาที่ผิวหนัง (topical anesthetics)

ออกฤทธิ์ได้ช้ากว่าการฉีดยาชาเฉพาะที่ (local infiltration) แต่ค่อนข้างสะดวกต่อการใช้งาน และมีประสิทธิภาพเพียงพอในการระงับอาการปวดสำหรับหัตถการส่วนใหญ่ทางผิวหนัง โดยที่ 5% EMLA™ cream เป็นยารูปแบบทาที่มีใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน นอกจากนั้นการทายาชาแล้วมีการปิดทับ (occlusion) จะทำให้ยาซาดูดซึมได้ดียิ่งขึ้น

8.3 ยาชาสำหรับเยื่อ

เนื่องจากเยื่อไม่มีผิวหนังชั้น stratum corneum การดูดซึมของยาซาจึงง่ายกว่าที่ผิวหนัง เช่น ยาหยอดตา 0.5% Tetracaine 1-2 หยด ทำให้เกิดอาการชาได้ภายในไม่กี่วินาที หลังจากหยอดยา สำหรับเยื่อบุบริเวณอื่นก็จะมีการใช้ยาชาชนิดต่างๆ ดังนี้ 2-10% Cocaine solution สำหรับเยื่อบุในจมูก 2-4% Lidocaine ในรูปแบบเจลหรือ viscus สำหรับในช่องปาก

9. คุณสมบัติ

การเพิ่มคุณสมบัติยาชาเฉพาะที่จะช่วยลดค่า pKa ของยาลง ทำให้ยาซาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น

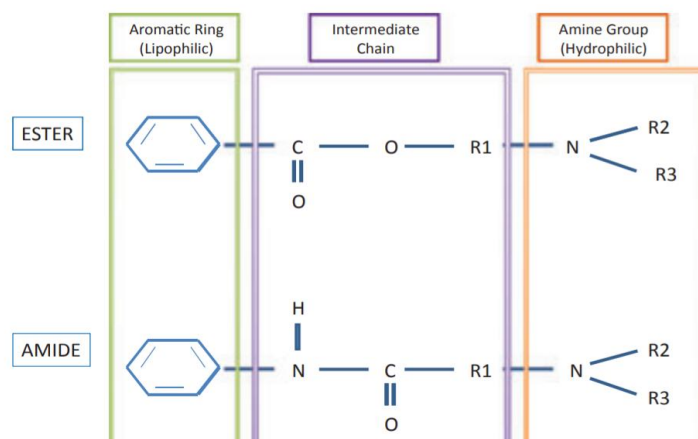
โครงสร้างยาชาเฉพาะที่

ยาชาเฉพาะที่โดยทั่วไปจะประกอบด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 3 ส่วน ⁽¹⁴⁾ ได้แก่

1. วงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) คือ ส่วนที่ชอบไขมัน (lipophilic portion) และเป็นองค์ประกอบที่ใหญ่ที่สุดของโมเลกุลยาชา เป็นส่วนที่ช่วยให้การแพร่กระจายของยาซาผ่านเยื่อหุ้มประสาทที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบได้เป็นอย่างดี และเป็นส่วนที่กำหนดประสิทธิภาพของยาชา

2. กลุ่มเอมีน (amine group) คือ ส่วนที่ละลายน้ำได้ดี (hydrophilic portion) จะประกอบไปด้วยอนุพันธ์ของหมู่อะมิโน (amino derivative) ของเอทิลแอลกอฮอล์ (ethyl alcohol) หรือกรดอะซิติก (acetic acid)

3. ห่วงโซ่กลาง (Intermediate chain) เป็นส่วนที่เชื่อมระหว่าง aromatic ring และ amine group เข้าด้วยกัน และเป็นส่วนที่ใช้จำแนกกลุ่มของยาชาเฉพาะที่ออกเป็นกลุ่มเอสเทอร์ (ester) หรือ กลุ่มเอไมด์ (amide)



ภาพประกอบ 1 โครงสร้างโมเลกุลของยาชาเฉพาะที่

ประเภทยาชาเฉพาะที่

หากจำแนกยาชาออกตามสูตรโครงสร้างทางเคมี จะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามลักษณะโครงสร้างของ Intermediate chain ได้แก่

1. กลุ่มเอไมด์ (amides) เช่น lidocaine, prilocaine, bupivacaine, mepivacaine, etidocaine หรือ articaine เป็นกลุ่มยาชาที่เป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากพบว่าไม่ค่อยทำให้เกิดการแพ้ โดยยากกลุ่ม amides ส่วนใหญ่จะถูกทำลายด้วยเอนไซม์ที่ตับ (hepatic microsomal cytochrome P450 enzymes) และถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับ เช่น โรคตับแข็ง โรคมะเร็งตับ และโรคไต จึงไม่ควรใช้ยาชาในกลุ่มนี้⁽¹⁵⁾ และยาบางชนิด ได้แก่ prilocaine เป็นตัวยาที่ทำให้เกิดผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) เป็นพวก orthotoluidine ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะ ของ methemoglobinemia ได้⁽¹⁶⁾

2. กลุ่มเอสเทอร์ (esters) เช่น cocaine, benzocaine, procaine, tetracaine, propoxycaine หรือ chlorprocaine โดยยากกลุ่มนี้จะถูกทำลาย (hydrolysis) ด้วยเอนไซม์ plasma pseudocholinesterase ที่อยู่ในกระแสเลือด โดยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ชนิดนี้ หรือได้รับยาอื่นที่จำเป็นต้องใช้เอนไซม์ดังกล่าวในการทำลายฤทธิ์ยา เช่น succinylcholine ก็จะทำให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานและเกิดภาวะเป็นพิษ (toxicity) ของยาชาได้ง่าย ผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) ของยากกลุ่มนี้จะได้เป็น para-aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ได้บ่อย จึงเป็นกลุ่มยาชาที่ไม่ค่อยนิยมใช้ในปัจจุบัน⁽¹⁷⁾

หากจำแนกยาชาเฉพาะที่ออกตามรูปแบบที่ใช้ จะแบ่งได้ ดังต่อไปนี้

1. ยาชาชนิดฉีด

ยาชาสำหรับฉีดมีด้วยกันหลายชนิด โดยความเข้มข้นและปริมาณที่เลือกใช้จะขึ้นอยู่กับพื้นที่ที่ต้องใช้ระดับความรู้สึก หากพื้นที่กว้าง ควรเลือกใช้ยาความเข้มข้นต่ำ เพื่อเพิ่มปริมาณยาชาที่ใช้ได้ เพื่อไม่ให้เกิดยาชาเกินขนาดและเกิดภาวะเป็นพิษได้

2. ยาชาชนิดพ่น

มักใช้กับผิวหนัง หรือบริเวณที่เป็นช่องแคบ ๆ เช่น เยื่อหูแก้วหู ตัวอย่างเช่น 20% Benzocaine spray

3. ยาชาชนิดหยอด

มักใช้กับเยื่อที่ไม่มีผิวหนังชั้น stratum corneum การดูดซึมของยาชาจึงง่ายกว่าผิวหนัง เช่น 0.5% Tetracaine สำหรับหยอดตา โดยหยดเพียง 1-2 หยดก็ทำให้เกิดอาการชาได้ภายในไม่กี่วินาที

4. ยาชาชนิดเจล

ใช้กับเยื่อที่ไม่มีผิวหนังชั้น stratum corneum เช่นเดียวกัน ตัวอย่างเช่น 2-4% Lidocaine gel สำหรับทาในช่องปากหรือทวารหนัก

5. ยาชาชนิดครีม

เป็นยาชาแบบทา โดยที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทางผิวหนัง คือ Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine หรือ 5% EMLA™ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการระงับอาการปวดต่อการทำหัตถการหลายชนิด ๆ ทางผิวหนัง เช่น การเลเซอร์ การฉีดสารเพื่อความงาม หรือการผ่าตัดที่ผิวหนังชั้นตื้น เป็นต้น เนื่องจากต้องอาศัยการดูดซึมทางผิวหนัง ยาชาชนิดนี้จะออกฤทธิ์ช้า ต้องอาศัยระยะเวลาที่สัมผัสผิวหนังอย่างน้อย 45-60 นาที สำหรับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

ในเรื่องของระยะเวลาของการออกฤทธิ์ (onset of action) การใช้ยาชาชนิดทานั้นมีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาที่เริ่มชาได้ ดังนี้

1. ยาชา

1.1 ชนิดของยาชา

1.2 ส่วนประกอบของยาชา

1.3 ความเข้มข้นของยาชา

1.4 ปริมาณที่ทา

1.5 การเสื่อมสภาพของยาชา

2. ผิวหนังบริเวณที่ทา

2.1 บริเวณของร่างกาย ในแต่ละส่วนจะมีความหนาของผิวหนังต่างกัน

2.2 โรคผิวหนังในบริเวณที่ทา เช่น เนื้องอกที่มีผิวหนังหนาจะดูดซึมยากกว่า

2.3 บริเวณของผิวหนังที่มีบาดแผลจะดูดซึมยาชาได้ง่ายขึ้น

2.4 บริเวณของผิวหนังที่มีการไหลเวียนของเลือด (cutaneous blood flow)

ดีกว่า จะทำให้ฤทธิ์ของยาลดลงเนื่องจากถูกชะล้าง (washout effect) ออกไป

3. ระยะเวลาและวิธีการทายา

3.1 ระยะเวลาที่ใช้ทายานาน ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาชา
ยิ่งมากขึ้น

3.2 ทายาพร้อมปิดทับ

3.3 มีการลอกผิวก่อนทายา

3.4 การทำความสะอาดผิวหนัง เช่น benzine เป็นต้น จะทำชะล้างไขมัน
(sebum) ออกไป

4. อุณหภูมิ

Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine (5% Lidocaine /Prilocaine)

Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine หรือในชื่อ
การค้าว่า 5% EMLA™ cream เป็นยารูปแบบทาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ประกอบไปด้วย
2.5% Lidocaine และ 2.5% Prilocaine เป็นยาชากลุ่มเอไมด์ (amide) และเป็นยาที่จัดอยู่
ใน pregnancy category B ⁽¹⁵⁾ โดยมีกลไกการทำงานคือ ไปยับยั้งการส่งผ่านที่ช่องของโซเดียม
(voltage-gated sodium channel) ทำให้การรับรู้ด้านความเจ็บปวดลดลง และเพียงพอสำหรับ
หัตถการส่วนใหญ่ทางผิวหนัง ผู้ป่วยจะไม่รู้สึกเจ็บปวดต่อการทำเลเซอร์ หรือการผ่าตัดในขั้นต้น ๆ

5% Lidocaine/Prilocaine cream เป็นยารูปแบบทาที่ถูกใช้มาเป็นเวลานาน โดยถูก
ยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug
administration) ตั้งแต่วันที่ 1992 และผ่านการตรวจสอบการอนุญาตโดยสำนักงานคณะกรรมการ
อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แห่งประเทศไทย

การทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นั้นเนื่องจากต้องดูดซึมผ่านชั้น Stratum
corneum และ Epidermis เพื่อไปออกฤทธิ์กับเส้นประสาทในชั้น Dermis ยิ่งระยะเวลาในการทาที่

นานร่วมกับการปิดทับ (occlusion) จะยิ่งทำให้การดูดซึมและประสิทธิภาพของยาชาดีขึ้น⁽¹⁸⁾ โดยหากทาที่ผิวหนัง 60 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงถึง 3 มิลลิเมตร⁽⁵⁾ ซึ่งจะสามารถช่วยบรรเทาความเจ็บปวดในการแทงเข็มและการผ่าตัดที่ผิวหนังชั้นตื้นได้⁽⁴⁾ และหากเพิ่มเวลาในการทาเป็น 120 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงถึง 5 มิลลิเมตร⁽⁵⁾ จะสามารถบรรเทาความเจ็บปวดสำหรับการตัดผิวหนังเพื่อใช้ในการปลูกถ่ายผิวหนังได้⁽⁶⁾ และหากทิ้งไว้นานขึ้นถึง 3 ชั่วโมงจะทำให้ชาถึงระดับหนังแท้ที่ความลึก 6 มิลลิเมตร⁽⁵⁾ เนื่องจากการสะสมของยาชาอยู่ในผิวหนังแท้ชั้นนอก (stratum corneum) จึงทำให้ฤทธิ์ของยาชาจะยังคงอยู่ระยะหนึ่งหลังจากที่เช็ดยาชาออกจากผิวหนังหมดแล้ว⁽¹⁹⁾

นอกจากระยะเวลาที่ใช้ในการทายาชาแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของ 5% Lidocaine/Prilocaine cream⁽²⁰⁾ ได้แก่

1. การไหลเวียนของเลือดที่ผิวหนัง (cutaneous blood flow)

โดยที่ถ้าการไหลเวียนของเลือดดี จะทำให้เกิดการชะล้าง (wash out) ประสิทธิภาพของยาชา ทำให้เกิดการชาได้ลดลง

2. ความหนาของชั้นผิวหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ (epidermal and dermal thickness)

โดยบริเวณที่หนามาก จะทำให้ระยะทางการแพร่กระจายยาไกลมากขึ้น ตัวอย่างเช่น บริเวณเปลือกตา หรือบริเวณที่เป็นเยื่อเมือก เป็นบริเวณที่ผิวหนังแท้ชั้นนอก (stratum corneum) บางหรือไม่มีเลย จะมีการดูดซับยาชาได้ดีกว่าบริเวณผิวหนังที่ฝ่ามือหรือฝ่าเท้าที่มีผิวหนังแท้ชั้นนอก (stratum corneum) ที่หนากว่า

3. ประวัติของโรคภูมิแพ้ทางผิวหนัง (atopic dermatitis)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ทางผิวหนัง (atopic dermatitis) ครีมหรือยาทาต่าง ๆ จะซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ค่อนข้างดี หากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ผิวหนังที่มีการอักเสบ จะมีระยะเวลาในการชาเร็วกว่าผิวหนังที่ปกติ ดังนั้น การทายาชาจึงต้องใช้เวลาในการทาที่สั้นกว่าคนปกติ

4. ระยะเวลาหลังจากเช็ดยาชาออกผิวหนัง

หลังจากเช็ดยาชาให้สะอาด ยาชาจะมีฤทธิ์อยู่ต่ออีก 60 ถึง 120 นาที โดยขณะที่ความลึกที่มากที่สุดของการชา จะเกิดที่เวลา 30 ถึง 60 นาที หลังจากเช็ด 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออกแล้ว

ผลข้างเคียงจากการทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

1. ผลข้างเคียงเฉพาะที่ (local adverse effect)

ยาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream เป็นยาชาที่ค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงได้บ่อย ๆ โดยหลังจากทายาชาลงบนผิวหนังจะมีการตอบสนองแบบ 2 ระยะ โดยระยะแรกจะมีการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ทำให้มีภาวะสีซีด (blanching) ตามมา ซึ่งภาวะนี้จะเกิดขึ้นมากที่สุดหลังจากทายาชานาน 90 นาที และหลังจากทายาชา 2 ถึง 3 ชั่วโมง จะเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดอาการแดงที่ผิวหนัง (skin erythema) ⁽¹⁹⁾ ซึ่งอาจจะทำให้เกิดความสับสนกับการเกิดผื่นแพ้ยาชาที่ผิวหนังที่พบไม่ค่อยบ่อย มักเกิดจากส่วนผสมที่เป็นยาชาชนิด prilocaine โดยผลข้างเคียงเฉพาะที่กล่าวไปข้างต้น มักจะเกิดเพียงแค่ 30-60 นาที แล้วจะค่อยๆหายไปเอง นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อยนัก เช่น ผิวหนังบวม (edema), มีการระคายเคือง (irritation), ภาวะแพ้สัมผัส (contact urticaria or allergic contact dermatitis) ⁽²¹⁻²³⁾ เป็นต้น

การทำ 5% EMLA™ cream ควรระมัดระวังในบริเวณรอบดวงตา เนื่องจากประกอบไปด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) อาจทำให้ดวงตาได้รับการบาดเจ็บจากความเป็นด่างได้ (alkaline chemical injury) ⁽²⁴⁾

2. ผลข้างเคียงทั่วร่างกาย (systemic adverse effect)

แม้ว่าการทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดความเป็นพิษต่อระบบของร่างกาย แต่การทำ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในปริมาณที่มากและนานเกินไปก็อาจทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับบริเวณผิวหนังที่ถูกทำลายหรือมีการอักเสบอยู่ และในส่วนขององค์ประกอบที่เป็นยาชาชนิด prilocaine สามารถก่อให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้ เนื่องจากความสามารถในการ ออกซิไดซ์ (oxidize) ธาตุเหล็ก (iron) ในเม็ดเลือดแดง จาก ferrous form ไปเป็น ferric state ทำให้ไม่สามารถขนส่งออกซิเจน (oxygen) ไปกับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ได้ ⁽⁹⁾ โดยเมื่อระดับของ methemoglobin อยู่ระหว่าง 15% ถึง 30% ผู้ป่วยจะมีอาการตัวเขียว (cyanosis) ⁽²⁵⁾ ระดับ methemoglobin อยู่ระหว่าง 30% ถึง 50% ผู้ป่วยจะมีอาการหายใจลำบาก (dyspnea) หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และถ้าระดับของ methemoglobin มากกว่า 50% อาจจะทำให้ผู้ป่วยจะหมดสติ (coma) ได้ ⁽²⁶⁾ ดังนั้น 5% Lidocaine/Prilocaine cream จึงไม่แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะ congenital or idiopathic methemoglobinemia ผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์จีซีพีดี (G6PD deficiency) ในเด็กทารกที่อายุน้อยกว่า 12 เดือน ⁽⁸⁾ หรือในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาบางชนิดที่อาจกระตุ้นให้

เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้ เช่น sulfonamides, phenazopyridine, dapsone, acetaminophen, nitrates, nitrites, and phenobarbital เป็นต้น ⁽⁹⁾ โดยที่ผ่านมายังไม่มีการรายงานอุบัติการณ์ (prevalence) ของการเกิดภาวะ methemoglobinemia จาก Prilocaine ที่ชัดเจน แต่จากงานวิจัยในปี 2014 พบว่ามีการรายงานจำนวนคนไข้ที่เกิดภาวะ methemoglobinemia จาก Prilocaine แล้วทั้งหมด 13 คน โดยที่มีคนไข้ 5 คนอยู่ในวัยทารกอายุ ตั้งแต่ 2 วัน ถึง 4 เดือน ⁽²⁷⁾

5% Lidocaine/Prilocaine cream จัดเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category B สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ แต่ควรระมัดระวังการใช้ในมารดาที่กำลังให้นมบุตร เนื่องจาก lidocaine ถูกขับออกทางน้ำนมแม่ได้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีความปลอดภัยในการใช้กับผิวหนังของทารกแรกเกิดที่สมบูรณ์ (full-term neonates) แต่ก็ต้องใช้อย่างระมัดระวังทั้งเรื่องขนาดยาและพื้นที่ของผิวหนังที่ถูกทายา ⁽⁹⁾ เช่น

- เด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน หรือน้ำหนักน้อยกว่า 5 กิโลกรัม ปริมาณ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 1 กรัม พื้นที่ผิวที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 10 ตารางเซนติเมตร และเวลาที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 1 ชั่วโมง
- เด็กอายุ 3-12 เดือน หรือน้ำหนักมากกว่า 5 กิโลกรัม ปริมาณ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 2 กรัม พื้นที่ผิวที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 20 ตารางเซนติเมตร และเวลาที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 4 ชั่วโมง
- เด็กอายุ 1-6 ปี หรือน้ำหนักมากกว่า 10 กิโลกรัม ปริมาณ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 10 กรัม พื้นที่ผิวที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 100 ตารางเซนติเมตร และเวลาที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 4 ชั่วโมง
- เด็กอายุ 7-12 ปี หรือน้ำหนักมากกว่า 20 กิโลกรัม ปริมาณ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 20 กรัม พื้นที่ผิวที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 200 ตารางเซนติเมตร และเวลาที่มากที่สุดที่ทำได้เท่ากับ 4 ชั่วโมง

10% Topical Lidocaine

ยาชาลิโดเคนชนิดทา (topical lidocaine) มักจะเป็นส่วนประกอบอยู่ในยาชาชนิดทา รูปแบบเดี่ยว หรือถูกผสมอยู่กับยาชาชนิดอื่น จัดเป็นยาชาในกลุ่มเอไมด์ (amides) โดย topical lidocaine ที่ถูกใช้อยู่ในปัจจุบันที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Topicalaine (ESBA Laboratories, Jupiter, FL) ประกอบไปด้วย 4% or 5% lidocaine gel ,

Lidoderm (Endo Pharmaceuticals, Chadds Ford, PA) ประกอบไปด้วย 5% lidocaine adhesive patch หรือ LMX (Ferndale Laboratories, Ferndale, MI) ประกอบไปด้วย 4% or 5% lidocaine liposomal delivery ซึ่งมีประสิทธิภาพในการชาคล้ายกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ^(9, 28) topical lidocaine จัดเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category B ⁽⁹⁾ และต้องระมัดระวังการใช้ในมารดาที่กำลังให้นมบุตรเช่นเดียวกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

10% Lidocaine เป็นสูตรความเข้มข้นของยาชาเฉพาะที่แบบหนึ่ง มีทั้งรูปแบบครีมทาและแบบสเปรย์ ในรูปแบบของสเปรย์ (10% Lidocaine spray) โดยจะใช้เป็นยาชาในการระงับความเจ็บปวดระหว่างการใส่สายอาหารทางจมูก (nasointestinal catheterization) ⁽²⁹⁾ หรือหลังการผ่าตัดต่อมทอนซิล (tonsillectomy) ⁽³⁰⁾ เป็นต้น

สำหรับแพทย์ผิวหนังจะใช้เป็นรูปแบบของการทา โดยในเวชปฏิบัติมีการนำมาใช้เป็นยาทาเพื่อลดความเจ็บปวดในการทำหัตถการทางผิวหนัง เลเซอร์ รวมถึงเจาะสักริ้ว ในประเทศไทยมียาครีม 10% Lidocaine ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในชื่อการค้า LD CREAM เลขที่ใบอนุญาต ผย1 กท 16/2526 ผลิตโดยบริษัท ที. แมน ฟาร์มา จำกัด โดยขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ ใช้เป็นยาชาเฉพาะที่สำหรับเลเซอร์, ศัลยกรรมความงาม และหัตถการบริเวณผิวหนัง โดยในเวชปฏิบัติพบว่ามีประสิทธิภาพดีในการลดความเจ็บปวดที่ผิวหนัง และผลข้างเคียงไม่แตกต่างจาก 5% Lidocaine/Prilocaine cream

ผลข้างเคียงจากการทายาชา Topical Lidocaine

1. ผลข้างเคียงเฉพาะที่ (local adverse effect)

Lidocaine เป็นยาชาที่จัดอยู่ในกลุ่มเอไมด์ (amide) ซึ่งมีความเสี่ยงในการก่อให้เกิดอาการแพ้ น้อยกว่ายาชาในกลุ่มเอสเทอร์ (ester) จึงไม่ค่อยพบผื่นแพ้สัมผัสหลังการใช้ยา แต่อาจจะพบว่ามีอาการแดงที่ผิวหนัง (skin erythema) ⁽³¹⁾ ภาวะซีด (blanching) เหมือน 5% Lidocaine/Prilocaine cream ได้เช่นกัน ⁽³²⁾ และต้องระมัดระวังการใช้บริเวณรอบดวงตา เนื่องจากอาจทำให้เกิดการระคายเคืองที่กระจกตาได้ (corneal irritation)

2. ผลข้างเคียงทั่วร่างกาย (systemic adverse effect)

การทา 10% Lidocaine gel ยังไม่มีรายงานของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง เมื่อเทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ซึ่งประกอบไปด้วย Prilocaine ที่เป็นสารที่อาจก่อให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้

3. ภาวะยาชาเกินขนาด (overdose)

เป็นผลมาจากการทายาในปริมาณที่มากเกินไป จึงทำให้มีการดูดซึมยาชาเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นจึงควรเลือกขนาดยาอย่างปลอดภัยเพื่อไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าว โดยยาชา lidocaine ควรฉีดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หากเป็นรูปแบบผสมยา epinephrine ควรฉีดไม่เกิน 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือสำหรับการฉีดแบบ tumescent ไม่ควรเกิน 35-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แต่สำหรับ 10% Lidocaine gel/cream ยังไม่พบว่ามีการรายงานถึงปริมาณที่ทาแล้วอาจเกิดภาวะยาเกินขนาด

อาการภาวะยาชาเกินขนาดนี้อาจเกิดหลังจากทายาได้เป็นชั่วโมง โดยอาการจะสัมพันธ์กับระดับของยาชาในเลือด จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) และระบบไหลเวียนเลือด (cardiovascular system; CVS) อาการทางระบบประสาทมักเกิดก่อนอาการทางระบบไหลเวียนเลือด ได้แก่ อาการชารอบปาก (circumoral numbness) ชาปลายมือปลายเท้า เวียนศีรษะ ได้ยินเสียงในหู (tinnitus) การมองเห็นมัว พูดไม่เป็นคำ กล้ามเนื้อกระตุก กระสับกระส่าย สับสนวุ่นวาย ชักและหมดสติ อาการทางระบบไหลเวียนเลือดจะเกิดขึ้นเมื่อมีระดับยาชาในเลือดสูงขึ้น ได้แก่ ความดันตก หัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจหยุดเต้น⁽³³⁾

การวัดและการประเมินความเจ็บปวด

เนื่องจากความเจ็บปวดเป็นประสบการณ์ส่วนบุคคลที่มีความซับซ้อน (complex private experience) และได้รับอิทธิพลทั้งจากปัจจัยภายในและภายนอกร่างกาย (intrinsic and extrinsic factors) จึงทำให้การประเมินความเจ็บปวดมีความยุ่งยาก และไม่สามารถวัดด้วยอุปกรณ์หรือเครื่องมือวัด (objective measurement) ได้ จะมีแต่วิธีการวัดตามความรู้สึกส่วนบุคคล (Subjective measurement) ในการวัดเท่านั้น⁽³⁴⁾

ข้อมูลที่ใช้ในการประเมินความเจ็บปวดจะประกอบไปด้วย

1. ลักษณะของความเจ็บปวด
2. ตำแหน่งที่มีความเจ็บปวด
3. ความรุนแรงของความเจ็บปวด
4. ผลกระทบจากความเจ็บปวดที่ได้รับ

โดยการประเมินตามความรู้สึกส่วนบุคคล (Subjective measurement) ลักษณะนี้จะไม่ค่อยเหมาะสมกับคนที่มีปัญหาเรื่อง ความบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment) เช่น ภาวะ

สมองเสื่อม (dementia), มีความบกพร่องทางสติปัญญา (intellectual disability) หรือมีอาการผิดปกติทางจิต (severe psychiatric or psychological problems) เป็นต้น

ประเภทของการวัดระดับความเจ็บปวด

แบ่งการวัดระดับความเจ็บปวด ได้เป็น 2 แบบหลัก ๆ ได้แก่

1. Unidimensional measures
2. Multidimensional measures

Unidimensional measures

เป็นการวัดระดับความเจ็บปวดแบบมิติเดียว ที่นิยมใช้กันบ่อย ๆ ได้แก่

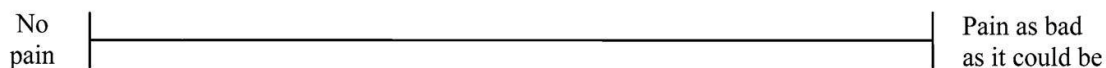
1. Visual Analog Scale (VAS)
2. Numeric Rating Scale (NRS)
3. Verbal Rating/Descriptor Scale (VRS/VDS)
4. Faces Pain Rating Scale (FPRS)

Visual Analog Scale (VAS) ⁽³⁵⁻³⁷⁾

มาตรวัด Visual Analog Scale หรือ VAS เป็นมาตรวัดที่ใช้บ่อยที่สุดในการประเมินความเจ็บปวด เป็นมาตรวัดแบบต่อเนื่อง (continuous scale) โดยมีทั้งแบบมาตรวัดตามแนวขวาง (horizontal) และแบบตามแนวตั้ง (vertical) เหมาะสำหรับคนที่มีกระบวนการการทำงานของสมอง (cognitive function) อยู่ในระดับพอใช้ถึงดีที่สามารถจะสื่อสารและเข้าใจรูปภาพอย่างง่ายได้

แบบที่นิยมใช้จะประกอบด้วยเส้นตรงยาว 10 เซนติเมตร ฝั่งทางด้านซ้ายสุดของมาตรวัดจะถูกระบุว่า “ไม่ปวด” และทางด้านขวาสุดจะถูกระบุว่า “ปวดจนทนไม่ได้” โดยไม่มีตัวเลขให้เห็น ผู้ป่วยจะต้องกากบาทไปบนเส้นตามระดับที่มีเจ็บปวด และผู้ประเมินจะวัดคะแนนความเจ็บปวดจากสเกลตัวเลขที่อยู่ด้านหลัง ซึ่งจะแบ่งเป็น 10 ช่อง ช่องละ 1 เซนติเมตร โดยค่าที่วัดได้จะเป็นตัวเลขแสดงความรุนแรงของความเจ็บปวดซึ่งสามารถนำไปใช้ในการคำนวณทางสถิติได้

มาตรวัด VAS เป็นวิธีการวัดความเจ็บปวดที่มีความแม่นยำ (validity), มีความน่าเชื่อถือ (reliability), มีความไว (sensitivity) และทำซ้ำได้ (reproducibility) จึงเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในการวัดความเจ็บปวด เช่น การประเมินความปวดก่อนและหลังการให้ยาแก้ปวด ประเมินความปวดในการทำหัตถการ เป็นต้น นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่สามารถทำได้ง่ายและรวดเร็ว จึงมีการนำไปใช้กับเด็กและผู้สูงอายุ



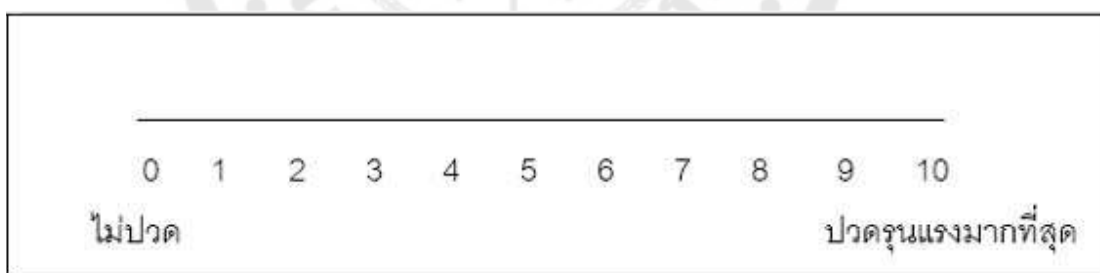
ภาพประกอบ 2 มาตรวัด Visual Analog Scale (VAS)

Numeric Rating Scale (NRS) ⁽³⁸⁾

เป็นการประเมินโดยใช้ตัวเลขมาช่วยในการประเมินระดับความรุนแรงของอาการปวด เช่น การใช้ตัวเลข 0 ถึง 10 มาช่วยการประเมิน โดยต้องทำความเข้าใจผู้ป่วยก่อนการประเมิน ตัวอย่างเช่น

- 0 หมายถึง ไม่มีอาการปวด
- 1-3 หมายถึง มีอาการปวดเล็กน้อยพอทนได้
- 4-6 หมายถึง มีอาการปวดพอสมควร
- 7-9 หมายถึง มีอาการปวดปานกลาง
- 10 หมายถึง ปวดมากที่สุด

การประเมินนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่สามารถสื่อสาร เข้าใจภาษา รวมถึง ต้องมีความเข้าใจพื้นฐานด้านตัวเลขอยู่บ้าง หรือมีความจำบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางเท่านั้น



ภาพประกอบ 3 มาตรวัด Numeric Rating Scale (NRS)

Verbal Rating/Descriptor Scale (VRS/VDS) ⁽³⁸⁾

เป็นการประเมินโดยให้ผู้ป่วยบอกว่ามีอาการปวดหรือไม่ ผู้ป่วยต้องระบุความเจ็บปวดตั้งแต่ไม่ปวด จนถึงปวดมากที่สุด มาตรวัดนี้จะเหมาะสำหรับคนไข้ที่ไม่สามารถประเมินความเจ็บปวดออกมาเป็นคะแนนหรือตัวเลขได้ แต่สามารถบอกได้ว่าความเจ็บปวดนั้น ๆ ส่งผลกระทบขนาดไหน

มักถูกจัดเป็นลำดับคำพูดสั้นๆ ได้ใจความ โดยจะนิยมแบ่งเป็น

1. ไม่ปวด
2. ปวดเล็กน้อย
3. ปวดปานกลาง
4. ปวดมาก

None

Mild

Moderate

Severe

Choose the word that best describes your pain.

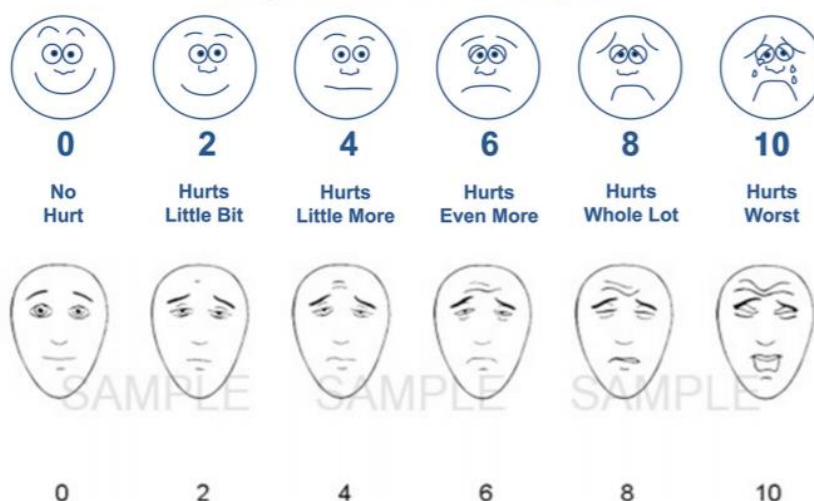
ภาพประกอบ 4 มาตรวัด Verbal Rating Scale (VRS)

Faces Pain Rating Scale (FPRS) ⁽³⁸⁾

เป็นเครื่องมือวัดความเจ็บปวด โดยการนำรูปของใบหน้าที่แสดงถึงอารมณ์ต่างๆ และให้เปรียบเทียบความเจ็บปวดของตนเทียบกับใบหน้าของเครื่องมือ เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง และเหมาะสำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 3 ปี ขึ้นไป เพราะเป็นอายุที่เริ่มจะพอที่จะสื่อสารและเข้าใจรูปภาพอย่างง่ายได้

D

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale



ภาพประกอบ 5 มาตรวัด Faces Pain Rating Scales (FPRS)

จากการศึกษาของ Ozgur Kacioglu และคณะในปี 2018 ที่ต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของมาตรวัดความเจ็บปวดแบบ VAS, VRS, NRS และ FPRS โดยการทำเป็น systematic review โดยรวบรวม clinical trials ที่ถูกตีพิมพ์ก่อนปี 2017 พบว่า ทั้ง VAS, VRS และ NRS มีความน่าเชื่อถือ และเหมาะกับการใช้ในการงานวิจัยหรือในทางปฏิบัติทางคลินิก

จากการศึกษาของ Wahlgren CF และคณะในปี 2000 ⁽⁵⁾ ที่ต้องการศึกษาประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดของยาชาชนิดทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยทำการทดลองแบบสุ่มในอาสาสมัคร 16 คน เป็นเพศชาย 8 คน และเพศหญิง 8 คน มีขั้นตอนการทดสอบคือ ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ภายใต้การปกปิดที่บริเวณขาซ้าย 2 ตำแหน่ง ได้แก่ บริเวณตำแหน่งบนและตำแหน่งล่าง โดยทายาชาบริเวณละ 40 ตารางเซนติเมตร (1.0 ถึง 1.5 กรัม/10 ตารางเซนติเมตร) ซึ่งการทดสอบครั้งที่ 1 จะทา EMLA™ cream ที่ตำแหน่งบน นาน 60 นาที และการทดสอบครั้งที่ 2 จะทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ตำแหน่งที่อยู่ต่ำกว่า นาน 120 นาที

หลังจากครบเวลาตามที่กำหนดแล้ว ก็จะมีการกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวดโดยการใช้ เครื่องผ่าตัดพิสูจน์ชั้นเนื้อทางผิวหนัง (skin punch biopsy) ขนาด 4 มิลลิเมตร ที่ประกอบเข้ากับเครื่องมือวัดระดับความลึก แทะเข้าไปในผิวหนังบริเวณที่ทายาชาดังกล่าว โดยเริ่มต้นจากที่ระดับความลึก 1 มิลลิเมตร แล้วให้อาสาสมัครประเมินระดับความเจ็บปวดเป็นมาตรวัด VAS (100-mm visual analogue scale) โดยหากคะแนน VAS น้อยกว่า 50 มิลลิเมตร จะเรียกว่าเป็นความเจ็บปวดที่ยอมรับได้ (acceptable pain) และจากนั้นอาสาสมัครจะถูกถามให้ทำการทดสอบที่ระดับความลึกมากขึ้น โดยเพิ่มระดับความลึกไปที่ละ 1 มิลลิเมตรไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งลึกที่สุดเท่ากับ 6 มิลลิเมตร แต่ถ้าหากคะแนน VAS มากกว่า 50 มิลลิเมตร หมายความว่า เป็นความเจ็บปวดที่ไม่สามารถทนต่อไปได้ จะต้องยุติการทดสอบที่ระดับความลึกนั้น ๆ

ตาราง 1 ผลการศึกษาการระงับความปวดของ EMLA™ cream โดย Wahlgren CF และคณะ ⁽⁵⁾

Table I. Frequency of subjects with skin biopsy punch insertions with acceptable pain in relation to 60 and 120 minutes ($\pm 10\%$) of EMLA cream application and insertion depths

EMLA application time	Skin biopsy punch insertion depth (mm)					
	1	2	3	4	5	6
60 min	100%	91%	64%	18%	9%	9%
120 min	100%	100%	91%	73%	45%	36%

All subjects (n = 11) had both application times.

จากผลการทดสอบพบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครในงานวิจัยที่หลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 60 นาที จะสามารถใส่เครื่องผ่าตัดพิสูจน์ชั้นเนื้อทางผิวหนัง (skin punch biopsy) ได้ลึกถึง 3 mm และมากกว่าครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครในงานวิจัยที่หลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 120 นาที จะสามารถใส่เครื่องผ่าตัดพิสูจน์ชั้นเนื้อทางผิวหนัง (skin punch biopsy) ได้ลึก 4 มิลลิเมตร โดยที่ค่าเฉลี่ยของความลึกในการใส่เครื่องผ่าตัดพิสูจน์ชั้นเนื้อทางผิวหนัง (skin punch biopsy) ที่มากที่สุดที่ยอมรับความเจ็บปวดได้หลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 60 นาที เท่ากับ 2.9 มิลลิเมตร และ หลังทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 120 นาที เท่ากับ 4.5 มิลลิเมตร

จากการศึกษาของ Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾ ในปี 1993 ที่ต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดของยาชาชนิดทาระหว่าง 10% Lignocaine gel และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง ทั้งหมด 34 คน เป็นเพศชาย 31 คน และเพศหญิง 3 คน โดยขั้นตอนการทดสอบคือ การสูดดม 10% Lignocaine gel หรือ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่บริเวณแขนซ้ายหรือแขนขวา และทำการประเมินประสิทธิภาพของยาชาและผลข้างเคียงที่เวลา 30, 60 และ 90 นาทีหลังจากทายาชา และที่เวลาหลังจากเช็ดยาชาออกไปแล้ว 30 นาที

โดยที่การศึกษานี้จะใช้วิธีการประเมิน 2 แบบ การทดสอบแบบแรกจะใช้เข็มฉีดยา ขนาด 26 มาทำ skin prick test จากนั้นให้อาสาสมัครประเมินระดับความเจ็บปวดเป็นระดับคะแนนออกมา ผลการทดสอบที่ได้พบว่า The mean pinprick pain score ของกลุ่มที่ทา 10% Lignocaine gel จะลดลงเรื่อย ๆ จนถึงที่ 90 นาทีหลังจากทายาชา ($p < 0.01$) ในขณะที่ The mean pinprick pain score ของกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะลดลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งถึงเวลาหลังจากเช็ดยาชาออกไปแล้ว 30 นาที ($p < 0.05$) The mean pinprick test ระหว่าง 10% Lignocaine gel เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 2 ผลการศึกษาระดับความปวดของ EMLATM cream โดย Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾

Table 1. Pinprick pain scores at the Lido-Gel-treated and the EMLA-treated sites. Results are expressed as mean (SEM).

	Before anaesthesia	30 min	60 min	90 min	Post 30 min
Lido-Gel (n = 34)	5.0 (0.0)	3.3 (0.3)	1.2 (0.3)	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)
EMLA (n = 34)	5.0 (0.0)	3.5 (0.3)	1.5 (0.3)	0.7 (0.2)	0.1 (0.1)

Before anaesthesia: immediately before transdermal application of Lido-gel or EMLA; 30 min, 60 min, 90 min: at these times after the application of dermal patch; post 30 min: 30 min after removal of the patch.

และการทดสอบที่สอง คือ การแทงเข็มฉีดยาขนาด 26 เข้าไปในผิวหนังลึก 1 มิลลิเมตร หลังจากทายาชาครบ 90 นาที ผลการทดสอบที่ได้ พบว่ามีอาสาสมัคร 31 คน (91.2%) จาก 34 คน ไม่มีความรู้สึกเจ็บปวดหลังจากทา 10% Lignocaine gel และมีอาสาสมัคร 30 คน (88.2%) จาก 34 คน ไม่มีความรู้สึกเจ็บปวดหลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

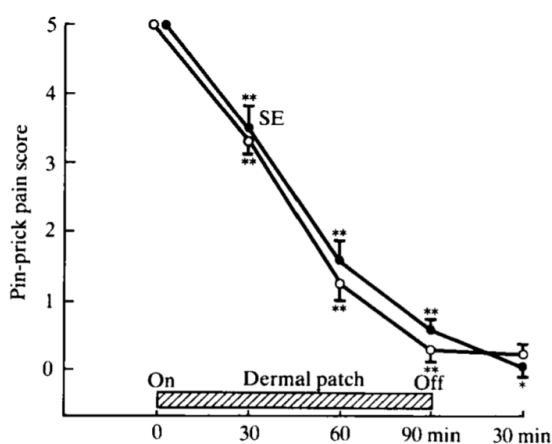


Fig. 1. Sequential changes in mean pinprick pain scores at the Lido-Gel-treated and the EMLA-treated sites. ○, Lido-Gel-treated sites; ●, EMLA-treated sites; *p < 0.05, **p < 0.01 compared with the values at the same site 30 min earlier. The corresponding pain scores showed no significant difference between the two sites.

ภาพประกอบ 6 ผลการศึกษาระดับความปวดของ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย (Study design)

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มเลือก มีกลุ่มควบคุม และปกปิดอาสาสมัคร โดยเป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบแบ่งเป็นแขนงฝ่ายซ้ายและขวาในคนๆเดียวกัน (Experimental, prospective, randomized, blinded, controlled study) และผู้วิจัยดำเนินการทดสอบตามแผนการที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าแล้ว

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

อาสาสมัคร อายุ 18-50 ปี ไม่จำกัดเพศ สุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ที่มาเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ OPD ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (SWU skin center) 40 คน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การคำนวณขนาดตัวอย่างจะใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Oluwayemisi Bamidele Oluwadun และคณะ⁽³⁹⁾ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาชาชนิดทา ระหว่าง 5% Lidocaine/Prilocaine cream และ 10% lidocaine cream ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากการแทงเข็มเข้าหลอดเลือดดำที่บริเวณหลังมือ

พบว่า mean VAS score ของทั้งกลุ่มที่ใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream (2.6 ± 1.8) และกลุ่มที่ใช้ 10% lidocaine cream (1.9 ± 1.5) มีค่าต่ำกว่ากลุ่มใช้ Placebo (4.8 ± 1.9) อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาก่อนหน้าได้ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 1.5, ค่า Delta (Δ) 0.7, ค่า Alpha error (α) = 0.05, ค่า Beta error (β) = 0.2 โดยใช้สูตร “testing two dependent means” ใช้ค่า standard deviation (SD), Differenced data (Delta), Alpha, Beta ในการคำนวณ จะได้ sample size(n) = 37, เมื่อคำนวณเผื่อกรณี loss follow up 10% จะได้ n = 40

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population/Recruitment process)

จะเลือกใช้วิธี consecutive sampling โดยการใช้การชักชวน ด้วยโปสเตอร์ (posters) และการโฆษณาทางอิเล็กทรอนิกส์ (facebook) ที่ประกอบไปด้วยสาระสำคัญในงานวิจัย โดยจะทำการติดตั้งโปสเตอร์บริเวณศูนย์ผิวหนังเพื่อรับอาสาสมัครมาเป็นกลุ่มตัวอย่างโดยผ่านตามเกณฑ์คัดเลือก และยินดีเข้าร่วมโครงการจนครบจำนวน 40 คน โดยทำการวิจัยที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Randomization and blinding

ในการศึกษาสำหรับงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการแบ่งบริเวณของท้องแขนของอาสาสมัครในคนคนเดียวกันออกเป็น 2 ฝ่าย เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างประสิทธิภาพของยาชา 2 ชนิด ระหว่าง 10% Lidocaine cream กับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยจะแบ่งเป็นยาชาชนิดแรกถูกทาที่แขนฝั่งซ้าย และยาชาอีกชนิดที่เหลือจะถูกทาที่แขนฝั่งขวา เท่ากับ 1:1 เพื่อเป็นการรักษา allocation concealment และ blinding ซึ่งจะทำให้การสุ่มการทายาชาชนิด 10% lidocaine cream ที่หน้าท้องฝั่งซ้ายหรือขวา ด้วยวิธีการ random assignment

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. อาสาสมัคร อายุ 18-50 ปี
2. เพศชายหรือหญิง
3. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยจะมีการให้รายละเอียด

โครงการทั้งหมด และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ (Informed consent)

เกณฑ์การคัดเลือกรอก (Exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้ยาชา (history allergy to Lidocaine or Prilocaine)
2. มีโรคประจำตัวที่อาจได้รับผลกระทบจากความเจ็บปวด ความเครียด และการใช้ยาชา เช่น โรคของระบบหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นต้น
3. มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G-6-PD deficiency)
4. มีประวัติเป็นแผลเป็นนูนที่ผิวหนัง (history of keloids)
5. มีการติดเชื้อ หรือมีการอักเสบของผิวหนังที่บริเวณต้นแขนทั้ง 2 ข้าง
6. มีประวัติแพ้แผ่นแปะ (skin sensitivity to tape)
7. ตั้งครรภ์ (pregnancy) หรือกำลังให้นมบุตร (breast feeding)
8. มีโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก
9. มีความผิดปกติเกี่ยวกับความบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment) มีความบกพร่องทางสติปัญญา (intellectual disability) หรือมีอาการผิดปกติทางจิต (severe psychiatric or psychological problems)
10. มีโรคติดเชื้อที่ติดต่อได้ทางเลือด เช่น ติดเชื้อ เอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น
11. มีอาการปวดเรื้อรังหรือได้รับยาแก้ปวด ยารักษาที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท
12. กลัวเข็มฉีดยา

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

อาสาสมัครจะถูกคัดออกเมื่อ

1. อาสาสมัครไม่ยินยอมจะรับการวิจัยต่อ
2. เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงระหว่างการทดสอบ

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. 10% Lidocaine cream
2. 5% Lidocaine/Prilocaine cream
3. เครื่องวัดระดับความลึกจิตจัด
4. เข็มฉีดยาเบอร์ 22
5. ซ้อนดวงขนาด 1 กรัม
6. แผ่นพลาสติกใส
7. Tegaderm
8. สำลี และผ้ากอซ

9. 0.9% normal saline และ ethyl alcohol

10. 0.1% prednicarbate cream (Dermatop)

11. fusidic acid ointment (Fucidin)

12. นาฬิกาจับเวลา

13. เอกสารชี้แจงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยและหนังสือแสดงความยินยอม
เพื่อให้อาสาสมัครลงนามก่อนการเข้าร่วมงานวิจัย

14. แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF)

15. แบบบันทึกคะแนน Verbal Pain Scales (VPS)

ขั้นตอนการวิจัย (Treatment protocol)

Preparation of subjects

ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ทราบรายละเอียด วัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา และ ผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้โดยได้รับคำอธิบายจากแพทย์ โดยเมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจถึง รายละเอียด จะมีการลงนามใบยินยอมการเข้าร่วมงานวิจัย ในการคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยจะเป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อมาศึกษา (inclusion criteria) และคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) โดยหลังคัดเลือกอาสาสมัครจะได้รับ หมายเลขการคัดกรอง (specific screening number) ประจำตัวตลอดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติทั่วไป (demographic data) บันทึกชื่อ นามสกุล อายุ เพศ ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ โรคประจำตัวและยาที่ใช้ประจำ ประวัติของการเกิดแผลเป็น นูน ประวัติการแพ้ยา ประวัติการแพ้ยาชา ประวัติการแพ้แผ่นพลาสติกปิดแผล และทำการตรวจร่างกายตามระบบทั่วไป ตรวจร่างกายระบบผิวหนังบริเวณต้นแขนทั้งสองข้าง หลังจากได้ข้อมูล แล้วให้บันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็น ข้อมูลพื้นฐาน (baseline information) ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับเลขที่ตามหมายเลข คัดกรอง (specific screening number)

Preparation of analgesia

1. 10% Lidocaine cream (LD cream, T.MAN PHARMA CO.,LTD., Thailand)

2. 5% Lidocaine/Prilocaine cream (EMLA cream, Astra Pharmaceutical Production, Sweden)

Preparation of depth measurements

ประกอบเข็มฉีดยาเบอร์ 22 เข้ากับเครื่องวัดระดับความลึกดิจิทัล



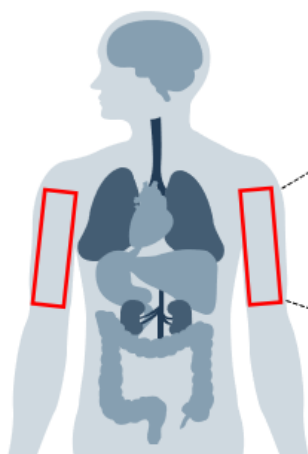
ภาพประกอบ 7 เครื่องวัดระดับความลึกดิจิทัล (Digital depth micrometer, Tonan Asia Autotech Co., Ltd.)

Experiment

Preparation of subjects

1. อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกเบื้องต้น จะได้รับการคัดกรองความเสี่ยงในการติดเชื้อในระบบ ทางเดินหายใจจากเชื้อไวรัส COVID-19 ก่อนจะเข้ารับการทดสอบ
2. อาสาสมัครจะได้รับการเตรียมตัวในอุณหภูมิห้อง อุณหภูมิ 22-25 °c ระยะเวลา 15 นาที เพื่อเตรียมร่างกาย
3. จากนั้นให้อาสาสมัครอยู่ในท่านั่ง และวางแขนอยู่บนโต๊ะที่ใช้ในการทดสอบ
4. ทำความสะอาดบริเวณแขนของอาสาสมัครด้วยการเช็ดด้วย สำลีชุบ ethyl alcohol แล้วรอให้แห้ง
5. ทำการแบ่งบริเวณที่ใช้ทายาของอาสาสมัครออกเป็น 2 ฟัน ได้แก่ แขนฝั่งขวา และฝั่งซ้ายของอาสาสมัคร
6. จากนั้นนำแผ่นพลาสติกใสที่ถูกตัดเป็นช่องตาราง 8 ช่อง ขนาดช่องละ 2x2 ตารางเซนติเมตร มาแปะลงบนทั้งแขนฝั่งซ้ายและขวาของอาสาสมัคร ดังภาพประกอบ 8 และ 9

Preparation of subjects



1	2
3	4
5	6
7	8

ภาพประกอบ 8 ตารางที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาบนแขนซ้าย



ภาพประกอบ 9 ตารางพลาสติกที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาบนแขน

กระบวนการทดสอบ (Experiment)

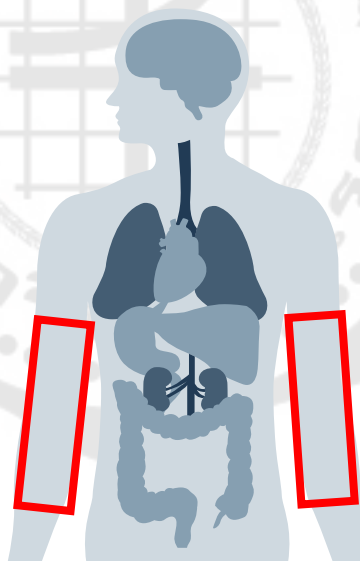
1. ในอาสาสมัครแต่ละรายจะได้รับการทายาชาทั้ง 2 แบบ ทั้ง 5% Lidocaine/Prilocaine และ 10% Lidocaine cream โดยจะทำการสุ่มฝั่งที่ทายาชาแต่ละชนิด (random assignment) โดยที่ยาชาชนิดแรกจะถูกทาที่บริเวณท้องแขนฝั่งขวา และยาชาอีกชนิดที่เหลือจะถูกทาที่บริเวณท้องแขนฝั่งซ้ายของอาสาสมัครตามตารางที่ได้แปะไว้ ทายาชาเฉลี่ยช่องละ 1 ซ่อนตวงหรือประมาณช่องละ 1 กรัม โดยเกลี่ยยาชาให้เต็มพื้นที่ให้มีความหนาของครีมเพียงพอที่ไม่ให้เห็นผิวหนังในช่อง แล้วปิดด้วยทาบบริเวณที่ทาแต่ละบริเวณด้วย Tegaderm
2. หลังจากนั้นเริ่มจับเวลาทันที
3. ทำการเขี่ยยาชาในแต่ละช่องหลังจากครบระยะเวลาที่ทายาชาตามเวลาที่ต่างกัน ได้แก่ 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยให้การสุ่มเลือกช่องในการเขี่ยยาชาออก (random assignment) ดังภาพประกอบ 10

แขนขวา : เวลาที่ใช้ทายาชาชนิดที่ 1

15 นาที	30 นาที
45 นาที	x
120 นาที	60 นาที
150 นาที	90 นาที

แขนซ้าย : เวลาที่ใช้ทายาชาชนิดที่ 2

150 นาที	15 นาที
60 นาที	x
30 นาที	90 นาที
120 นาที	45 นาที



ภาพประกอบ 10 ตัวอย่างการสุ่มเลือกช่วงเวลาที่ใช้ในการทดสอบบนแขน

4. จากนั้นค่อยๆ หมุนเข็มฉีดยาเบอร์ 22 ที่ต่อเข้ากับเครื่องวัดระดับความลึกดิจิทัล เรียบร้อยแล้วเข้าสู่ผิวหนัง โดยให้เอียงทำมุม 90 องศากับแนวของผิวหนัง ด้วยแรงกดที่เท่าๆ กันในแต่ละช่อง โดยเริ่มจากที่บริเวณผิวหนังนอกสุดนับเป็นระดับความลึกเริ่มต้นเท่ากับ 0 มิลลิเมตร จากนั้นหมุนเข็มลงไปในผิวหนังอย่างต่อเนื่อง แล้วให้อาสาสมัครบอกระดับความเจ็บออกมาเป็น Verbal pain score (VPS)

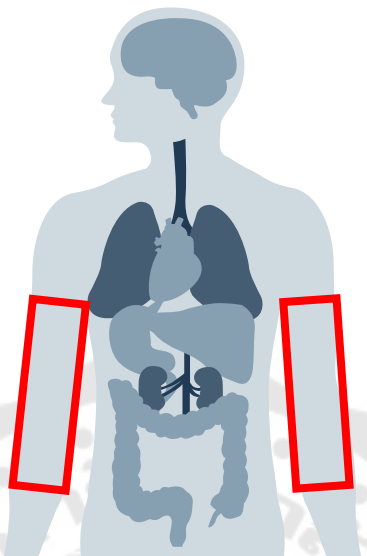
5. หากอาสาสมัครให้คะแนนระดับความเจ็บของเข็มเป็น 0 หรือ 1 ให้หมุนเครื่องวัดระดับความลึกเพื่อให้เข็มลงไปที่ระดับความลึกถัดไปได้ แต่เมื่ออาสาสมัครให้คะแนนเท่ากับ 2 หรือ รู้สึกเจ็บแสบ จะต้องหยุดการหมุนเข็มต่อในช่องที่กำลังทำการทดสอบทันที และรอทำการทดสอบต่อในช่องถัดไป

6. หลังจากทำการทดสอบตามข้อ 3-5 ครบแล้ว จะทำการทดสอบต่อเพื่อดูระยะเวลาการชาหลังใช้ยาชาแล้ว (duration of anesthesia) ที่บริเวณช่องที่ทำยาชา 45, 60, 90, 120 และ 150 นาทีต่อ ด้วยการใช้เครื่องวัดค่อยๆ หมุนเข็มและวัดระดับความลึกที่อาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ ที่ระยะเวลา 30, 60, และ 90 นาที หลังจากใช้ยาชา โดยให้อาสาสมัครบอกระดับความเจ็บออกมาเป็น Verbal pain score เช่นเดิม

7. หลังจากทำการทดสอบตามเวลาที่กำหนดจนครบแล้ว จะทำความสะอาดบริเวณที่ถูกทดสอบอีกครั้งด้วยสำลีชุบ 0.9% normal saline แล้วรอให้แห้ง หากพบว่ามีอาการระคายเคืองผิวหนังหลังการทดสอบให้ทาด้วย 0.1% prednicarbate cream (Dermatop) และปิดบริเวณรอยเข็มที่เกิดขึ้นด้วยแผ่นฟิล์มปิดแผล (Tegaderm)

แขนขวา : เวลาที่ใช้ทายาชาชนิดที่ 1

แขนซ้าย : เวลาที่ใช้ทายาชาชนิดที่ 2

15 นาที	30 นาที		150 นาที	15 นาที
45 นาที	x		60 นาที	x
120 นาที	60 นาที		30 นาที	90 นาที
150 นาที	90 นาที		120 นาที	45 นาที

สุ่มเลือกช่องตามเวลาที่ทายาชา

↓

หมุนเข็มฉีดยาเบอร์ 22 ที่ต่อกับเครื่องวัดระดับความลึกแล้วลงในช่องที่เลือก

↓

หมุนเข็มลงไปในผิวหนังอย่างต่อเนื่อง แล้วให้อาสาสมัคร
บอกระดับความเจ็บออกมา เป็น Verbal pain score (VPS)

↓

หยุดการทดสอบเมื่อคะแนน VPS = 2 หรือรู้สึกเจ็บแสบ

↓

เลือกช่องที่ทายาชา 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที



การทดสอบระยะเวลาของการชา (duration of anesthesia)



ทดสอบหลังชาไปแล้ว 30 นาที



ทดสอบหลังชาไปแล้ว 60 นาที



ทดสอบหลังชาไปแล้ว 90 นาที

การประเมินผล (Outcomes measurement)

การประเมินผลของงานวิจัย (Study endpoint) จะประเมินโดยแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนังและประเมินโดยอาสาสมัคร ดังนี้

การประเมินผลโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง

อาสาสมัครได้รับการตรวจประเมินด้วย

1. การตรวจร่างกายทั่วไปจากการวัดระดับสัญญาณชีพ (อุณหภูมิร่างกาย ระดับความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ)
2. การตรวจร่างกายทางผิวหนัง (สังเกตอาการแดง ระคายเคือง การเปลี่ยนสีของผิวหนัง)

การประเมินโดยอาสาสมัคร

การวัดประสิทธิภาพของการใช้ 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในการระบับความเจ็บปวด เป็นการประเมินความเจ็บปวดของอาสาสมัครจากการทดสอบด้วยเข็มเบอร์ 22 กับผิวหนังบริเวณต้นแขนหลังจากทายาชา นาน 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที ตามลำดับ โดยจะควบคุมระดับความลึกของเข็มที่แทงเข้าผิวหนัง ด้วยการใช้เครื่องมือ

วัดระดับความลึกจากระบบดิจิทัลมาต่อเข้ากับเข็มเบอร์ 22 จากนั้นจะให้อาสาสมัครระดับความเจ็บปวดออกมาเป็น Verbal pain scale (VPS) ดังนี้

0 หมายถึง ไม่มีความรู้สึกเลย (no sensation)

1 หมายถึง มีความรู้สึกแต่ไม่เจ็บ (dull sensation ; sensory threshold)

2 หมายถึง รู้สึกเจ็บปวด (sharp pain sensation ; the pain threshold)

หากอาสาสมัครให้คะแนนความเจ็บปวด 0 หรือ 1 จะดำเนินการทดสอบต่อด้วยการแทงเข็มที่ระดับความลึกมากขึ้น แต่หากอาสาสมัครให้คะแนนความเจ็บปวดเป็น 2 จะต้องยุติการแทงเข็มอยู่ที่ระดับความลึกนั้น ๆ

การประเมินการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยประเมินทันทีหลังเช็ดยาชาและหลังการทดสอบ ประเมินผลข้างเคียง ได้แก่ อาการบวม แดง แสบร้อน คัน (edema, erythema, itching, burning) มีทั้งหมด 0 ถึง 4 ระดับ (0: ไม่มี 1: มีเล็กน้อย 2: มีปานกลาง 3: มีมาก 4: มีมากที่สุด) โดยจะได้รับ การบันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูล ในกรณีเกิดผลข้างเคียงอาสาสมัครจะได้รับการรักษาด้วยวิธีที่เหมาะสมตามมาตรฐานและติดตามจนหายเป็นปกติ

Definition

การชาหรือการระงับความเจ็บปวด (anesthesia) หมายถึง การที่อาสาสมัครให้คะแนนระดับความเจ็บปวด (Verbal pain scale, VPS) เท่ากับ 0 หรือ 1

Primary outcome

เปรียบเทียบระยะเวลาที่ทำให้เกิดการชา (onset of anesthesia) ของผิวหนัง ระหว่างการให้ยาทา 10% Lidocaine เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

Secondary outcome

1. เปรียบเทียบระดับความลึกของอาการชาที่ผิวหนัง (depth of anesthesia) ระหว่างการให้ยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

2. เปรียบเทียบระยะเวลาในการชา (duration of anesthesia) ที่ผิวหนังหลังจากเช็ดยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

3. เปรียบเทียบผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19 for Windows ของ IBM ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
2. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristics)
 - 2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) รายงานผลด้วยร้อยละ (percentage)
 - 2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)
 - 2.2.1 กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)
 - 2.2.2 กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (not normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter-quartile range)
3. ข้อมูลเชิงอนุมาน (inferential statistics)
 - 3.1 Chi-square test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ได้แก่ การเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบยาชา 10% Lidocaine และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ผิวหนัง
 - 3.2 Kaplan-Meier (KM) ใช้สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ในการทายาชาที่ระยะเวลาต่างๆ ได้แก่ เปรียบเทียบระยะเวลาในการชา (duration of anesthesia) ที่ผิวหนัง หลังจากฉีดยาชา 10% Lidocaine และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออกไปแล้ว
 - 3.3 Linear mixed models analysis ใช้สำหรับเปรียบเทียบระดับความลึกของการชา (depth of anesthesia) หลังจากทายาชา 10% Lidocaine และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที
 - 3.4 กำหนดค่า $p\text{-value} \leq 0.05$ เป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant)

จรรยาบรรณของงานวิจัย (Ethical Considerations)

Informed consent : อาสาสมัครทุกคนจะได้รับรายละเอียดของการทำงานวิจัยทั้งหมดจากเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัย (information sheet), เอกสารยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (informed consent) และจากผู้ทำการวิจัย (ในกรณีที่อาสาสมัครไม่สามารถอ่านหนังสือได้) โดยในเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัย และเอกสารยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย จะมีการบอกถึงรายละเอียดต่างๆ ของระเบียบขั้นตอนการทำงานวิจัย ซึ่งรวมถึงวัตถุประสงค์ของการทำงานวิจัย และวิธีการทำงานวิจัย โดยผู้เข้าร่วมวิจัยหรืออาสาสมัครจะต้องทำการเซ็นยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยด้วยความสมัครใจ และสามารถออกจากการทำงานวิจัยได้ตลอดเวลาในการทำงานวิจัย

Submit to the ethics committee for approval: ระเบียบขั้นตอนการทำงานวิจัยจะได้รับการตรวจสอบ และแก้ไขโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

ระยะเวลาดำเนินโครงการ 1 ปี ระหว่างเดือน สิงหาคม 2563 ถึงเดือน สิงหาคม 2564

งบประมาณการวิจัย

รายการงบประมาณ	จำนวนเงิน (บาท)
หมวดค่าตอบแทน	
นิสิตช่วยงานวิจัย จำนวน 1 คน ๆ ละ 400บาท/วัน จำนวน 60วัน	24,000
«ระบุ ชื่อ-สกุล นิสิตช่วยงานวิจัย ไสริยา ทานตะวิริยะ»	
ผู้ถูกทดลองทางวิทยาศาสตร์/ผู้ให้ข้อมูล จำนวน 40 คน ๆ ละ 1,000 บาท/ครั้ง/คน	40,000

รายการงบประมาณ	จำนวนเงิน (บาท)
หมวดค่าใช้สอย	
ค่าจ้างเหมาพิมพ์แบบสอบถาม/แบบทดสอบ/แบบวัด/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์	5,000
- เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมวิจัย หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมงานวิจัยแบบสอบถาม	
จำนวน 800 แผ่น ๆ ละ 2 บาท ทั้งหมด 1,600 บาท »	
- ค่าจ้างสำเนาแบบสอบถาม/แบบทดสอบ/แบบวัด/แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ (4 เล่ม)/ « ค่าเอกสาร 400แผ่น แผ่นละ 2 บาท ทั้งหมด 3,200 บาท »	
- ใบปลิวประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย จำนวน 20 แผ่น ๆ ละ 10 บาท ทั้งหมด 200 บาท »	
หมวดค่าวัสดุและอุปกรณ์	
ค้ายาชา 10% Lidocaine cream	2,000
ค้ายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine	6,000
ค่าเข็มฉีดยา ขนาด 22G	1,000
ค่าวัสดุอุปกรณ์สิ้นเปลือง เช่น Tegaderm สำลี ผ้าก๊อซ และ 0.9% normal saline	2,000
หมวดรายจ่ายอื่น	
ค่าเช่าเครื่องมือวิจัย สารธารณูปโภคและสถานที่	20,000
- ค่าเช่า digital depth gauge measurement และอุปกรณ์ stabilize ในการวัด 15,000 บาท	
- ค่าเช่าสถานที่ ค่าน้ำ ค่าไฟ ในการทำวิจัย 5,000 บาท	
รวมงบประมาณทั้งหมด	100,000

แหล่งที่มาของเงินทุน (Funding source)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทที่ 4

ผลการวิจัย

หลังจากที่งานวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา ระหว่างยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อวันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2564 ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2564 จนถึงวันที่ 9 เมษายน พ.ศ. 2564 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ทำให้เกิดอาการชา (onset of anesthesia) ของผิวหนัง ระหว่างการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

2. ศึกษาเปรียบเทียบระดับความลึกของอาการชาที่ผิวหนัง (depth of anesthesia) ระหว่างการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream

3. ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาในการชา (duration of anesthesia) ที่ผิวหนังหลังจากใช้ยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

4. ศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาทา 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

ซึ่งผลการวิจัยแบ่งเป็น 2 ตอน ได้แก่

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการวิจัยในแต่ละกลุ่ม และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

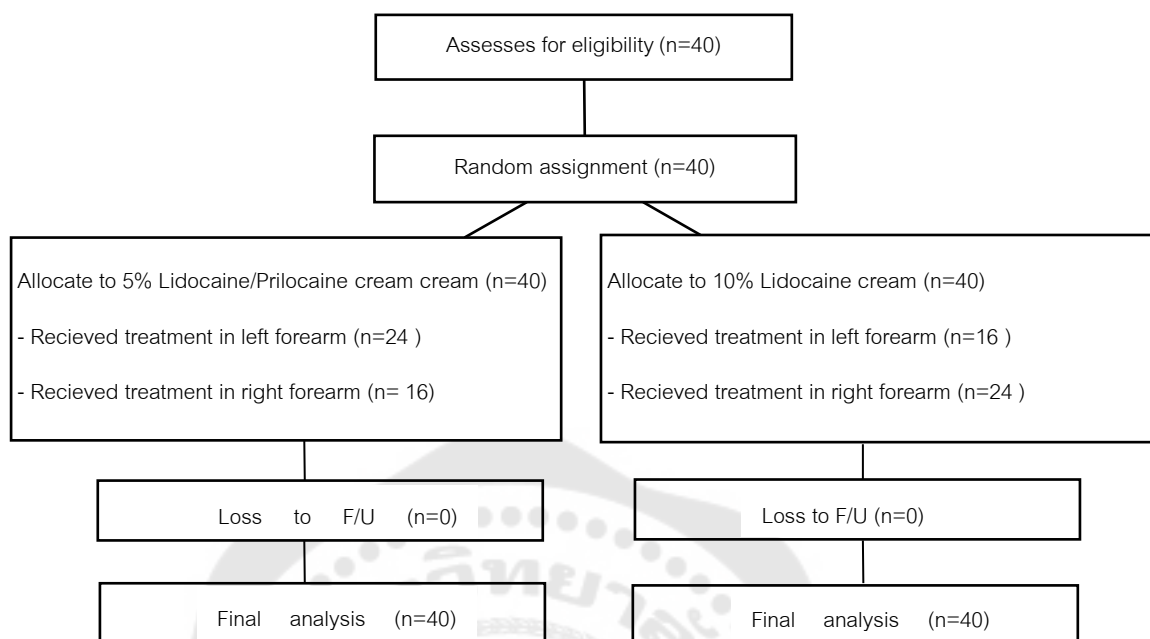
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวนทั้งสิ้น 40 คน เป็นเพศชาย 14 คน และเพศหญิง 26 คน มีอายุตั้งแต่ 18 - 34 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream จำนวน 40 คน ได้รับการสุ่มทายาบนแขนซ้าย 24 คน และแขนขวา 16 คนโดยการสุ่มเลือก (Random assignment) และกลุ่มที่ได้รับ 10% Lidocaine cream จำนวน 40 คน ถูกทายาบนแขนอีกข้างที่เหลือ คือ บนแขนซ้าย 16 คน และแขนขวา 24 คน โดยมีข้อมูล

พื้นฐานในแต่ละกลุ่ม ดังแสดงในตาราง 3 และขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มของอาสาสมัครดังแสดงในภาพประกอบ 11

ตาราง 3 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	ข้อมูลอาสาสมัคร (n=40)
เพศ (จำนวน (ร้อยละ))	
ชาย	14 (35)
หญิง	26 (65)
อายุ	
Mean $\pm$ SD (ปี)	24.93 $\pm$ 3.84
อายุน้อยสุด - สูงสุด (ปี)	18 – 34
น้ำหนัก	
Mean $\pm$ SD (กิโลกรัม)	60.2 $\pm$ 10.66
น้ำหนักน้อยสุด - สูงสุด (กิโลกรัม)	40 – 84
ส่วนสูง	
Mean $\pm$ SD (เซนติเมตร)	165.25 $\pm$ 7.14
ส่วนสูงน้อยสุด - สูงสุด (เซนติเมตร)	155 – 180
ดัชนีมวลกาย	
Mean $\pm$ SD (กิโลกรัม/เมตร ²)	21.96 $\pm$ 3.03
ดัชนีมวลกายน้อยสุด - สูงสุด (กิโลกรัม/เมตร ²)	15.59 – 27.68
โรคประจำตัว (จำนวน (ร้อยละ))	
พาหะธาลัสซีเมีย	2 (5)
ภูมิแพ้อากาศ	3 (7.5)
แพ้ยา/แพ้อาหาร (จำนวน (ร้อยละ))	
ยา Norfloxacin	1 (2.5)



ภาพประกอบ 11 ขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร

จากตาราง 3 พบว่า อาสาสมัครมีจำนวนทั้งสิ้น 40 คน เป็นเพศชาย 14 คน คิดเป็นร้อยละ 35 ของอาสาสมัครทั้งหมด และเพศหญิง 26 คน คิดเป็นร้อยละ 65 ของอาสาสมัครทั้งหมด โดยมีอายุตั้งแต่ 18 - 34 ปี ค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของอายุเท่ากับ 24.93 ± 3.84 ปี มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 40 – 84 กิโลกรัม ค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของน้ำหนักตัวเท่ากับ 60.2 ± 10.66 กิโลกรัม มีส่วนสูงตั้งแต่ 155 – 180 เซนติเมตร ค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของส่วนสูงเท่ากับ 165.25 ± 7.14 เซนติเมตร มีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index) ตั้งแต่ 15.59 – 27.68 (กิโลกรัม/เมตร²) ค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของค่าดัชนีมวลกายเท่ากับ 21.96 ± 3.03 (กิโลกรัม/เมตร²) มีโรคประจำตัวทั้งหมด 5 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 12.5 ของอาสาสมัครทั้งหมด ได้แก่ พยาธิสัณฐานวิทยา 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5 ของอาสาสมัครทั้งหมด และภูมิแพ้อากาศ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 7.5 ของอาสาสมัครทั้งหมดมีประวัติแพ้ยา 1 คน ได้แก่ แพ้ยา Norfloxacin คิดเป็นร้อยละ 2.5 ของอาสาสมัครทั้งหมด

ตอนที่ 2 ผลการวิจัยในแต่ละกลุ่ม และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

2.1 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกัน และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

เมื่อนำผลการทดลองมาคำนวณเพื่อหาค่าเวลาทายาชาเฉลี่ยที่ทำให้เกิดการชาที่ระดับความลึกต่างกัน เพื่อนำมาใช้ในทางปฏิบัติ พบว่าผลที่ได้เป็นดังแสดงในตาราง 4 และตาราง 5

ตาราง 4 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร

Needle insertion depths (mm)	N	Minimal application time (min), Mean $\pm$ SD	Min	Max	p-value*
1	40	15.38 $\pm$ 2.37	15	30	Reference
2	40	19.88 $\pm$ 9.84	15	45	0.243
3	40	27.38 $\pm$ 16.95	15	90	0.002
4	40	40.88 $\pm$ 24.02	15	120	<0.001
5	39	54.62 $\pm$ 19.91	30	90	<0.001
6	39	68.46 $\pm$ 25.70	30	120	<0.001
7	39	80 $\pm$ 28.24	30	150	<0.001
8	39	97.69 $\pm$ 30.17	45	150	<0.001
9	39	111.92 $\pm$ 35.57	45	150	<0.001
10	31	123.87 $\pm$ 28.71	60	150	<0.001

*กำหนด p-value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

Min = minimal, Max = maximum, N = numbers of volunteers, min = minutes, mm = millimeters

จากตาราง 4 พบว่าค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่ทำอาสาสมัครทั้ง 40 คน สามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1 มิลลิเมตร มีค่าเท่ากับ 15.38 ± 2.37 นาที ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมาที่ระดับความลึก 2 มิลลิเมตร พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุด มีค่าเท่ากับ 19.88 ± 9.84 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว พบว่าระยะเวลาที่ใช้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.243$) ที่ระดับความลึก 3 และ 4 มิลลิเมตร พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุด มีค่าเท่ากับ 27.38 ± 16.95 และ 40.88 ± 24.02 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$ และ $p < 0.001$)

ต่อมาพบว่าเหลืออาสาสมัคร 39 คน ที่สามารถทนเจ็บได้ถึงระดับความลึก 5, 6, 7, 8, และ 9 มิลลิเมตร และมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่น้อยที่สุดเท่ากับ 54.62 ± 19.91 , 68.46 ± 25.70 , 80 ± 28.24 , 97.69 ± 30.17 , และ 111.92 ± 35.57 นาที ซึ่งในทุกความลึกเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และที่ความลึก 10 มิลลิเมตรพบว่าเหลืออาสาสมัครเพียง 31 คน ที่สามารถทนเจ็บได้ และมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุดเท่ากับ 123.87 ± 28.71 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว ก็พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นกัน

ตาราง 5 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 10% Lidocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่อาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ลึกถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร

Needle insertion depths (mm)	N	Minimal application time (min), Mean $\pm$ SD	Min	Max	p-value*
1	40	15.38 ± 2.37	15	30	Reference
2	40	20.25 ± 9.33	15	45	0.227
3	40	32.63 ± 23.75	15	120	<0.001
4	39	45.38 ± 21.90	15	90	<0.001
5	39	62.69 ± 28.77	15	120	<0.001

ตาราง 5 (ต่อ)

6	39	78.85 ± 30.92	30	150	<0.001
7	39	92.31 ± 33.46	45	150	<0.001
8	38	106.18 ± 35.11	45	150	<0.001
9	31	116.13 ± 32.63	60	150	<0.001
10	25	127.20 ± 21.70	90	150	<0.001

*กำหนด p -value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

Min = minimal, Max = maximum, N = numbers of volunteers, min = minutes, mm = millimeters

จากตาราง 5 พบว่าค่าเฉลี่ย (Mean ± SD) ของระยะเวลาที่ใช้ทายาชา 10% Lidocaine cream ที่น้อยที่สุด ที่ทำอาสาสมัครทั้ง 40 คน สามารถทนเจ็บได้ถึง 1 มิลลิเมตร มีค่าเท่ากับ 15.38 ± 2.37 นาที ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมาที่ระดับความลึก 2 มิลลิเมตร พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุด มีค่าเท่ากับ 20.25 ± 9.33 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference แล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.227$) ที่ระดับความลึกเมื่อใช้เข็มจิ้มลงไป 3 มิลลิเมตร พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาน้อยที่สุดมีค่าเท่ากับ 32.63 ± 23.75 นาที ซึ่งมีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

ต่อมาพบว่าเหลืออาสาสมัคร 39 คน ที่สามารถทนเจ็บได้ถึงระดับความลึก 4, 5, 6 และ 7 มิลลิเมตร และมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุดเท่ากับ 45.38 ± 21.90 , 62.69 ± 28.77 , 78.85 ± 30.92 และ 92.31 ± 33.46 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ที่ระดับความลึก 8 มิลลิเมตร มีอาสาสมัครที่สามารถทนเจ็บได้ลดลงเหลือ 38 คน โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุดเท่ากับ 106.18 ± 35.11 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และพบว่าอาสาสมัครที่ทนความเจ็บได้ 9 มิลลิเมตรเหลือเพียง 31 คน โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทาที่น้อยที่สุดเท่ากับ 116.13 ± 32.63 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

และสุดท้ายพบว่าเหลืออาสาสมัครเพียง 25 คน เท่านั้นที่สามารถทนเจ็บได้ถึงระดับความลึก 10 มิลลิเมตร โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทำที่น้อยที่สุดเท่ากับ 127.20 ± 21.70 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นกัน

เมื่อนำผลของยาชาทั้งสองชนิดมาเปรียบเทียบกัน พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทำยาชาเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม (Mean difference of minimal application time of 10% Lidocaine cream and 5% Lidocaine/Prilocaine cream) ที่ระดับความลึก 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, และ 10 มิลลิเมตร เท่ากับ 0 ± 3.4 , 0.38 ± 8.65 , 5.25 ± 14.63 , 6.54 ± 14.92 , 8.08 ± 26.17 , 10.38 ± 26.02 , 12.31 ± 27.50 , 9.87 ± 30.46 , 12.10 ± 36.00 และ 9.13 ± 30.59 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาชาทั้ง 2 ชนิดโดยใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณแล้ว พบว่ากลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream ใช้เวลาในการทำให้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตาราง 6 และภาพประกอบ 12

ตาราง 6 ผลต่างของค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทำยาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำ 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทำ 10% Lidocaine cream

Needle insertion depths (mm)	Minimal application time (min), Mean $\pm$ SD			p-value**
	กลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream	กลุ่ม 10% Lidocaine cream	Mean difference of minimal application time*	
1	15.38 ± 2.37	15.38 ± 2.37	0 ± 3.4	<0.001
2	19.88 ± 9.84	20.25 ± 9.33	0.38 ± 8.65	
3	27.38 ± 16.95	32.63 ± 23.75	5.25 ± 14.63	
4	40.88 ± 24.02	45.38 ± 21.90	6.54 ± 14.92	
5	54.62 ± 19.91	62.69 ± 28.77	8.08 ± 26.17	
6	68.46 ± 25.70	78.85 ± 30.92	10.38 ± 26.02	
7	80 ± 28.24	92.31 ± 33.46	12.31 ± 27.50	

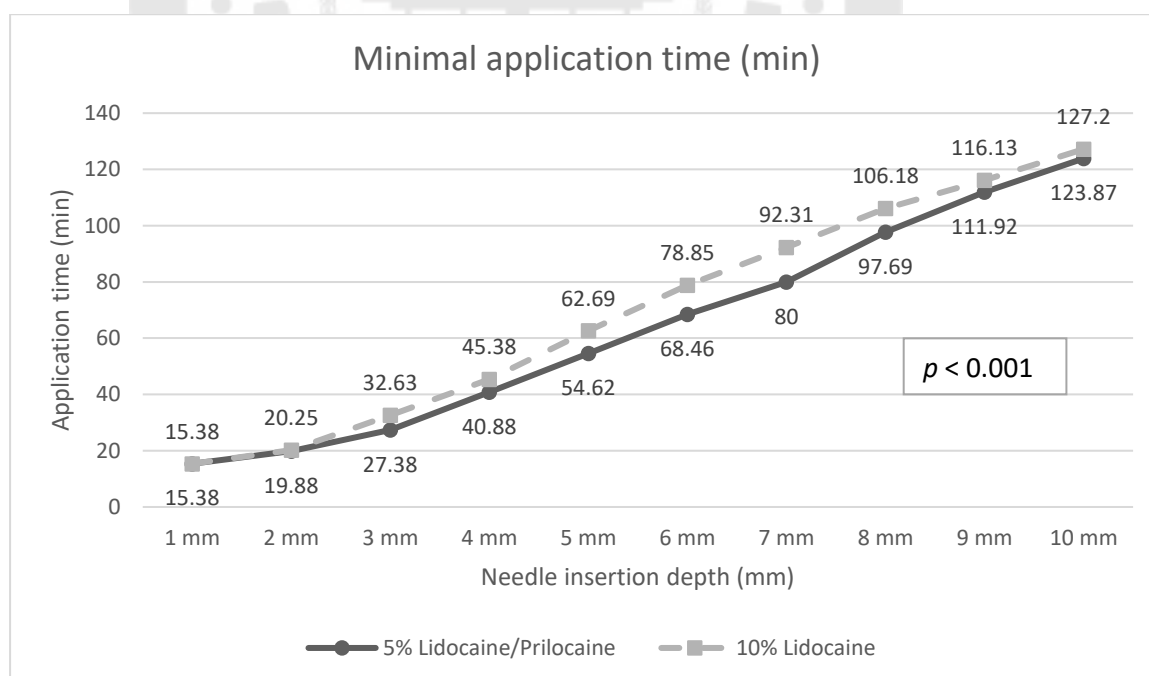
ตาราง 6 (ต่อ)

Needle insertion depths (mm)	Minimal application time (min), Mean $\pm$ SD			p-value**
	กลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream	กลุ่ม 10% Lidocaine cream	Mean difference of minimal application time*	
8	97.69 $\pm$ 30.17	106.18 $\pm$ 35.11	9.87 $\pm$ 30.46	
9	111.92 $\pm$ 35.57	116.13 $\pm$ 32.63	12.10 $\pm$ 36.00	
10	123.87 $\pm$ 28.71	127.20 $\pm$ 21.70	9.13 $\pm$ 30.59	

*Mean difference of minimal application time = mean application time of 10 % Lidocaine cream - 5% Lidocaine/Prilocaine cream

**กำหนด p-value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ



ภาพประกอบ 12 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

2.2 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ ภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกันที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

จากการทดสอบในอาสาสมัครทั้ง 40 คน พบว่าอาสาสมัครทุกคนจะถูกทดสอบด้วยยาชาทั้ง 2 ชนิดในปริมาณเท่า ๆ กัน โดยแขนข้างที่หนึ่งถูกทาด้วย 5% Lidocaine/Prilocaine cream และอีกข้างที่เหลือถูกทาด้วย 10% Lidocaine cream ทาทิ้งไว้ที่ระยะเวลาแตกต่างกัน ได้แก่ 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที แล้วทดสอบความเจ็บปวดด้วยการใช้เข็มจิ้มเข้าผิวหนังจากชั้นนอกสุดจนถึงระดับความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ เป็นดังตาราง 7 และ 8

ตาราง 7 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที

Application time (min)	N	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD	Min	Max	p-value*
15	40	2.88 $\pm$ 1.22	0.5	4.8	Reference
30	40	3.86 $\pm$ 1.48	1	7.8	<0.001
45	40	5.08 $\pm$ 1.79	2.4	9.5	<0.001
60	40	6.61 $\pm$ 2.09	2.5	11.5	<0.001
90	40	8.10 $\pm$ 1.93	2.8	11.8	<0.001
120	40	9.47 $\pm$ 1.69	3.8	12.8	<0.001
150	40	10.79 $\pm$ 1.68	4.5	13.8	<0.001

*กำหนด p-value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

Min = minimal, Max = maximum, N = numbers of volunteers, min = minutes, mm = millimeters

จากตาราง 7 พบว่าค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ ในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยทาที่แขนเป็นเวลานาน 15 นาที มีค่าเท่ากับ 2.88 ± 1.22 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) และเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการททายาเป็น 30, 45, 60, 90, 120, และ 150 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้มีค่าเท่ากับ 3.86 ± 1.48 , 5.08 ± 1.79 , 6.61 ± 2.09 , 8.10 ± 1.93 , 9.47 ± 1.69 , และ 10.79 ± 1.68 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นกัน

ตาราง 8 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทา 10% Lidocaine cream ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90 และ 150 นาที

Application time (min)	N	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD	Min	Max	p -value*
15	40	2.76 ± 1.18	0.6	5.5	Reference
30	40	3.63 ± 1.29	1.1	6.4	<0.001
45	40	4.80 ± 1.69	2.1	8.5	<0.001
60	40	6.01 ± 2.06	2.4	9.7	<0.001
90	40	7.31 ± 2.09	2.8	10.6	<0.001
120	40	8.94 ± 2.00	3	12.5	<0.001
150	40	10.22 ± 1.99	3.2	13.5	<0.001

*กำหนด p -value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

Min = minimal, Max = maximum, N = numbers of volunteers, min = minutes, mm = millimeters

จากตาราง 8 พบว่าค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) ของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ ในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ 10% Lidocaine cream โดยทาที่แขนเป็น

เวลานาน 15 นาที มีค่าเท่ากับ 2.76 ± 1.18 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) และเมื่อเพิ่มระยะเวลาในการทายาชาเป็น 30, 45, 60, 90, 120, และ 150 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้มีค่าเท่ากับ 3.63 ± 1.29 , 4.80 ± 1.69 , 6.01 ± 2.06 , 7.31 ± 2.09 , 8.94 ± 2.00 , และ 10.22 ± 1.99 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า baseline แล้ว พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

เมื่อนำผลการทดลองมาเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ของยาชาทั้ง 2 ชนิด ที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ พบว่ากลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีอาการชาหรือทนเจ็บได้ที่ความลึกมากกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตาราง 9 และภาพประกอบ 13

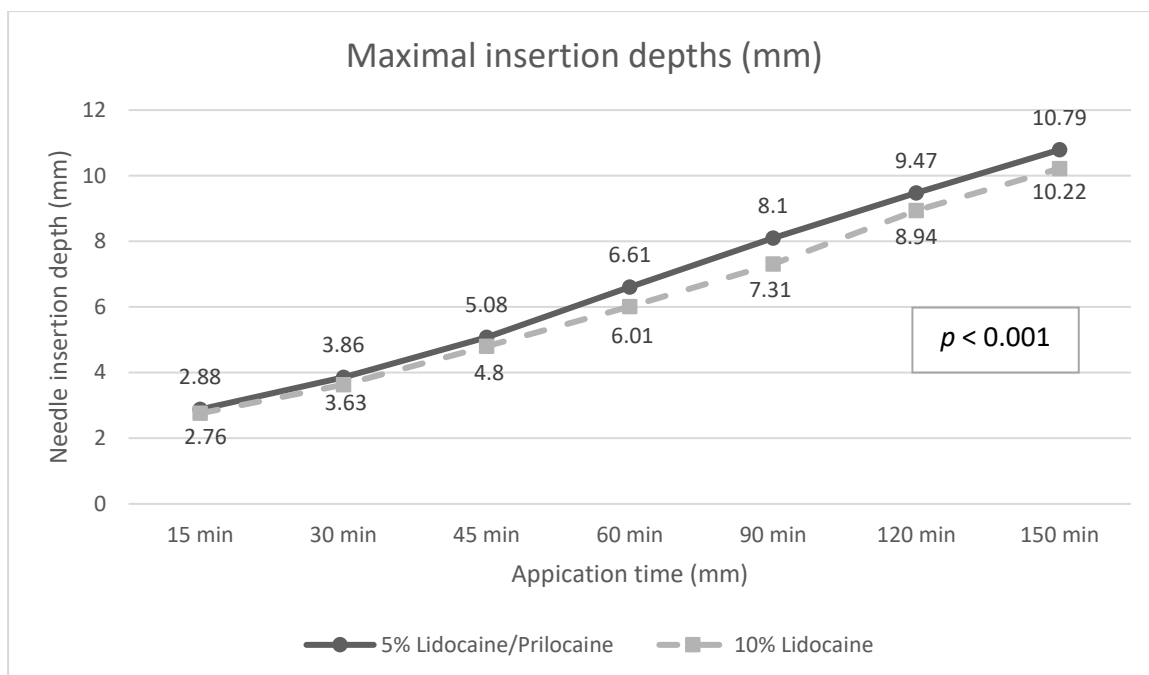
ตาราง 9 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชาที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

Application time (min)	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD		p-value*
	กลุ่ม 5% lidocaine/prilocaine cream (n=40)	กลุ่ม 10% lidocaine cream (n=40)	
15	2.88 ± 1.22	2.76 ± 1.18	<0.001
30	3.86 ± 1.48	3.63 ± 1.29	
45	5.08 ± 1.79	4.80 ± 1.69	
60	6.61 ± 2.09	6.01 ± 2.06	
90	8.10 ± 1.93	7.31 ± 2.09	
120	9.47 ± 1.69	8.94 ± 2.00	
150	10.79 ± 1.68	10.22 ± 1.99	

*กำหนด p -value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

n = numbers of volunteers, min = minutes, mm = millimeters



ภาพประกอบ 13 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากทายาชาที่ระยะเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

2.3 ระยะเวลาความชาของผิวหนัง หลังจากฉีดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที ภายในกลุ่มที่ได้รับยาชาชนิดเดียวกัน และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

เมื่อทำการทดสอบหลังจากฉีดยาชาบนแขนแต่ละข้างทันทีแล้ว หลังจากนั้นได้ ทดสอบในช่องที่ทายาชา 45, 60, และ 90 นาทีต่อ โดยการทดสอบหลังจากฉีดยาชาออกไป แล้ว 30, 60, และ 90 นาที ด้วยวิธีการแทงเข็มลงไปเช่นเดิม พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่ อาสาสมัครทนเจ็บได้ที่ระยะเวลาต่างๆ หลังฉีดยาชาออกแล้วในกลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream เป็นดังแสดงในตาราง 10 และภาพประกอบ 14

ตาราง 10 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากเช็ดยาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที

Application time (min)	Removal time (min)	N	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD	p-value*
45	0	40	5.08 $\pm$ 1.79	Reference
	30	40	5.53 $\pm$ 1.87	0.001
	60	40	5.29 $\pm$ 1.67	0.139
	90	40	4.45 $\pm$ 1.69	<0.001
60	0	40	6.61 $\pm$ 2.09	Reference
	30	40	7.54 $\pm$ 1.99	<0.001
	60	40	7.14 $\pm$ 1.99	<0.001
	90	40	6.08 $\pm$ 2.24	<0.001
90	0	40	8.1 $\pm$ 1.93	Reference
	30	40	8.63 $\pm$ 2.0	0.001
	60	40	7.68 $\pm$ 2.1	0.008
	90	40	6.44 $\pm$ 2.12	<0.001
120	0	40	9.47 $\pm$ 1.69	Reference
	30	40	9.41 $\pm$ 1.69	0.163
	60	40	9.03 $\pm$ 1.70	0.791
	90	40	7.19 $\pm$ 1.60	0.167
150	0	40	10.79 $\pm$ 1.68	Reference
	30	40	10.78 $\pm$ 1.71	0.927
	60	40	9.99 $\pm$ 1.85	<0.001
	90	40	7.99 $\pm$ 1.47	<0.001

*กำหนด p-value เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

จากตาราง 10 พบว่า หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 45 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีมีค่าเท่ากับ 5.08 ± 1.79 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าเพิ่มมากขึ้นเป็น 5.53 ± 1.87 มิลลิเมตร ซึ่งมากกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) แสดงว่าเมื่อเช็ดยาชาออกแล้ว ความชาที่ผิวหนังยังคงอยู่และมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเช็ดยาชาออก 60 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้เป็น 5.29 ± 1.67 มิลลิเมตร ซึ่งยังคงมากกว่าค่า Reference แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.139$) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่อาสาสมัครทนได้ลดลงจนน้อยกว่า baseline โดยมีค่าเท่ากับ 4.45 ± 1.69 มิลลิเมตร ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงถึงความชาที่ผิวหนังที่ลดลง

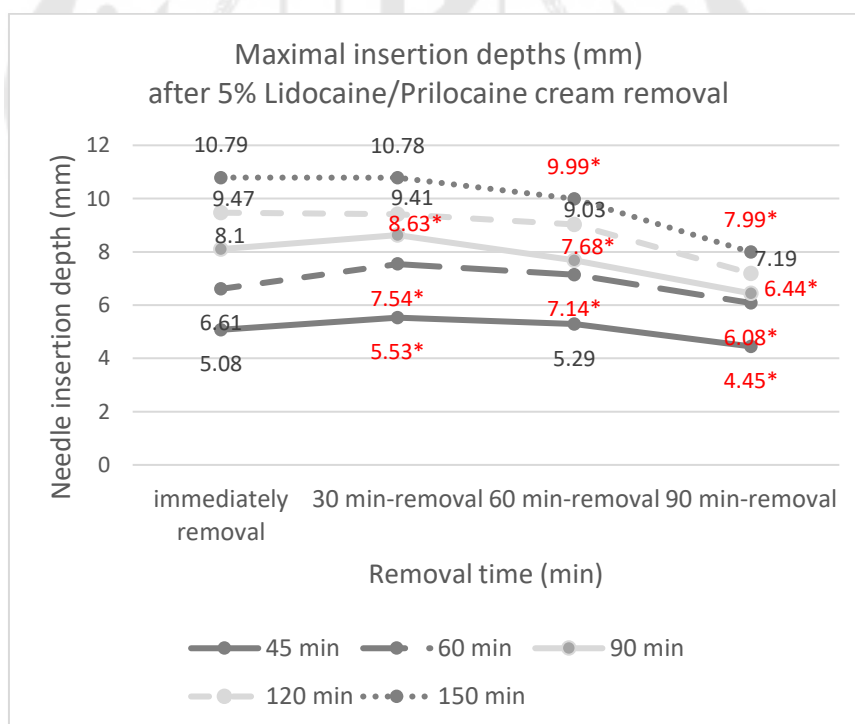
หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 60 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีมีค่าเท่ากับ 6.61 ± 2.09 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมา พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่มีค่าเพิ่มมากขึ้นเป็น 7.54 ± 1.99 และ 7.14 ± 1.99 มิลลิเมตรตาม หลังจากเช็ดยาชาออก 30 และ 60 นาทีลำดับ ซึ่งมากกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงถึงหลังจากเช็ดยาชาออก 30 และ 60 นาที ผิวหนังมีความชามากขึ้นแม้จะเช็ดยาชาออกแล้วอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามหลังจากเช็ดยาชาออก 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกลดลงมีค่าเท่ากับ 6.08 ± 2.24 มิลลิเมตร ซึ่งน้อยกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงถึงการลดลงของความชาที่ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญ

หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 90 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็ม หลังจากเช็ดยาชาออกทันทีมีค่าเท่ากับ 8.1 ± 1.93 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกมีค่าเพิ่มมากขึ้นเป็น 8.63 ± 2.0 มิลลิเมตร ซึ่งมากกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) แสดงถึงหลังเช็ดยาชาออก 30 นาที ยังคงมีการชาที่มากขึ้น ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเป็น 7.68 ± 2.1 และ 6.44 ± 2.12 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$ และ $p < 0.001$)

หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 120 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีมีค่าเท่ากับ 9.47 ± 1.69 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น

(Reference) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเท่ากับ 9.41 ± 1.69 , 9.03 ± 1.70 และ 7.19 ± 1.60 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า Reference อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.163$, 0.791 และ 0.167) แสดงถึงความชาที่ต่อเนื่องแม้เช็ดยาชาไปแล้ว 90 นาที

ในกลุ่มที่ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 150 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีมีค่าเท่ากับ 10.79 ± 1.68 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (Reference) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าเท่ากับ 10.78 ± 1.71 มิลลิเมตร ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline เล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.927$) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเท่ากับ 9.99 ± 1.85 และ 7.99 ± 1.47 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า Reference อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงถึงเมื่อยาทาชา 150 นาที หลังเช็ดออก 60 นาทีและ 90 นาที ความชาที่ผิวหนังจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ



*มีความสำคัญอย่างมีนัยทางสถิติ เมื่อเทียบกับค่า baseline

ภาพประกอบ 14 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ โดยเปรียบเทียบหลังจากเช็ดยาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที

ในกลุ่ม 10% Lidocaine cream เมื่อทดสอบการชาหลังจากเช็ดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที โดยดูความลึกของเข็มที่ทนเจ็บได้ ได้ผลออกมาดังตาราง 11 และ ภาพประกอบ 15

ตาราง 11 ค่าเฉลี่ยของความลึกของเข็มที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้ หลังจากเช็ดยาชา 10% Lidocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที

Application time (min)	Removal time (min)	N	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD	p-value*
45	0	40	4.80 $\pm$ 1.69	Reference
	30	40	4.57 $\pm$ 1.67	0.273
	60	40	4.28 $\pm$ 1.64	0.014
	90	40	3.52 $\pm$ 2.03	<0.001
60	0	40	6.02 $\pm$ 2.06	Reference
	30	40	5.75 $\pm$ 1.88	0.029
	60	40	5.02 $\pm$ 1.82	<0.001
	90	40	3.83 $\pm$ 1.70	<0.001
90	0	40	7.31 $\pm$ 2.09	Reference
	30	40	6.84 $\pm$ 1.72	0.067
	60	40	6.14 $\pm$ 1.66	<0.001
	90	40	4.65 $\pm$ 1.48	<0.001
120	0	40	8.94 $\pm$ 2.00	Reference
	30	40	8.02 $\pm$ 2.01	0.001
	60	40	6.77 $\pm$ 1.80	<0.001
	90	40	5.56 $\pm$ 1.92	<0.001
150	0	40	10.22 $\pm$ 1.99	Reference
	30	40	9.04 $\pm$ 1.79	<0.001
	60	40	7.36 $\pm$ 1.95	<0.001
	90	40	5.98 $\pm$ 1.65	<0.001

*กำหนด p-value เมื่อเทียบกับค่า Reference โดย < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

จากตาราง 11 พบว่า หลังจากทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 45 นาที ค่าเฉลี่ยหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีที่มีค่าเท่ากับ 4.80 ± 1.69 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงไม่แตกต่างจากเดิมเป็น 4.57 ± 1.67 ($p = 0.273$) และหลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเท่ากับ 4.28 ± 1.64 และ 3.52 ± 2.03 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$ และ $p < 0.001$) แสดงถึงความซาต่อเนื่องหลังการทายา 10% Lidocaine cream นาน 45 นาที จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 60 นาทีหลังเช็ดยาชาออก

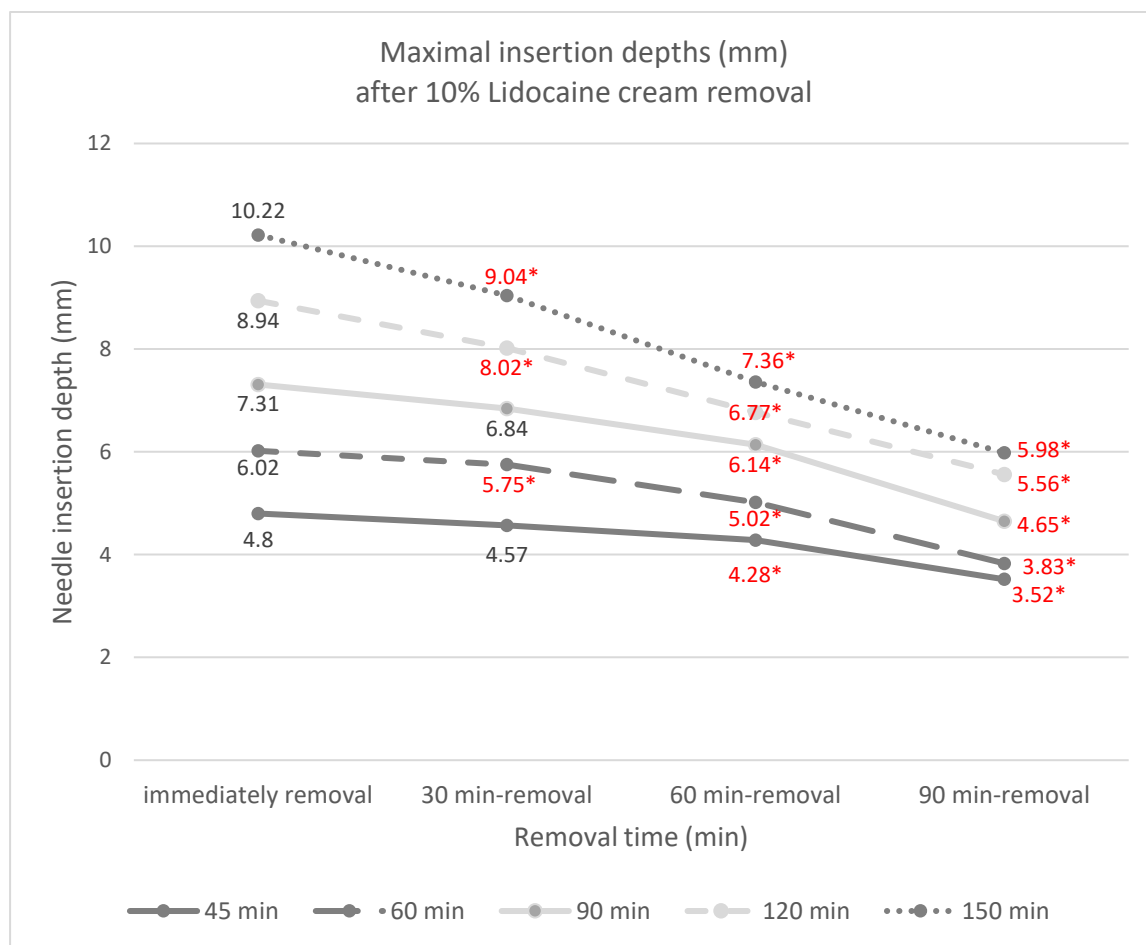
หลังจากทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 60 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีที่มีค่าเท่ากับ 6.02 ± 2.06 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกมีค่าลดลงเป็น 5.75 ± 1.88 , 5.02 ± 1.82 และ 3.83 ± 1.70 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.029$, $p < 0.001$ และ $p < 0.001$) แสดงถึงความซาที่ลดลงตั้งแต่ 30 นาทีแรกหลังเช็ดออกอย่างมีนัยสำคัญ

การทา 10% Lidocaine cream นาน 90 นาที หลังจากเช็ดออกค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีที่มีค่าเท่ากับ 7.31 ± 2.09 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเป็น 6.84 ± 1.72 มิลลิเมตร ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.067$) และพบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเป็น 6.14 ± 1.66 และ 4.65 ± 1.48 มิลลิเมตร หลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาทีตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงถึงความซาที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังเช็ดยาชาออก 60 นาที

หลังจากทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 120 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากเช็ดยาชาออกทันทีที่มีค่าเท่ากับ 8.94 ± 2.00 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline) ต่อมาหลังจากเช็ดยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเป็น 8.02 ± 2.01 , 6.77 ± 1.80 และ 5.56 ± 1.92 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$, $p < 0.001$ และ $p < 0.001$)

หลังจากทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 150 นาที ค่าเฉลี่ยของความลึกเช็ดยาชาออกทันทีที่มีค่าเท่ากับ 10.22 ± 1.99 มิลลิเมตร ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline) ต่อมา

หลังจากเช็ดยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครทนได้จะมีค่าลดลงเป็น 9.04 ± 1.79 , 7.36 ± 1.95 และ 5.98 ± 1.65 มิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงให้เห็นว่า เมื่อทายาชามากกว่าหรือเท่ากับ 120 นาที หลังเช็ดยาชาออกความชาจะลดลงเรื่อย ๆ โดยมีนัยสำคัญตั้งแต่ 30 นาทีแรกหลังเช็ด



*มีความสำคัญอย่างมีนัยทางสถิติ เมื่อเทียบกับค่า baseline

ภาพประกอบ 15 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครสามารถทนเจ็บได้ โดยเปรียบเทียบหลังจากเช็ดยาชา 10% lidocaine cream ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที

เมื่อนำข้อมูลที่ได้จากตาราง 10 และ 11 มาเปรียบเทียบความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้หลังจากเช็ดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที ระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream จะเป็นดังแสดงในตาราง 12 และภาพประกอบ 16

ตาราง 12 ค่าเฉลี่ยของความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้หลังจากเช็ดยาชาออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที

Application time (min)	Removal time (min)	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD		<i>p</i> -value*
		กลุ่ม 5% lidocaine/prilocaine cream	กลุ่ม 10 % lidocaine cream	
45	0	5.08 $\pm$ 1.79	4.80 $\pm$ 1.69	<0.001
	30	5.53 $\pm$ 1.87	4.57 $\pm$ 1.67	
	60	5.29 $\pm$ 1.67	4.28 $\pm$ 1.64	
	90	4.45 $\pm$ 1.69	3.52 $\pm$ 2.03	
60	0	6.61 $\pm$ 2.09	6.02 $\pm$ 2.06	
	30	7.54 $\pm$ 1.99	5.75 $\pm$ 1.88	
	60	7.14 $\pm$ 1.99	5.02 $\pm$ 1.82	
	90	6.08 $\pm$ 2.24	3.83 $\pm$ 1.70	
90	0	8.1 $\pm$ 1.93	7.31 $\pm$ 2.09	
	30	8.63 $\pm$ 2.0	6.84 $\pm$ 1.72	
	60	7.68 $\pm$ 2.1	6.14 $\pm$ 1.66	
	90	6.44 $\pm$ 2.12	4.65 $\pm$ 1.48	

ตาราง 12 (ต่อ)

Application time (min)	Removal time (min)	Maximal insertion depths (mm), Mean $\pm$ SD		<i>p</i> -value*
		กลุ่ม 5% lidocaine/prilocaine cream	กลุ่ม 10 % lidocaine cream	
120	0	9.47 $\pm$ 1.69	8.94 $\pm$ 2.00	
	30	9.41 $\pm$ 1.69	8.02 $\pm$ 2.01	
	60	9.03 $\pm$ 1.70	6.77 $\pm$ 1.80	
	90	7.19 $\pm$ 1.60	5.56 $\pm$ 1.92	
150	0	10.79 $\pm$ 1.68	10.22 $\pm$ 1.99	
	30	10.78 $\pm$ 1.71	9.04 $\pm$ 1.79	
	60	9.99 $\pm$ 1.85	7.36 $\pm$ 1.95	
	90	7.99 $\pm$ 1.47	5.98 $\pm$ 1.65	

*กำหนด *p*-value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณ

จากตาราง 12 เมื่อนำผลของค่าเฉลี่ยความลึกของเข็มหลังจากที่เขี่ยยาชาทั้ง 2 ชนิด ออกทันที, 30, 60 และ 90 นาที ระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที โดยใช้สถิติ Multi-level data analysis (Mixed linear model) ในการคำนวณแล้ว พบว่าพบว่า กลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีอาการชาหรือทนเจ็บได้ที่ความลึกมากกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)



*มีความสำคัญอย่างมีนัยทางสถิติ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มทา 10% Lidocaine cream ที่ระยะเวลาเดียวกัน

ภาพประกอบ 16 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยของความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครทนเจ็บได้หลังจากใช้ยาชา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream นาน (A) 45, (B) 60, (C) 90, (D) 120 และ 150 นาที

จากภาพประกอบ 16(A) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากเช็ดยาชา ทั้ง 2 ชนิด ระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream นาน 45 นาที พบว่าหลังเช็ดยาชาแล้ว 30 และ 60 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.508$ และ $p = 0.343$) ต่อมาหลังเช็ดยาชา 90 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทนเจ็บได้ดีมากกว่า 10% Lidocaine cream เช่นเดียวกันและมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

จากภาพประกอบ 16(B) หากทายานาน 60 นาที พบว่าหลังเช็ดยาชาแล้ว 30 และ 60 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.077$ และ $p = 0.205$) และหลังเช็ดยาชา 90 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream เช่นกัน และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

จากภาพประกอบ 16(C) หลังจากทายานาน 90 นาที พบว่าหลังเช็ดยาชาแล้ว 30 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.883$) ต่อมาหลังเช็ดยาชา 60 และ 90 นาที พบว่ากลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

จากภาพประกอบ 16(D) หลังจากทายานาน 120 นาที พบว่าหลังเช็ดยาชาแล้ว 30 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะทนเจ็บได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.011$) ต่อมาหลังเช็ดยาชา 60 และ 90 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทนเจ็บได้ที่ความลึกมากกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

จากภาพประกอบ 16(E) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความลึกหลังจากทายานาน 150 นาที พบว่าหลังเช็ดยาชาแล้ว 30, 60 และ 90 นาที กลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีอาการชาหรือทนเจ็บได้ที่ความลึกมากกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงเวลา ($p < 0.05$)

2.4 ผลข้างเคียงจากยาชาและการแทงเข็มฉีดยาที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

การประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในการทดสอบครั้งนี้ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาชาทั้ง 5% Lidocaine/Prilocaine cream และ 10% Lidocaine cream โดยประเมินจากอาการแดง (skin erythema), แสบและคัน (stinging and pruritus), รอยไหม้ (burn), และรอยดำ (post inflammatory hyperpigmentation) และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการแทงเข็มฉีดยา โดยประเมินจากการเกิดตุ่มนูนแดง (erythematous papules), จุดเลือดออก (bleeding), รอยฟกช้ำ (bruising), รอยดำ (post inflammatory hyperpigmentation), และมีการติดเชื้อที่ผิวหนัง (infections) ผลข้างเคียงดังกล่าวจะถูกประเมินทั้งหมด 3 ครั้ง โดยการประเมินครั้งแรกจะเกิดหลังการทดสอบทันที และอีกสองครั้งที่เหลือจะถูกประเมินในวันที่ 3 และ 1 สัปดาห์หลังการทดสอบ โดยให้การประเมินหลังทดสอบทันทีถือเป็น immediate adverse events และ ผลข้างเคียงจากการประเมินในวันที่ 3 และ 1 สัปดาห์ เป็น late adverse events ดังแสดงในตาราง 13

ตาราง 13 ผลข้างเคียงจากยาชาที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

Adverse events		5% Lidocaine/Prilocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	10% Lidocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	p-value*
Immediate	Skin erythema	9 (22.5%)	6 (15%)	0.39
	Stinging and pruritus	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0.09
	Burn	0 (0%)	0 (0%)	
	Post inflammatory hyperpigmentation	0 (0%)	0 (0%)	

ตาราง 13 (ต่อ)

Adverse events		5% Lidocaine/Prilocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	10% Lidocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	p- value*
Late	Skin erythema	0 (0%)	0 (0%)	
	Stinging and pruritus	0 (0%)	0 (0%)	
	Burn	0 (0%)	0 (0%)	
	Post inflammatory hyperpigmentation	0 (0%)	0 (0%)	

*กำหนด $p\text{-value} < 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตาราง 13 พบว่ามีอาการผื่นแดงที่เกิดผลข้างเคียงในกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream คือ มีอาการเป็นผื่นแดง (skin erythema) 9 คน คิดเป็น 22.5% และมีอาการคัน (irritating) 5 คน คิดเป็น 12.5% ซึ่งเมื่อติดตามอาการต่อไปอีก 3 วัน และ 1 สัปดาห์พบอาการข้างต้นหายหมด ในกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream พบว่ามีอาการเป็นผื่นแดง (skin erythema) 6 คน คิดเป็น 15% และมีอาการคัน (irritating) 1 คน คิดเป็น 2.5% ซึ่งเมื่อติดตามอาการต่อไปอีก 3 วัน และ 1 สัปดาห์ก็ไม่พบอาการดังกล่าวเช่นกัน และไม่พบว่ามีอาการผิวไหม้ (burn) หรือรอยดำ (post inflammatory hyperpigmentation) เกิดขึ้นกับทั้ง 2 กลุ่ม ในงานวิจัยนี้พบว่าการทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีโอกาสทำให้เกิดอาการแดงและระคายเคืองได้มากกว่า 10% Lidocaine cream แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.39$ และ $p = 0.09$)



ภาพประกอบ 17 ตัวอย่างการเกิดผื่นแดง (skin erythema) หลังจากใช้ยาชา

นอกจากผลข้างเคียงจากการทายาชาที่กล่าวถึงข้างต้น ในงานวิจัยนี้เก็บข้อมูลผลข้างเคียงของอาสาสมัครจากการแทงเข็มฉีดยาอีกด้วย ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 14 ผลข้างเคียงจากการแทงเข็ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream

Adverse events		5% Lidocaine/Prilocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	10% Lidocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	p-value*
Immediate	Erythematous papules	40 (100%)	40 (100%)	0.606
	Bleeding	29 (72.5%)	31 (77.5%)	
	Bruising	0 (0%)	0 (0%)	
	Post inflammatory hyperpigmentation	0 (0%)	0 (0%)	
	Infections	0 (0%)	0 (0%)	

ตาราง 14 (ต่อ)

Adverse events		5% Lidocaine/Prilocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	10% Lidocaine cream (จำนวน (%)) (n=40)	p- value*
Late	Erythematous papules	0 (0%)	0 (0%)	
	Bleeding	0 (0%)	0 (0%)	
	Bruising	0 (0%)	0 (0%)	
	Post inflammatory hyperpigmentation	0 (0%)	0 (0%)	
	Infections	0 (0%)	0 (0%)	

*กำหนด $p\text{-value} < 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

พบว่ามีอาการผื่นแดงที่เกิดผลข้างเคียงจากการแทงเข็มในกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream คือ มีอาการเป็นตุ่มแดง (erythematous papules) ทั้งหมด 40 คน คิดเป็น 100% และจุดเลือดออก (bleeding) 29 คน คิดเป็น 72.5% ซึ่งเมื่อติดตามอาการต่อไปอีก 3 วัน และ 1 สัปดาห์ก็ไม่พบอาการดังกล่าว และในกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream พบว่ามีอาการเป็นตุ่มแดง (erythematous papules) ทั้งหมด 40 คน คิดเป็น 100% เช่นกัน และจุดเลือดออก (bleeding) 31 คน คิดเป็น 77.5% โดยผลข้างเคียงดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ($p = 0.606$) ซึ่งเมื่อติดตามอาการต่อไปอีก 3 วัน และ 1 สัปดาห์ก็ไม่พบอาการดังกล่าวเช่นกัน และไม่พบว่ามีรอยฟกช้ำ (bruising) รอยดำ (post inflammatory hyperpigmentation) หรือการติดเชื้อ (infections) เกิดขึ้นกับทั้ง 2 กลุ่ม

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

ในปัจจุบันแพทย์ผิวหนังเราได้ดูแลรักษาผู้ป่วย ทั้งในเรื่องของโรคทางผิวหนัง และเรื่องของผิวพรรณความงาม การทำหัตถการบางอย่างก็มีความสำคัญเพื่อประกอบในการวินิจฉัย และเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาโรคทางผิวหนังและผิวพรรณความงามด้วย โดยที่หัตถการเหล่านี้อาจทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บปวดได้⁽¹⁾ และความเจ็บปวดเป็นอีกหนึ่งปัญหาสำคัญสำหรับแพทย์ ความเจ็บปวดอาจส่งผลให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายระหว่างรับการรักษา ส่งผลให้แพทย์ทำหัตถการได้อย่างไม่สะดวกและราบรื่น และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยอาจเกิดความรู้สึกไม่อยากทำหัตถการหรือไม่อยากมารับการรักษาอีก จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมียวิธีช่วยบรรเทาอาการเจ็บปวดของคนไข้ระหว่างการทำหัตถการได้^(2,3)

ยาชาชนิดทาเป็นหนึ่งในวิธีบรรเทาความเจ็บปวดที่แพทย์และผู้ป่วยเลือกใช้ เพื่อลดความเจ็บปวดในการทำหัตถการต่าง ๆ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดได้ดีเพียงพอต่อการทำหัตถการทางผิวหนัง มีความสะดวก ง่ายต่อการใช้งาน และผู้ป่วยจะไม่ต้องรู้สึกเจ็บปวดจากเข็มที่ใช้ฉีดยาชา โดยในปัจจุบันยาชาชนิดทาก็มีหลายชนิดให้เลือกใช้ แต่ยาชาชนิดทาที่เป็นที่ยอมรับ และได้รับความนิยมในการเลือกใช้ในวงการแพทย์อย่างกว้างขวาง คือ Eutectic Mixture of the Local Anesthetics lidocaine and prilocaine (5% EMLA™ cream)⁽⁴⁾ ซึ่งเป็นยาชารูปแบบครีมทาที่ถูกยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration) ตั้งแต่ปี 1992 และผ่านการตรวจสอบการอนุญาตโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แห่งประเทศไทย โดย 5% EMLA™ cream เป็นยาที่มีส่วนประกอบจากยาชา 2 ชนิด ได้แก่ 2.5% Lidocaine และ 2.5% Prilocaine (5% Lidocaine/Prilocaine cream) พบว่าจากการศึกษาที่ผ่านมาการทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ที่ผิวหนัง 60 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงลึกถึง 3 มิลลิเมตร⁽⁵⁾ และหากเพิ่มเวลาในการทาเป็น 120 นาที จะทำให้ผิวหนังชาลงลึกถึง 5 มิลลิเมตร⁽⁵⁾

เนื่องจากการใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream จำเป็นต้องใช้เวลาในการทาที่นาน เพื่อให้เกิดอาการชาและเพื่อลดความเจ็บปวดในการทำหัตถการ ซึ่งในทางปฏิบัติส่วนใหญ่ ในการทำหัตถการทางผิวหนังเวลาที่แนะนำในการทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ทิ้งไว้ก่อนทำหัตถการ คือ 60 นาที⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นเวลาที่อาจทำให้ผู้ป่วยและแพทย์ต้องเสียเวลา เสียโอกาสใน

การทำกิจกรรมอื่นๆ และในทางปฏิบัติอาจมีกรณีเร่งด่วนที่ไม่สามารถรอยาชาได้นานถึง 60 นาที ทำให้ได้ประสิทธิภาพของยาชาชนิดทาไม่เต็มที่ อีกทั้งใน 5% Lidocaine/Prilocaine cream มี prilocaine เป็นส่วนประกอบ ซึ่งเป็นตัวยาที่อาจทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้ หากใช้กับผู้ป่วยที่เป็นทารกอายุน้อยกว่า 12 เดือน (⁶), ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีชีกพีดี (G6PD deficiency) หรือผู้ป่วยที่กำลังอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาบางชนิด เช่น sulfonamides, dapsone, acetaminophen, nitrates, nitrites, phenobarbital เป็นต้น (⁹)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการพัฒนาสูตรการให้ยาชาแบบทาในรูปแบบ 4 - 10% Lidocaine cream เพื่อลดการใช้ Prilocaine ที่อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ภาวะ methemoglobinemia เป็นต้น ตัวอย่างเช่น 4-5% Liposomal Lidocaine cream (ELA-Max™ cream) ซึ่งถูกยอมรับโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration) แล้วเช่นกัน โดยมีระยะเวลาที่แนะนำในการทาทั้งชนิด 4% Liposomal Lidocaine cream เท่ากับ 60 นาที และหากเป็นชนิด 5% Liposomal Lidocaine cream จะใช้เวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า (rapid onset) โดยมีเวลาที่แนะนำในการทาเท่ากับ 30 นาที ซึ่งเป็นเวลาที่ใช้น้อยกว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream (¹⁰) และมีประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดที่ใกล้เคียงกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream (^{11, 12}) โดย Lidocaine เป็นยาที่มีการนำมาใช้เป็นระยะเวลานาน ซึ่งมีความเสี่ยงในการก่อให้เกิดอาการแพ้ น้อย ไม่ค่อยพบผื่นแพ้สัมผัสหลังการใช้ยา อาจพบผลข้างเคียงแบบไม่รุนแรงจากการทาได้ เช่น มีอาการแดงที่ผิวหนัง (skin erythema) (⁷) มีภาวะผิวซีด (blanching) (⁸) และยังไม่มีรายงานของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

ทางคณะผู้วิจัยจึงเกิดแนวคิดที่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาชาแบบทาที่มีความเข้มข้นมากขึ้นและไม่มี prilocaine เป็นส่วนประกอบ โดยในงานวิจัยนี้เลือกศึกษาประสิทธิภาพของ 10% Lidocaine cream เปรียบเทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยออกแบบงานวิจัยเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และเลือกทำการทดสอบแบบ split-side ในอาสาสมัคร 1 คน ให้ได้รับยาชาทั้ง 2 ชนิด โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดตัวแปรรบกวนต่างๆ เพื่อให้ผลการวิจัยแม่นยำและน่าเชื่อถือ การศึกษาวิธีการดำเนินงานวิจัย ทั้งเรื่องของบริเวณของผิวหนังและระยะเวลาที่ใช้ในการทายาชา เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ รวมไปถึงผลลัพธ์และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ แล้วรวบรวมข้อมูลมาปรับให้เข้ากับงานวิจัย และได้เลือกวิธีการวัดผลที่สามารถสื่อถึงการใช้ในเวชปฏิบัติ โดยเลือกเป็นแบบ Subjective measurement คือ การประเมินโดยอาสาสมัครด้วยการวัดระดับความ

เจ็บปวดหลังจากการทดสอบด้วยเข็ม โดยให้อาสาสมัครระดับความเจ็บปวดออกมาเป็น Verbal pain scale (VPS) และการประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยอาสาสมัครเองและแพทย์

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ 10% Lidocaine cream เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในการระงับความเจ็บปวด ระยะเวลาที่เกิดการชาที่ต่อเนื่องหลังฉีดยาชา และผลข้างเคียงของยาชาทั้งสองชนิด เพื่อมุ่งหวังหาทางเลือกใหม่และนำมาประยุกต์ใช้กับการรักษาของแพทย์ผิวหนัง

สรุปผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

อาสาสมัครในโครงการวิจัยมีจำนวนทั้งสิ้น 40 คน เป็นเพศชาย 14 คน และเพศหญิง 26 คน อาสาสมัครที่ทำการศึกษามีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 24.93 ± 3.84 ปี โดยมีอายุตั้งแต่ 18 จนถึง 34 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index) เฉลี่ยเท่ากับ 21.96 ± 3.03 กิโลกรัม/เมตร² โดยมีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 15.59 จนถึง 27.68 กิโลกรัม/เมตร² ค่า มีโรคประจำตัวทั้งหมด 5 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 12.5 ของอาสาสมัครทั้งหมด ได้แก่ พาหะธาลัสซีเมีย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5 ของอาสาสมัครทั้งหมด และภูมิแพ้อากาศ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 7.5 ของอาสาสมัครทั้งหมดมีประวัติแพ้ยา 1 คน ได้แก่ แพ้ยา Norfloxacin คิดเป็นร้อยละ 2.5 ของอาสาสมัครทั้งหมด

เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบที่บริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้างของอาสาสมัครคนเดียวกัน โดยที่ทุกคนจะได้รับการทดสอบด้วยยาชาทั้ง 2 ชนิดเหมือนกัน แบ่งเป็นแขนฝั่งซ้ายจะได้รับทายาชนิดที่หนึ่ง และแขนฝั่งขวาจะได้รับยาอีกชนิดที่เหลือ จึงสรุปได้ว่าข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristics) ของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการศึกษาระยะเวลาที่ใช้ทายาชาที่น้อยที่สุดที่ทำอาสาสมัครมีความชาที่ผิวหนังหรือทนเจ็บได้ถึง 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร

จากผลของการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีอาสาสมัครบางคนที่ไม่สามารถทนเจ็บได้ในทุกระดับความลึกที่ใช้ในการทดสอบ โดยกลุ่มที่ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream พบว่าอาสาสมัครทั้งหมด 40 คน สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 1, 2, 3 และ 4 มิลลิเมตร จากนั้นเหลือเพียง 39 คน สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 5, 6, 7, 8 และ 9 มิลลิเมตร และเหลือเพียง 31 คน สามารถทนเจ็บได้ถึง 10 มิลลิเมตร และสำหรับกลุ่มที่ได้รับ 10% Lidocaine cream พบว่าอาสาสมัครทั้งหมด 40 คน สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 1, 2 และ 3 มิลลิเมตร จากนั้นเหลือเพียง 39 คน สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 4, 5, 6 และ 7 มิลลิเมตร มี 38 คน ที่สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 8 มิลลิเมตร มี 31 คน ที่สามารถทนเจ็บได้ที่ความลึก 9 มิลลิเมตร และสุดท้ายมีเพียง 25 คน สามารถทนเจ็บได้ถึง 10 มิลลิเมตร

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream พบว่าหากต้องการให้ผิวหนังชาได้ถึง 1 และ 2 มิลลิเมตร จะต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 15.38 ± 2.37 และ 19.88 ± 9.84 นาทีตามลำดับ ซึ่งนานต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญ และต่อมาระยะเวลาที่ใช้ในการทายาชาจะเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญ ที่ระดับความลึกที่มากขึ้นโดยเริ่มตั้งแต่ 3 มิลลิเมตร ที่ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 27.38 ± 16.95 นาที ซึ่งนานขึ้นอย่างมีความสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) และที่ระดับความลึก 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 40.88 ± 24.02 , 54.62 ± 19.91 , 68.46 ± 25.70 , 80 ± 28.24 , 97.69 ± 30.17 , 111.92 ± 35.57 และ 123.87 ± 28.71 นาทีตามลำดับ ซึ่งนานขึ้นอย่างมีความสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในทำนองเดียวกันกับกลุ่มที่ได้รับ 10% Lidocaine cream พบว่าหากต้องการให้ผิวหนังชาได้ถึง 1 และ 2 มิลลิเมตร ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 15.38 ± 2.37 และ 20.25 ± 9.33 นาที ซึ่งนานต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญ และต่อมาที่ระดับความลึกที่มากขึ้นจาก 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ถึง 10 มิลลิเมตร ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 32.63 ± 23.75 , 45.38 ± 21.9 , 62.69 ± 28.77 , 78.85 ± 30.92 , 92.31 ± 33.46 , 106.18 ± 35.11 , 116.13 ± 32.63 และ 127.20 ± 21.70 นาทีตามลำดับ ซึ่งก็พบว่าใช้เวลานานขึ้นอย่างมีความสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกันในทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อดูระยะเวลาที่ให้ชาที่ระดับลึก 4 มิลลิเมตร ซึ่งจะเพียงพอสำหรับการทำหัตถการผิวหนัง จะพบว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 40 นาที และ 10% Lidocaine cream ต้องใช้เวลาทาอย่างน้อย 45 นาที

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทั้ง 2 กลุ่มแล้ว จะพบว่ากลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ใช้เวลาในการทานที่น้อยกว่ากลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream ในการทำให้ชาที่ระดับความลึกเดียวกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ผลการศึกษาความลึกที่มากที่สุดที่อาสาสมัครมีความชาที่ผิวหนังหรือทนเจ็บได้หลังจากทายาชา นาน 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที

จากผลของการศึกษาในแต่ละกลุ่ม ทั้งกลุ่มที่ได้ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที จะชาได้ลึกถึง 2.88 ± 1.22 , 3.86 ± 1.48 , 5.08 ± 1.79 , 6.61 ± 2.09 , 8.10 ± 1.93 , 9.47 ± 1.69 , และ 10.79 ± 1.68 มิลลิเมตรตามลำดับ และกลุ่มที่ได้ทายาชา 10% Lidocaine cream เป็นเวลานาน 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที จะชาได้ลึกถึง 2.76 ± 1.18 , 3.63 ± 1.29 , 4.80 ± 1.69 , 6.01 ± 2.06 , 7.31 ± 2.09 , 8.94 ± 2.00 , และ 10.22 ± 1.99 มิลลิเมตรตามลำดับ แสดงถึงความชาที่ผิวหนังจะเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่ใช้การทายาที่นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกันทั้ง 2 กลุ่ม แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่อาสาสมัครในกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะมีอาการชาหรือทนเจ็บได้ลึกมากกว่ากลุ่ม 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในทุกระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบ

ผลการศึกษาระยะเวลาชาที่ผิวหนัง หลังจากที่ใช้ยาชาออก 30, 60 และ 90 นาที

1. กลุ่มที่ได้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream

หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 45 และ 60 นาที พบว่าหลังจากที่ใช้ยาชาแล้ว 30 นาที มีความชาที่ผิวหนังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.001$ และ $p < 0.001$) หลังจากนั้นจะเริ่มลดลงเมื่อใช้ยาชาออกแล้ว 60 นาที แต่ยังคงชามากกว่า baseline จนกระทั่งหลังจากที่ใช้ยาชาออกครบ 90 นาที พบว่าความชาที่ผิวหนังจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกันกับหลังจากที่ทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 90 นาที จะพบว่าหลังจากที่ใช้ยาชาแล้ว 30 นาที ความชาที่ผิวหนังยังคงอยู่และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ($p = 0.001$) แต่หลังจากใช้ยาชาออก 60 และ 90 นาที พบว่าความชาจะมีค่าลดลงน้อยกว่า baseline อย่างมีนัยสำคัญสถิติ ($p = 0.008$ และ $p < 0.001$)

ในขณะที่หลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 120 นาที จะพบว่าความชาที่ผิวหนังลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญหลังจากใช้ยาชาออกไปแล้ว 30, 60 และ 90 นาที แสดงถึงความชาที่ต่อเนื่องแม้ใช้ยาชาไปแล้ว 90 นาที ในทำนองเดียวกันกับหลังจากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 150 นาที พบว่าหลังจากที่ใช้ยาชาออก

30 นาที ความขาวของผิวหนังจะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่หลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาที จะพบว่าความขาวที่ผิวหนังจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

แสดงให้เห็นว่าหากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 45, 60 และ 90 นาที ความขาวที่ผิวหนังจะยังคงอยู่และเพิ่มขึ้นหลังจากที่เช็ดยาชาออก 30 นาที หลังจากนั้นจะเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเช็ดออกครบ 90 นาที แต่หากทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream มากกว่าหรือเท่ากับ 150 นาที หลังเช็ดยาชาออกความขาวจะลดลงเรื่อย ๆ โดยมีนัยสำคัญตั้งแต่ 60 นาทีแรกหลังเช็ด ($p < 0.001$)

2. กลุ่มที่ได้ 10% Lidocaine cream

จากผลของการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ 10% Lidocaine cream พบว่าความขาวที่ผิวหนังจะมีแนวโน้มลดลงตามเวลาที่เพิ่มขึ้นหลังจากเช็ดยาชาออกไปแล้ว โดยหลังจากทายาชานาน 45 และ 90 นาที ความขาวที่ผิวหนังจะยังคงขาวต่อเนื่องหลังจากที่เช็ดยาชาออกไปแล้ว 30 นาที และจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเช็ดยาชาออก 60 และ 90 นาที ($p = 0.014$ และ $p < 0.001$) แต่สำหรับการทายาชา 10% Lidocaine cream นาน 60, 120 และ 150 นาที จะพบว่าความขาวของผิวหนังลดลงตั้งแต่ 30 นาทีแรกหลังเช็ดออกอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับระยะเวลาที่ทำให้ชาระหว่างยาชาทั้งสองชนิด หลังจากทายาชานาน 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที พบว่ากลุ่มที่ทำ 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะมีอาการชาที่ผิวหนังหรือทนเจ็บได้ที่มีความลึกมากกว่ากลุ่มที่ทำ 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ในทุกระยะเวลาหลังจากที่เช็ดยาชาออก

ผลการศึกษาในด้านผลข้างเคียง (adverse effect) จากการทดสอบ โดยได้แบ่งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบออกเป็น 2 กลุ่ม

1. ผลข้างเคียงจากยาชาที่เกิดขึ้นหลังการทดสอบ

1.1 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทันที

พบว่าเกิดผลข้างเคียงในกลุ่มที่ทำ 5% lidocaine/prilocaine cream ประกอบไปด้วยอาการผื่นแดง (skin erythema) และอาการคัน (pruritus) มากกว่ากลุ่มที่ทำ 10% Lidocaine cream แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.39$ และ $p = 0.09$) ซึ่งอาการดังกล่าวจะหายไปเอง และใช้เวลาไม่เกิน 3 วัน และสำหรับอาการอื่นๆ เช่น อาการแสบ (stinging), ผิวไหม้ (Burn) หรือรอยดำ (Post inflammatory hyperpigmentation) พบว่าไม่มีอาสาสมัครคนใดเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้

1.2 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลัง

ไม่พบว่าอาสาสมัครคนใดเกิดผลข้างเคียงใหม่ในภายหลัง

2. ผลข้างเคียงจากการแทงเข็ม

2.1 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทันที

พบว่าเกิดผลข้างเคียงจากการแทงเข็ม ประกอบไปด้วยตุ่มแดง (erythematous papules) และจุดเลือดออก (bleeding) เกิดขึ้นทั้งในกลุ่มที่ทา 5% lidocaine/prilocaine cream และกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine cream ได้ไม่แตกต่างกัน โดยอาการดังกล่าวจะหายไปเอง และใช้เวลาไม่เกิน 3 วัน สำหรับผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น รอยฟกช้ำ (Bruising) รอยดำ (Post inflammatory hyperpigmentation) หรือการติดเชื้อ (Infections) พบว่าไม่มีอาสาสมัครคนใดเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้

2.2 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลัง

ไม่พบว่ามีอาสาสมัครคนใดเกิดผลข้างเคียงใหม่ในภายหลัง

อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยในรูปแบบการทดลองทางคลินิก และเป็นงานวิจัยแรกที่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา ระหว่างยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream โดยผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีประสิทธิภาพทำให้ผิวหนังชาได้ลึกกว่าและเร็วกว่า รวมถึงให้ระยะเวลาชาที่ผิวหนังได้นานกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญ

ในกลุ่มยาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream เป็นยาชาที่มีใช้มานานและแพร่หลาย เป็นการนำยาชากลุ่ม Amide สองชนิดที่นำมาผสมกัน สามารถทำให้เกิดอาการชาที่ลึกมากขึ้นเรื่อยๆ เมื่อทานานขึ้น โดยระยะเวลาที่ทำให้ชาเพียงพอแก่การทำหัตถการที่ผิวหนังส่วนใหญ่ (4 มิลลิเมตร) จะอยู่ที่การทายาชา 40 นาทีขึ้นไป ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Wahlgren CF และคณะ⁽⁵⁾ ที่ศึกษาความชาของผิวหนังทดสอบโดยการกดเครื่องมือตัดชิ้นเนื้อ (disposable skin biopsy punch) ที่ความลึกต่างๆ โดยประเมินจาก 50% ของอาสาสมัครที่ทนเจ็บได้ พบว่าค่าเฉลี่ยของความลึกที่ทนได้หลังทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 60 และ 120 นาที อยู่ที่ประมาณ 3 และ 5 มิลลิเมตร ในการศึกษาดังกล่าว นอกจากนี้ Bjerring P และคณะ⁽⁵⁾ ศึกษาโดยใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 18 แทงไปที่ผิว พบว่าต้องทายาชา 5% Lidocaine/Prilocaine cream เป็นเวลา 90 นาที จึงจะสามารถทนเจ็บที่ความลึก 4 มิลลิเมตรได้ ผลการศึกษาที่แตกต่างกันนี้มีผลจากปัจจัยหลายอย่าง 1) การทดสอบความชานั้นเป็นความรู้สึกที่เป็นปัจเจกบุคคล จึงสามารถมีความแตกต่างกันได้ค่อนข้างมาก 2) วิธีการวิจัยที่ต่างกัน โดยในงานวิจัยของ Wahlgren CF และคณะ⁽⁵⁾ ใช้การอ่านผลด้วยตาเปล่า แต่งานวิจัยของเราจะใช้

การวัดเป็นแบบดิจิทัลซึ่งมีความละเอียดสูงกว่า 3) การใช้เครื่องมือในการเจาะผิวหนังที่ต่างกัน 4) อาสาสมัครมีความต่างกันทั้งจำนวนและเชื้อชาติที่ศึกษา 5) ตำแหน่งของผิวหนังที่ใช้ในการทดสอบ ซึ่งมีผลต่อการดูดซึมยาฯ ส่งผลให้ผลลัพธ์ที่ออกมาแตกต่างกันได้

อีกสิ่งที่น่าสนใจที่เราพบจากงานวิจัยนี้ คือ ระยะเวลาหลังเช็ดยาฯออกในกลุ่มที่ได้รับการทาด้วย 5% Lidocaine/Prilocaine cream จะพบว่าเมื่อทายาฯน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 นาที หลังเช็ดยาฯออก ความชาจะเพิ่มขึ้นในช่วง 30 นาทีแรก และค่อย ๆ ลดลงจนลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่หลังเช็ดออก 90 นาที ซึ่งการเพิ่มขึ้นของความชาและคงไว้ได้นานนี้ สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าของ Bjerring P และคณะ⁽⁵⁾ ซึ่งพบว่าเมื่อทายาฯน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 นาที หลังเช็ดยาฯจะพบความชาที่มากขึ้นเช่นกัน แต่การทายาฯ 5% Lidocaine/Prilocaine cream นาน 120 นาที ไม่พบการเพิ่มขึ้นของความชา ซึ่งไม่พบปรากฏการณ์นี้ในกลุ่มที่ทายา 10% Lidocaine cream ในงานวิจัยของเรา การชาที่มากขึ้นนี้จึงน่าจะเป็นจากยาส่วนของ Prilocaine เมื่อดูจากคุณสมบัติของ Lidocaine และ Prilocaine แล้ว พบว่าทั้งสองตัวยามีคุณสมบัติที่ใกล้เคียงกันมาก ตั้งแต่ระยะเวลาเริ่มชา (onset) ระยะเวลาออกฤทธิ์ (duration) และค่า pKa แต่พบว่าความสามารถในการละลายในไขมัน (lipid solubility) ของยาทั้งสองชนิดมีความต่างกัน โดย Lidocaine มี lipid solubility ที่ 2.9 และ Prilocaine ที่ 0.9⁽⁴⁰⁾ ซึ่งอาจจะมีผลต่อการแพร่ของยาผ่านชั้น stratum corneum และ epidermis เพื่อลงมาออกฤทธิ์ที่เส้นประสาทในชั้น dermis จึงเกิด delay effects จากการค่อย ๆ แพร่ของ Prilocaine ยาที่สะสม (drug reservoir) อยู่ใน stratum corneum และ epidermis อย่างไรก็ตาม ในทุกระยะเวลาการทายา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ในงานวิจัยนี้พบว่า ความชายังคงอยู่ต่อเนื่อง และลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 90 นาทีหลังเช็ดยาฯออกแล้ว จากผลวิจัยนี้เมื่อนำไปใช้ในเวชปฏิบัติหากเราทายาฯน้อยกว่า 90 นาที การเช็ดออกยาฯออกก่อนทำหัตถการ 30 นาที ความชาก็ยังคงอยู่หรือมากขึ้นซึ่งมีส่วนช่วยทำให้สะดวกในการบริหารจัดการมากขึ้น

ในส่วนของยาฯ 10% Lidocaine cream มีการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติแต่ไม่แพร่หลาย มีการผลิตและจำหน่ายในทางการค้าและผ่านองค์การอาหารและยาในบางประเทศ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาวิจัยในยาฯ 10% Lidocaine cream ตัวนี้นัก จากผลที่เราพบในงานวิจัยนี้ พบว่าการทา 10% Lidocaine cream ที่งัวนานขึ้น จะส่งผลให้เกิดการชาที่ผิวหนังที่ลึกขึ้นเรื่อย ๆ โดยพบว่าระยะเวลาการทายา 10% Lidocaine cream อย่างน้อยที่เพียงพอให้เกิดการชาในการทำหัตถการทางผิวหนังส่วนใหญ่ (ความลึกประมาณ 4 มิลลิเมตร) อยู่ที่ 45 นาที หลังเช็ดยาฯออกแล้ว ในกลุ่ม 10% Lidocaine cream ไม่พบความชาที่ลึกขึ้นในช่วงแรกเหมือน 5%

Lidocaine/Prilocaine cream โดยความซาที่ผิวจะลดลงเรื่อย ๆ จนมีนัยสำคัญที่ 90 นาทีหลังเช็ดยาซาออก หากทายาซาน้อยกว่า 90 นาที และชาลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 60 นาทีหลังเช็ดยาซาออก หากทายาซามากกว่า 90 นาที ซึ่งเป็นเวลานานเพียงพอในการทำหัตถการทางผิวหนังส่วนใหญ่

เมื่อนำผลการทดลองในงานวิจัยนี้มาเปรียบเทียบกับระหว่างยาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และ 10% Lidocaine cream ในงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่ายาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream สามารถทำให้เกิดการชาของผิวหนังที่ลึกกว่า 10% Lidocaine cream เมื่อใช้เวลาในการทายาที่เท่ากัน และใช้เวลาในการทำให้ชาที่ความลึกในชั้นผิวหนังที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ยังแสดงให้เห็นถึง ระยะเวลาในการคงอยู่ของความซาหลังเช็ดยาซาออกแล้วในกลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream ดีกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นในทางปฏิบัติหากไม่มีข้อห้ามในการใช้ Prilocaine ในการทำหัตถการทางผิวหนังการเลือกใช้ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ยังคงเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพที่ดีและเหนือกว่า 10% Lidocaine cream รวมทั้งในแง่ของความปลอดภัยที่ใช้ปริมาณยา Lidocaine น้อยกว่ามากลดโอกาสการเกิด systemic toxicity เมื่อนำมาใช้

ผลของงานวิจัยเรานี้มีความแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้าของ Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾ และ Oluwadun OB และคณะ⁽³⁵⁾ ที่วิจัยเปรียบเทียบยาชาทั้ง 2 ชนิดเช่นเดียวกัน Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ศึกษาโดยใช้เข็มสะกิดและเจาะเข้าไปในผิว 1 มิลลิเมตร โดยพบว่ายาชาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนของ Oluwadun OB และคณะ⁽³⁵⁾ ทำการทดสอบโดยใช้เข็มขนาด 18G แทงเข้าเส้นเลือดบริเวณหลังมือ (venous cannulation) หลังจากทายาซานาน 60 นาทีเพียงช่วงเวลาเดียว ก็พบว่ากลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream และ 10% Lidocaine cream มีความซาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้พบว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีประสิทธิภาพดีกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนที่สำคัญที่มีผลทำให้เกิดความแตกต่างกันมากที่สุดคือ วิธีการดำเนินงานวิจัย โดยต่างกันทั้งในเรื่องการวัดซึ่งในงานวิจัยของเรามีการพัฒนาเครื่องมือให้สามารถวัดค่าได้ละเอียดและต่อเนื่อง การแปลผลของข้อมูล การควบคุมตัวแปรต่าง ๆ รวมไปถึงการรับรู้ถึงความเจ็บปวดในแต่ละเชื้อชาติและบุคคล

ในส่วนของผลข้างเคียงนั้น ไม่พบว่าการเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงกับทั้งงานวิจัยของเราและก่อนหน้า เกิดแต่เพียงผลข้างเคียงชนิดไม่รุนแรง และอาการเหล่านั้นจะค่อยๆหายไปได้เอง โดยในงานวิจัยนี้พบว่าการแแดงและแสบคัน ซึ่งบ่งบอกถึงความระคายเคืองที่มากกว่าใน

กลุ่ม 5% Lidocaine/Prilocaine cream แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยงานวิจัยของ Sakamoto M และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่าเกิดอาการแดง (skin erythema) 29.4% ในกลุ่มที่ทา 10% Lidocaine gel และพบภาวะผิวสีซีดลง (blanching) 8.8% ในกลุ่มที่ทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream แต่ในงานวิจัยของ Oluwadun OB และคณะ⁽³⁵⁾ พบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream และกลุ่มที่ได้ 10% Lidocaine cream จะเกิดอาการแสบ (stinging) 2.9% และ 5.9% ตามลำดับ เกิดภาวะผิวสีซีดลง (blanching) รวม 8.8% แต่ไม่พบว่ามีอาการแดง (skin erythema) เกิดขึ้น จากข้อมูลที่ได้ผลข้างเคียงเฉพาะที่จากยาชาทั้งสองชนิดนี้จึงไม่ได้แตกต่างกัน

จากผลที่ได้ในงานวิจัยนี้เมื่อนำไปใช้ในทางปฏิบัติในการทำหัตถการทางผิวหนัง พบว่าการทายา 30 นาที ก็เพียงพอ สำหรับการทำการหัตถการที่ลึกประมาณหนึ่งแท่ง เช่น Non-ablative fractional laser, ablative lasers สำหรับรอยโรคในชั้น epidermis เช่น seborrheic keratosis, solar lentigo เป็นต้น โดยยาชาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันในทางคลินิกทั้งในแง่ ระยะเวลาที่เริ่มชาหรือระยะเวลาที่ชาต่อเนื่อง แต่หากต้องการทำการหัตถการที่ลึกลงมาถึง subcutis เช่น shave biopsy, focused ultrasound therapy, epilation เป็นต้น จะต้องทายาชาอย่างน้อย 45 นาที โดยพบว่า 5% Lidocaine/Prilocaine cream สามารถให้ระยะเวลาชานานกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามในการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติซึ่งมีหัตถการหลากหลายรูปแบบและในบางครั้งทำให้เกิดการกระตุ้นความเจ็บปวดที่ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง เช่น การทำเลเซอร์ลอกผิว การฉีดยาหลายจุดอย่างต่อเนื่อง เป็นต้น อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาชาแตกต่างจากในงานวิจัยที่มีการจุ่มเข็มไม่กี่ครั้งได้

โดยภาพรวมพบว่าผลการทดสอบของทุกงานวิจัย มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน คือทั้งยาชาแบบทาชชนิด 10% Lidocaine cream และ 5% Lidocaine/Prilocaine cream สามารถใช้เป็นยาระงับความเจ็บปวดสำหรับหัตถการทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน และจากงานวิจัยนี้พบว่ายาทา 5% Lidocaine/Prilocaine cream ให้ประสิทธิภาพในการเกิดความชาที่ผิวหนังได้ดีกว่า 10% Lidocaine cream อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในแง่ของระดับความลึกของผิวหนังที่เกิดการชา ระยะเวลาที่ต้องใช้ในการทายาชา และระยะเวลารู้สึกชาต่อเนื่องหลังเช็ดยาชาออกแล้ว สำหรับในเรื่องของผลข้างเคียงของยาชาทั้ง 2 ชนิด ไม่พบการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง และสามารถใช้งานได้อย่างปลอดภัยทั้งคู่ ในความคิดเห็นของผู้วิจัยจึงคิดว่า ยาทา 10% Lidocaine cream สามารถนำมาใช้เป็นอีกทางเลือกที่ดีในการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามหรือ

แพ้ยาล Prilocaine อย่างไรก็ตาม 10% Lidocaine cream ยังไม่สามารถนำมาใช้ทดแทน 5% Lidocaine/Prilocaine cream ได้ทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ตาราง 15 เปรียบเทียบงานวิจัยนี้กับงานวิจัยก่อนหน้า

วิจัย	Sakamoto M และคณะ ⁽³²⁾	Oluwadun OB และคณะ ⁽³⁹⁾	Our study
ปีที่ศึกษาวิจัย (ค.ศ.)	1993	2019	2021
วิธีการศึกษาวิจัย	Randomized controlled trial	Randomized controlled trial	Randomized controlled trial
จำนวนอาสาสมัคร	34 คน	102 คน	40 คน
เพศ (คน)	ชาย (31), หญิง (3)	ชาย (41), หญิง (61)	ชาย (14), หญิง (26)
อายุ	22-47 ปี	18-60 ปี	18-34 ปี
ยาชาที่นำมาศึกษา	- 10% Lidocaine gel - EMLA™ cream	- 10% Lidocaine cream - EMLA™ cream - placebo	- 10% Lidocaine cream - EMLA™ cream
บริเวณที่ทายาชา	Ventral of forearms	Dorsal of hands	Ventral of forearms
ระยะเวลาที่ทายาชา	30, 60 และ 90 นาที	60 นาที	15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 150 นาที
Occlusion	Occlusion by Tegaderm	Occlusion by gauze	Occlusion by Tegaderm
ทดสอบหลังใช้ยาชา	30 นาที	-	30, 60 และ 90 นาที

ตาราง 15 (ต่อ)

วิจัย	Sakamoto M และคณะ ⁽³²⁾	Oluwadun OB และคณะ ⁽³⁹⁾	Our study
Pain assessments	Pinpricked with 26G needle and advancing the needle to 1 mm depth then evaluated by Verbal pain scale (VPS)	Performed venous cannulation using 18G cannula and evaluated by Visual analogue scale (VAS) and Verbal pain scale (VPS)	Performed by 22G needle insertion from 1 to 10 mm depth and evaluated by Verbal pain scale (VPS)
ผลลัพธ์	- The mean pinprick score of 10% Lidocaine gel continued to diminish up to 90 min ($p<0.01$), and that of either 5% Lidocaine/Prilocaine cream continued to decrease even at 30 min after removal ($p<0.05$) - The corresponding pain score between 10% Lidocaine gel group and 5% Lidocaine/Prilocaine cream group were similar	- The mean VAS score was significantly lower with either 5% Lidocaine/Prilocaine cream or 10% Lidocaine cream than placebo ($p<0.001$) - But VAS score between 5% Lidocaine/Prilocaine cream and 10% Lidocaine cream was similar ($p=0.45$)	The corresponding depth and application time of 5% Lidocaine/Prilocaine cream for analgesic effects were significantly better than of 10% Lidocaine cream ($p<0.001$)

ตาราง 15 (ต่อ)

วิจัย	Sakamoto M และคณะ ⁽³²⁾	Oluwadun OB และคณะ ⁽³⁹⁾	Our study
ผลข้างเคียง	- In 10% Lidocaine gel: skin erythema (29.4%) - In 5% Lidocaine/Prilocaine cream: blanching (8.8%) - no severe side effects	Both of 5% Lidocaine/Prilocaine cream and 10% Lidocaine cream: - stinging (2.9% and 5.9%) - blanching (8.8%) - no skin erythema - no severe side effects	- In 10% Lidocaine cream: skin erythema (15%) and pruritus (2.5%) - In 5% Lidocaine/Prilocaine cream: skin erythema (22.5%) and pruritus (12.5%) - no severe side effects

สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยที่ได้รวบรวมมา จึงได้ข้อสรุปว่า ยาชาแบบทาทนิต 5% Lidocaine/Prilocaine cream มีประสิทธิภาพในการทำให้ชาที่ผิวหนังได้ดีกว่ายาชาแบบทาทนิต 10% Lidocaine cream โดยที่มีผลข้างเคียงเฉพาะที่ไม่แตกต่างกัน

ข้อดีของการศึกษาวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบความลึกและระยะเวลาที่ทำให้ชา ระหว่างยาทา 10% Lidocaine cream เทียบกับ 5% Lidocaine/Prilocaine cream ได้อย่างละเอียดและครบถ้วนมากขึ้น
2. เป็นการศึกษาวิจัยโดยออกแบบการทดลองให้เป็นแบบ split side เพื่อลดตัวแปรรบกวนต่างๆ ให้มากที่สุด และเพื่อให้มีข้อมูลของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม (balanced baseline characteristic)

ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

1. งานวิจัยนี้มีอายุเฉลี่ยของกลุ่มอาสาสมัครเท่ากับ 24.93 ± 3.84 ปี โดยมีอายุน้อยที่สุดเท่ากับ 18 ปี และมากที่สุดเท่ากับ 34 ปี ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงวัยรุ่นและวัยกลางคน ซึ่งในชีวิตจริงอาจพบว่ามีคนไข้ที่จำเป็นต้องใช้ยาชาชนิดทาในช่วงอายุอื่นๆ ด้วย
2. หัตถการทางผิวหนังส่วนใหญ่ในปัจจุบันมักจะเกิดขึ้นบนใบหน้า แต่เนื่องจากเป็นบริเวณที่คนทั่วไปกังวลในความสวยงาม งานวิจัยนี้จึงเลือกที่จะทดสอบในบริเวณอื่นแทน จึงหลีกเลี่ยงมาทำบริเวณท้องแขน
3. การวัดผลในเรื่องของการระบับความเจ็บปวดหรือความชาที่ผิวหนัง สามารถทำได้เพียงรูปแบบของ Subjective measurement

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการทดสอบกับผิวหนังบริเวณอื่นร่วมด้วย เนื่องจากแต่ละบริเวณมีความหนาของชั้นผิวหนังที่ไม่เท่ากัน
2. นอกจากการแทงเข็มฉีดยาแล้ว ยังมีหัตถการทางผิวหนังวิธีอื่นๆ ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดได้ ดังนั้น จึงควรมีวิธีการทดสอบอื่นๆ เช่น การใช้เครื่องเลเซอร์ชนิดมีแผล (ablative laser) มาใช้ในงานวิจัยร่วมด้วย
3. ควรมีการศึกษาที่สามารถใช้การวัดผลที่เป็น Objective measurement ได้ เพื่อให้เกิดความถูกต้องและเป็นมาตรฐานมากขึ้น

บรรณานุกรม

1. Juhlin L, Evers H, Broberg FA. lidocaine-prilocaine cream for superficial skin surgery and painful lesions. *Acta Derm Venereol.* 1980; 60: 544–6.
2. Ashburn M. Burn pain: the management of procedure-related pain. *J Burn Care Rehabil.* 1995; 16: 365–71.
3. Sokolowski C, Giovannitti JJ, Boynes S. Needle phobia: etiology, adverse consequences, and patient management. *Dent Clin North Am.* 2010; 54: 731–44.
4. Juhlin L, Evers H. EMLA: a new topical anaesthetic. *Adv Dermatol.* 1990; 5: 75-92.
5. Wahlgren CF, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(4): 584-8.
6. Lähteenmäki T, Lillieborg S, Ohlsén L, Olenius M, Strömbeck J. Topical analgesia for the cutting of split-skin grafts: a multicenter comparison of two doses of a lidocaine/prilocaine cream. *Plast Reconstr Surg.* 1988; 82: 458-62.
7. Hallén B, Olsson GL, Uppfeldt A. Pain-free venepuncture. Effect of timing of application of local anaesthetic cream. *Anaesthesia.* 1984; 39(10): 969-72.
8. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S, Danielson K, CH DV. Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. *Br J Anaesth.* 1990; 64(1): 72-6.
9. Sobanko J, Miller C, Alster T. Topical anesthetics for dermatologic procedures: a review. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 709-21.
10. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg.* 2001; 27(12): 1019-26.
11. Friedman PM, Fogelman JP, Nouri K, Levine VJ, Ashinoff R. Comparative study of the efficacy of four topical anesthetics. *Dermatol Surg.* 1999; 25(12): 950-4.
12. BD B, EJ M, RL. M. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 3 0 -minute application time. *Dermatol Surg.*

1998; 24(5): 537-41.

13. Cousins M. Neural Blockade in clinical anesthesia and management of pain. 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 1998.

14. Covino B. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 1986; 58: 701-16.

15. Huang W, Vidimos A. Topical anesthetics in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 286-98.

16. Hjelm M, Ragnarsson B, Wistrand P. Biochemical effects of aromatic compounds. 3. Ferrihaemoglobinaemia and the presence of p-hydroxy-o-toluidine in human blood after the administration of prilocaine. *Biochemical Pharmacology.* 1972; 21: 2825-34.

17. Mackie B, Mackie L. The PABA story. *Australas J Dermatol.* 1999; 1: 51-3.

18. Tahir A, Webb J, Allen G, Nancarrow J. The effect of local anaesthetic cream (EMLA) applied with an occlusive dressing on skin thickness. Does it matter? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006; 59: 404-8.

19. Bjerring P, Andersen P, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 655-60.

20. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br J Anaesth.* 1990; 64(2): 173-7.

21. J W, A B, PH T, JL S, A B. Contact urticaria from EMLA cream. *Contact Dermatitis.* 2004; 51: 284-7.

22. Ismail F, Goldsmith P. EMLA cream-induced allergic contact dermatitis in a child with thalassaemia major. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 111.

23. Van den Hove J, Decroix J, Tennstedt D, Lachapelle J. Allergic contact dermatitis from prilocaine, one of the local anaesthetics in EMLA cream. *Contact Dermatitis.* 1994; 30: 239.

24. McKinlay J, Hofmeister E, Ross E, MacAllister W. EMLA cream-induced eye injury. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 855-6.

25. Friedman P, Mafong E, Friedman E, Geronemus R. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 1019-26.

26. Rincon E, Baker R, Iglesias A, Duarte A. CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum. *Pediatr Emerg Care.* 2000; 16: 252–4.
27. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16(4): 250-4.
28. Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham B. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4 % liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics.* 2002; 109: 1093–9.
29. de Oliveira A, Ribeiro C, Oliveira A, Correia V, Pinto J, Santos-Júnior E, et al. Analgesic efficacy of 10% lidocaine spray during nasoenteral catheterization: Randomized triple-blind trial. *Eur J Pain.* 2020; 3: 536-43.
30. Kaygusuz I, Susaman N. The effects of dexamethasone, bupivacaine and topical lidocaine spray on pain after tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 7: 737-42.
31. Kano T, Nakamura M, Hashiguchi A, Morioka T, Mishima M, Nakano M. Dermal patch anaesthesia for venous cannulation with 1 0 % lignocaine gel containing glycyrrhetinic acid monohemiphthalate disodium as an absorption promoter. *Anaesthesia.* 1992; 47: 708-10.
32. Sakamoto M, Kano T, Sadanaga M, al. e. Dermal patch anaesthesia: comparison of 10% lignocaine gel with absorption promoter and EMLA cream. *Anaesthesia.* 1993; 48(5): 390-2.
33. Hruza G. Anesthesia. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology.* 4 ed. UK: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 2440-49.
34. Chapman C, Casey K, Dubner R, Foley K, Gracely R. Reading AE. Pain measurement: an overview *Pain.* 1985; 22: 1-31.
35. Huskisson E. Visual analogue scales. In: Melzack R, editor. *Pain measurement and assessment.* New York: Raven Press; 1983. p. 33-7.
36. Price D, McGrath P, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue

scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983; 17: 45-56.

37. Quiding H, Häggquist S-O. Visual analogue scale and the analysis of analgesic action. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983; 24: 475-8.

38. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006; 15: 17-24.

39. Oluwayemisi O, Oyebola A. EMLA cream vs 10% lidocaine cream for attenuating venous cannulation pain. *Ann Afr Surg*. 2019; 16(1): 4–10.

40. Cousins MJ, Mather LE. Clinical pharmacology of local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*. 1980; 8(3): 257-77.



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นิพนธ์ จุฬพัฒน์พงษ์
วัน เดือน ปี เกิด	9 ธันวาคม 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2559 คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล จาก มหาวิทยาลัยมหิดล

