

LORAZEPAM VERSUS PLACEBO FOR REDUCTION OF ANXIETY AND POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENT UNDERWENT THIRD MOLAR SURGERY: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CONTROL CLINICAL TRIAL

Pattraporn SAOWAPA¹ and Surapong VONGVATCHARANON¹

1 Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Thailand; miracle.mp@hotmail.com (P. S.);
surapong.v@psu.ac.th (S. V.)

ARTICLE HISTORY

Received: 16 August 2024

Revised: 30 August 2024

Published: 13 September 2024

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate the effectiveness of premedication with lorazepam on anxiety and post-operative pain reduction in outpatient third-molar surgery. This is a clinical research study, a randomized controlled trial (RCT) design, double-blinded, and split-mouth technique. There were 30 participants divided into two groups: Group A was premedication with lorazepam 0.5 mg before the first operation and with a placebo before the second operation, and Group B was premedication with a placebo before the first operation and lorazepam 0.5 mg before the second operation. Anxiety levels were assessed 1 day before surgery and on the operative day. Pain levels were measured at 2, 3, 4, 6, and 8 hours post-surgery. Before the analysis, the new study group was classified as the group that received lorazepam and a placebo. Results of this research showed that lorazepam significantly decreased anxiety levels compared to a placebo both one day before surgery and on the operative day. Furthermore, its effects persisted for a longer duration. Additionally, lorazepam effectively reduced pain levels at 4-6 hours post-surgery and demonstrated a more substantial reduction in pain at 2 hours post-surgery compared to the placebo group. So, Administration of lorazepam significantly reduces anxiety and pain more effectively than a placebo, and its therapeutic effects are sustained for a longer period compared to the placebo.

Keywords: Anxiety, Pain, Lorazepam, Placebo

CITATION INFORMATION: Saowapa, P., & Vongvatcharanon, S. (2024). Lorazepam Versus Placebo for Reduction of Anxiety and Postoperative Pain in Patient Underwent Third Molar Surgery: A Double-Blind, Randomized Control Clinical Trial. *Procedia of Multidisciplinary Research*, 2(9), 22

การศึกษาประสิทธิภาพของลอราซีแอมเปรียบเทียบกับยาหลอกในการลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด: การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและควบคุมที่อำพรางสองฝ่าย

ภัทรพร เสาวภา¹ และ สุรพงษ์ วงศ์วัชรานนท์¹

1 คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; miracle.mp@hotmail.com (ภัทรพร);
surapong.v@psu.ac.th (สุรพงษ์)

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดประสิทธิภาพของลอราซีแอมในการลดความวิตกกังวล และลดความเจ็บปวดหลังทำหัตถการในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด เป็นการศึกษาทางคลินิกชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม อำพรางสองฝ่าย และแบ่งส่วนช่องปาก ผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน ถูกแบ่งกลุ่มเอและบี กลุ่มเอได้รับยาลอราซีแอมก่อนผ่าตัดครั้งที่ 1 และยาหลอกในครั้งที่ 2 กลุ่มบีได้รับยาหลอกก่อนผ่าตัดครั้งที่ 1 และยาลอราซีแอมในครั้งที่ 2 ประเมินความวิตกกังวลในคืนก่อนทำหัตถการและในวันที่ทำหัตถการ และทดสอบความเจ็บปวดหลังทำหัตถการ วิเคราะห์ข้อมูลโดยจัดเป็นกลุ่มยาหลอกและลอราซีแอม ผลการศึกษา คือ ลอราซีแอมช่วยลดระดับความวิตกกังวลมากกว่า และมีฤทธิ์ยาวนานกว่ายาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญ และลอราซีแอมยังลดระดับความเจ็บปวดมากกว่ายาหลอกในช่วง 2 ชั่วโมงที่ 2 หลังทำหัตถการ และในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ ระดับความเจ็บปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มลอราซีแอม ดังนั้นการให้ลอราซีแอมช่วยลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพและยาวนานกว่า มากกว่าการใช้ยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด

คำสำคัญ: ความวิตกกังวล, ความเจ็บปวด, ลอราซีแอม, ยาหลอก

ข้อมูลการอ้างอิง: ภัทรพร เสาวภา และ สุรพงษ์ วงศ์วัชรานนท์. (2567). การศึกษาประสิทธิภาพของลอราซีแอมเปรียบเทียบกับยาหลอกในการลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด: การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและควบคุมที่อำพรางสองฝ่าย. *Procedia of Multidisciplinary Research*, 2(9), 22

บทนำ

จากการสำรวจพบว่า 80% ของผู้เข้ารับบริการทันตกรรมมีความวิตกกังวลเกิดขึ้น ซึ่งความวิตกกังวลอาจก่อให้เกิดพฤติกรรมของผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสม ทำให้การรักษาทำได้ยากขึ้น ใช้เวลานานขึ้น ทำให้เกิดสภาวะความเครียดและประสบการณ์ที่ไม่ดี ส่งผลให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงเข้ามารับบริการทางทันตกรรม เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจเช็คช่องปากเป็นประจำ อาจทำให้โรคลุกลามได้ ส่งผลต่อการรักษาที่ยุ่งยากและซับซ้อนยิ่งขึ้นในอนาคต และหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีอาจทำให้ทุพพลภาพหรือถึงแก่ชีวิต (Armfield & Heaton, 2013; Dadalti et al., 2021) อีกทั้งความวิตกกังวลนั้น จะทำให้ความรับรู้ความเจ็บปวดที่มากกว่าความเป็นจริง ส่งผลย้อนกลับทำให้เกิดความวิตกกังวลเพิ่มมากขึ้น (Jeddy et al., 2018; Kassem El Hajj et al., 2021)

การลดความวิตกกังวลสามารถทำได้ 2 วิธี คือ ใช้ยาและทางจิตบำบัด (Faludi et al., 2012) จากการศึกษาของ Donaldson และคณะ ในปี 2007 พบว่า ยาที่ใช้ลดความวิตกกังวล (Anxiolysis) และการระงับประสาท (Sedation) คือ กลุ่มยาเบนโซไดอะซีปีน (Benzodiazepines) นอนเบนโซไดอะซีปีน (Non-Benzodiazepines) และยาต้านฮิสตามีน (Antihistamine) แต่เนื่องจากนอนเบนโซไดอะซีปีนออกฤทธิ์สั้น และยาต้านฮิสตามีนมี Anticholinergic effects ดังนั้น เบนโซไดอะซีปีนจึงมีความเหมาะสมกว่าในเรื่องของระยะเวลาการออกฤทธิ์และความปลอดภัย (Donaldson et al., 2007)

ในกลุ่มของเบนโซไดอะซีปีนที่ได้รับการรับรองจาก FDA ในรูปแบบการกิน และขึ้นทะเบียนในไทย (Administration, 2020) เพื่อใช้ในการลดความวิตกกังวลที่นิยมใช้ คือ ไดอะซีแพม (Diazepam) ลอราซีแพม (Lorazepam) ไตรอาโซแลม (Triazolam) และมิดาโซแลม (Midazolam) แต่จากคุณสมบัติที่ลอราซีแพมเป็นยาชนิดออกฤทธิ์ปานกลาง (Intermediate Acting) มีผลเสียกับตับและไตที่น้อย ไม่มีเมแทบอลิต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ (Active metabolite) ลอราซีแพมจึงมีความปลอดภัยมากกว่า (Donaldson et al., 2007)

จากการทบทวนวรรณกรรมส่วนใหญ่มีการใช้ยาลอราซีแพมในการลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดในด้านการแพทย์ ซึ่งหัตถการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการรักษาทั้งเนื้อเยื่อแข็ง (Hard tissue) และเนื้อเยื่ออ่อน (Soft tissue) เช่นเดียวกับการผ่าตัดในทางทันตกรรม (Dodson & Susarla, 2014) แต่การศึกษาการใช้ลอราซีแพมในการลดความวิตกกังวลในทางทันตกรรมยังมีน้อย และการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้ขนาดที่ค่อนข้างสูงทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา อีกทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองเป็นคนละคนกัน ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาในเรื่องของการมีตัวแปรกวนที่มาก บางการศึกษาไม่การอำพรางผู้วิจัย จึงพบว่า ยังไม่มีการศึกษาใดที่ใช้ยาลอราซีแพมในการผ่าตัดฟันคุดภายใต้ยาชาเฉพาะที่ในการลดความวิตกกังวลในระดับต่ำ (minimal sedation/ anxiolytic) และลดความเจ็บปวด โดยออกแบบการศึกษาแบบอำพรางสองฝ่าย (Double blinded experimental) และแบ่งส่วนช่องปาก (Split-mouth technique) นำไปสู่เหตุผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

การทบทวนวรรณกรรม

ฟันคุด คือ ฟันที่ไม่สามารถขึ้นได้ในช่วงระยะเวลาการขึ้นของฟันปกติ โดยที่รากฟันพัฒนาสมบูรณ์แล้ว อาจถูกปกคลุมบางส่วนหรือทั้งหมดด้วยเนื้อเยื่อแข็ง และหรือเนื้อเยื่ออ่อน เนื่องจากไม่มีที่ว่าง มีสิ่งกีดขวาง หรือขึ้นในตำแหน่งที่ผิดปกติ มักขึ้นในช่องปากเมื่ออายุ 18-24 ปี มีการศึกษาพบว่า ความชุกของฟันคุดอยู่ที่ 76.6% พบมากที่สุด คือ ฟันกรามล่างซี่ที่สาม (Dodson & Susarla, 2014) โดยปัญหาที่เกิดขึ้นได้หากไม่ได้รับการผ่าตัด อาจทำให้เกิดฟันผุหรือโรคปริทันต์ ที่ฟันบริเวณฟันคุดและฟันข้างเคียง โรคอาจจะรุนแรงขึ้นเกิดการติดเชื้อจากฟัน เกิดเป็นถุงน้ำหรือเนื้องอกถุงหุ้มหน่อฟันเป็นตัวกระตุ้น (McArdle & Renton, 2012) การผ่าตัดฟันกรามล่างซี่ที่สามอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังทำหัตถการได้ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เช่น ปวด (มักมีระดับความเจ็บปวดสูงสุดอยู่ในช่วง 6-8 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ) (Khiavi et al., 2010) เลือดไหลไม่หยุด อ้าปากได้จำกัด การหายของแผลที่ช้ากว่าปกติ ติดเชื้อบริเวณที่ผ่าตัด มีอาการชาหลังผ่าตัดเนื่องจากมีการรบกวนเส้นประสาท เป็นต้น (Jerjes et al., 2010)

สาเหตุที่ผู้ป่วยไม่มาเข้ารับบริการทางทันตกรรมมักเกิดจากความกลัวและวิตกกังวลจากการประสบการณ์ที่ไม่ดี เช่น กลัวเสียงเครื่องมือ หรือกลัวผลจากการทำหัตถการโดยเฉพาะความเจ็บปวด ซึ่งความวิตกกังวลอาจจะส่งผลให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับในคืนก่อนทำหัตถการ เกิดภาวะความดันโลหิตสูง ไม่ร่วมมือขณะทำฟันได้ และรับรู้ความเจ็บปวดที่เพิ่มมากขึ้น (Chellappa & Aeschbach, 2022; Lim et al., 2021)

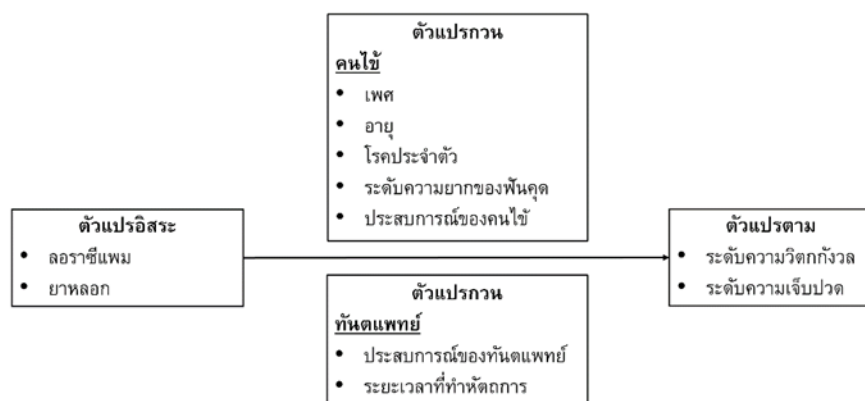
ลอราซีแพมมีข้อบ่งชี้ในการใช้บรรเทาอาการวิตกกังวลในระยะสั้น (ไม่เกิน 4 เดือน) ในผู้ป่วยโรควิตกกังวล ใช้รักษาความวิตกกังวลที่เกี่ยวข้องกับโรคนอนไม่หลับ ใช้ลดความวิตกกังวลและเป็นยาก่อนการระงับความรู้สึกในผู้ใหญ่ และใช้รักษาโรคลมชัก ลอราซีแพมเป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยเป็นยาที่เข้าจับกับตัวรับแล้วเกิดการกระตุ้น (Agonist) ที่ตัวรับเบนโซไดอะซีพีนซึ่งจับกลุ่มอยู่กับตัวรับกาบา (GABAA receptor) และทางผ่านของคลอไรด์ (Chloride channel) อยู่ที่ย่อหุ้มเซลล์ประสาท ทำให้ตัวรับกาบาทำงานได้มากขึ้น ส่งผลให้ทางผ่านของคลอไรด์เปิด ยอมให้ประจุคลอไรด์ (Chloride) เข้าสู่เซลล์มากขึ้น เกิดระยะไฮเพอร์-โพราไรเซชัน (Hyperpolarization) และยับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทต่างๆ ทำให้มีผลลดอาการวิตกกังวล ทำให้วังงหลับ ด้านอาการชัก คลายกล้ามเนื้อ และอาจเกิดภาวะเสียชีวิตฉับพลัน ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นถึงปานกลาง (ประมาณ 10-20 ชั่วโมง) ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยกระบวนการกลูโคโรนเดชัน (Glucuronide conjugation) ได้เป็นสารที่อยู่ในรูปไม่มีฤทธิ์ (Inactive metabolite) และยาถูกกำจัดออกทางไตโดยใช้ขนาดในช่วง 0.5-4 มิลลิกรัมทางการกิน (Ghiassi et al., 2024)

มีการศึกษาที่ใช้ลอราซีแพมมาเป็นยาลดความวิตกกังวลก่อนทำหัตถการในด้านการแพทย์ เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหัวใจ (Coronary angiography) (Saccomanno et al., 1997) การขยายหลอดเลือดหัวใจ (Percutaneous coronary intervention) (Vlastra et al., 2018) การดูดและเจาะเอาเนื้อเยื่อไขกระดูกส่งตรวจ (Bone marrow aspiration biopsy) (Milligan et al., 1987) ผลการศึกษาสามารถลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดได้ในทางทันตกรรมมีการใช้ลอราซีแพมในการถอนฟันคุดภายใต้ยาดมสลบ (Rubin et al., 1980) และรักษาโพรงประสาทฟันภายใต้ยาชาเฉพาะที่ (Nishikawa et al., 2005) พบว่า สามารถลดความวิตกกังวลหลังทำหัตถการได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวพบว่า มีผลข้างเคียงเมื่อใช้ในปริมาณ 1-4 มิลลิกรัม เช่น คลื่นไส้ อาเจียน วังงซึม และ ความดันต่ำ เป็นต้น

สมมติฐานการวิจัย

- 1) การให้ลอราซีแพมก่อนทำหัตถการสามารถลดความวิตกกังวลในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าฟันคุดได้
- 2) การให้ลอราซีแพมก่อนทำหัตถการสามารถลดความเจ็บปวดหลังทำหัตถการในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าฟันคุดได้

กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial: RCT) แบบปกปิดสองทาง (Double-blinded) โดยจะปกปิดข้อมูลการให้การทดลองในผู้ป่วย และทันตแพทย์ผู้ให้การรักษา ศึกษาแบบแบ่งส่วนในช่องปาก (Split mouth) และการศึกษาข้ามกลุ่ม (Crossover Study) กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่เข้ามารับการผ่าตัดฟันกรามคุดล่างที่โรงพยาบาลทันตกรรม คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2023 ถึงเดือนเมษายน 2024 มีเกณฑ์การคัดเข้า คือ ASA classification อยู่ในระดับ I, II อายุ 18-30 ปี เป็นผู้ป่วยชาวไทยที่ต้องการผ่าตัดฟันคุดล่าง ทั้ง 2 ข้าง มีความยากของการผ่าตัดฟันกรามคุดล่างที่สาม (Impacted tooth difficulty level) ได้คะแนน 5-7 ทำแบบทดสอบความวิตกกังวลของของคอร่าห์ (Corah's Dental Anxiety Scale) ได้คะแนน 5-12 สะดวกมารับบริการในตอนเช้า เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ที่มีภาวะแพ้รุนแรงต่อยาโลราซีแพม ยาตัวอื่น ในกลุ่มยาเบนโซไดอะซีปีน ยาไอบูโพรเฟน ทรามาดอล และได้รับยาที่เสริมฤทธิ์กับยาโลราซีแพม ผู้ป่วยที่หายใจบกพร่องรุนแรง ตั้งครรภ์ เป็นต้อหินชนิดมุมระบายน้ำโดยรอบโคนม่านตาเป็นแบบมุมแคบ มีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ มีประวัติติดสุรา มีผดผื่นหรืออาการแพ้ มีประวัติโรคจิตเวช ชัก โรคตับ โรคไต ไม่ได้รับการผ่าตัดฟันคุด ครั้งที่ 2 นานเกิน 12 สัปดาห์ กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 30 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A และ กลุ่ม B กลุ่มละ 15 คน กลุ่มที่ A ผ่าฟันคุดครั้งแรกได้รับยาโลราซีแพม ครั้งที่ 2 ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ B ผ่าฟันคุดครั้งแรกได้รับยาหลอกครั้งที่ 2 ได้รับยาโลราซีแพม โดยหัตถการครั้งแรกกับครั้งที่ 2 ห่างกันอย่างน้อย 3 สัปดาห์ โดยในคืนก่อนทำหัตถการจะให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบความวิตกกังวลของคอร่าห์ก่อน (เวลา 21.00) และหลังกินยา 1 ชั่วโมง ในวันที่ทำหัตถการจะให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบความวิตกกังวลของคอร่าห์ก่อนกินยา (เวลา 8.00 น.) หลังกินยา 1 ชั่วโมง และหลังทำหัตถการ ทำหัตถการไม่เกิน 90 นาที โดยทันตแพทย์ผู้ให้การรักษาครั้งแรกและครั้งที่ 2 เป็นคนเดียวกัน ใช้ยาชา 4% articaine ผสม epinephrine 1:100,000 น้อยกว่าเท่ากับ 2 หลอด จากนั้นทดสอบความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดวิซวลแอนะล็อก (visual analog scale, VAS) ที่ 2 3 4 6 และ 8 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ โดยจับเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดยาชา หากผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดจะให้รับประทานยาไอบูโพรเฟน 400 มิลลิกรัม แล้วจดบันทึกเวลาที่เริ่มกิน และหากไม่สามารถบรรเทาอาการเจ็บปวดได้เพียงพอ (เมื่อทดสอบความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดวิซวลแอนะล็อกมากกว่าครึ่งหนึ่งของเส้น) จะให้ผู้ป่วยรับยาให้ระงับความปวดระหว่างนั้น (Rescue drug) คือ ยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัม จำนวน 1 เม็ด ติดตามอาการภาวะแทรกซ้อนจำนวน 2 ครั้ง ใน 24-48 ชั่วโมงแรก และวันที่ 7 หลังทำหัตถการ วิเคราะห์ข้อมูลโดยจัดเป็นกลุ่มยาหลอกและโลราซีแพมแสดงผลเป็นค่ามัธยฐาน (Median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range) ใช้สถิติทดสอบวิลคอกซัน (Wilcoxon Signed rank test) และสถิติทดสอบฟรیدแมน (Friedman test) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

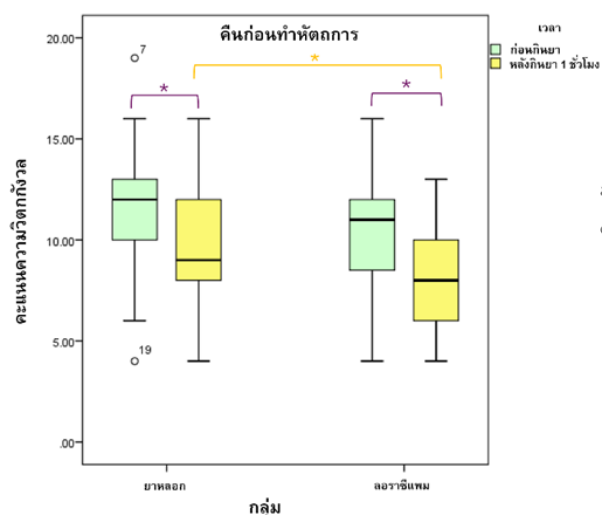
ผลการวิจัย

มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 30 คน ถูกสุ่มเข้ากลุ่ม A และ B กลุ่มละ 15 คน ระหว่างการศึกษามีผู้ที่ไม่สามารถติดต่อได้จำนวน 4 คน เป็นกลุ่ม A และ B กลุ่มละ 2 คน ดังนั้นจึงมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 26 คน กลุ่มละ 13 คน นำข้อมูลผู้ป่วยที่ได้มาจัดกลุ่มใหม่เป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และยาโลราซีแพมจะได้เป็นกลุ่มละ 26 ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้เป็นศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปากในคนเดียวกัน จึงไม่มีความแตกต่างระหว่างข้อมูลทั่วไปในเรื่องเพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และความวิตกกังวลแรกเข้าของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม ($p > 0.05$) ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศชาย 9 คน และเพศหญิง 17 คน อายุที่ 20.15 ± 2.01 ปี น้ำหนัก 57.04 ± 11.05 กิโลกรัม ส่วนสูง 165.00 ± 8.81 เซนติเมตร และความวิตกกังวลแรกเข้า 10 ± 1.75 คะแนน

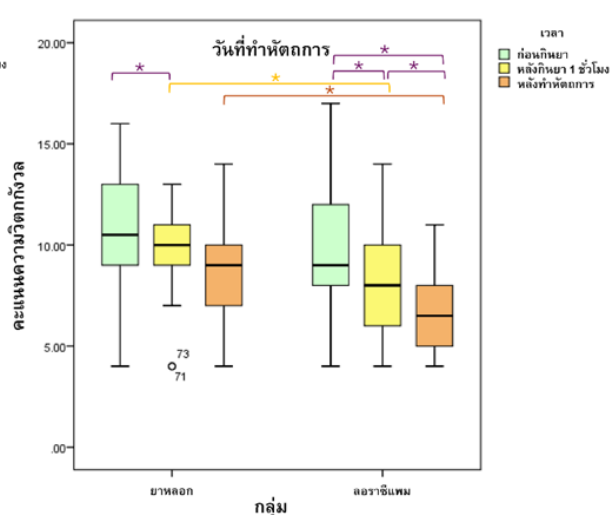
ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และยาโลราซีแพม เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาในการทำหัตถการ ปริมาณยาชา ระดับความยากในการผ่าตัด ระยะเวลาที่เริ่มทานยาไอบูโพรเฟน และระยะเวลาที่หายชา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในกลุ่มยาหลอกมีเคสที่ทานยาพาราเซตามอล 3 คน พบกระดูกเบ้าฟันอักเสบหลังทำหัตถการ 3 วัน 1 เคส

ทำหัตถการโดยทันตแพทย์ทั้งหมด 15 คน เป็นนักศึกษาหลังปริญญา ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คืนก่อนทำหัตถการ เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ณ เวลาก่อนกินและหลังกินยา 1 ชั่วโมง ระดับความวิตกกังวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มยาหลอก ($p=0.001$) และลอร์ราซีแพม ($p<0.001$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาหลอกและกลุ่มลอร์ราซีแพม ณ เวลาหลังกินยา 1 ชั่วโมง กลุ่มลอร์ราซีแพมมีระดับความวิตกกังวลที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$) ส่วนในวันที่ทำหัตถการ เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ณ เวลาก่อนกินและหลังกินยา 1 ชั่วโมง พบว่าระดับความวิตกกังวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มยาหลอก ($p=0.05$) และลอร์ราซีแพม ($p=0.04$) แต่พบว่าระดับความวิตกกังวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มลอร์ราซีแพมระหว่างเวลาก่อนกินยาและหลังทำหัตถการ ($p<0.001$) และระหว่างเวลาหลังกินยา 1 ชั่วโมง และหลังทำหัตถการ ($p=0.006$) แสดงให้เห็นว่ากลุ่มลอร์ราซีแพมมีผลในการลดความวิตกกังวลที่ยาวนานกว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาหลอกและกลุ่มลอร์ราซีแพม ณ เวลาหลังกินยา 1 ชั่วโมง ($p=0.022$) และหลังทำหัตถการ ($p=0.006$) กลุ่มลอร์ราซีแพมมีระดับความวิตกกังวลที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าลอร์ราซีแพมมีประสิทธิภาพในการลดความวิตกกังวลที่มากกว่า

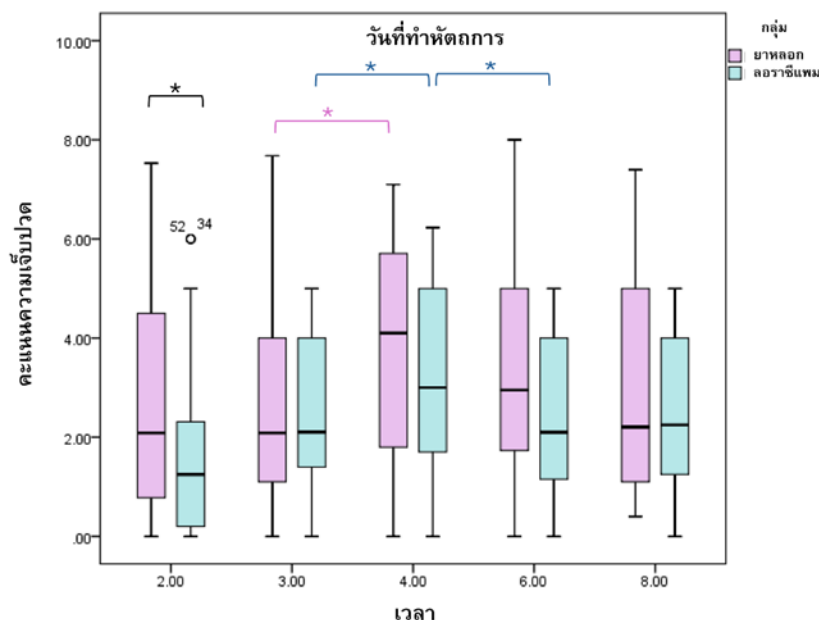


ภาพที่ 2 กราฟแสดงระดับความวิตกกังวลในคืนก่อนทำหัตถการเปรียบเทียบ ณ เวลาก่อนและหลังกินยา 1 ชั่วโมง



ภาพที่ 3 กราฟแสดงระดับความวิตกกังวลในวันที่ทำหัตถการเปรียบเทียบ ณ เวลาก่อน หลังกินยา 1 ชั่วโมง และหลังทำหัตถการ

ระดับความเจ็บปวดของทั้งกลุ่มยาหลอกและกลุ่มลอร์ราซีแพมจะมีแนวโน้มเดียวกัน คือ จะเพิ่มขึ้นจากชั่วโมงที่ 2 และสูงสุดในชั่วโมงที่ 4 แล้วลดลงเรื่อยๆ จนถึงชั่วโมงที่ 8 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่า ณ ชั่วโมงที่ 2 หลังทำหัตถการ กลุ่มลอร์ราซีแพมมีระดับความวิตกกังวลน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.014$) เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่ม พบว่า ระหว่างชั่วโมงที่ 3 และ 4 คะแนนความวิตกกังวลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งกลุ่มยาหลอก ($p=0.041$) และลอร์ราซีแพม ($p=0.008$) แต่พบว่า ระหว่างชั่วโมงที่ 4 และ 6 คะแนนความวิตกกังวลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มลอร์ราซีแพม ($p=0.002$)



ภาพที่ 4 กราฟแสดงระดับความเจ็บปวด หลังทำหัตถการชั่วโมงที่ 2 3 4 6 และ 8

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ใช้เทคนิคการแบ่งส่วนช่องปาก ซึ่งเป็นเทคนิคที่สามารถลดปัจจัยกวนระหว่างกลุ่มของตัวคนไข้ได้ เนื่องจากเป็นคนไข้คนเดียวกัน (Spineli & Pandis, 2023) ดังนั้นทั้งสองกลุ่มจะ不会有ความแตกต่างกัน ในส่วนของ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และระดับความวิตกกังวลแรกเข้า อีกทั้งในการผ่าฟันคุดครั้งแรกและครั้งที่สองของคนไข้จะได้รับการรักษาโดยทันตแพทย์คนเดียวกัน จึงสามารถลดปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษาด้านของประสบการณ์ของทันตแพทย์ได้ การผ่าฟันคุดแบบแบ่งส่วนช่องปากซึ่งคนไข้จะได้รับการผ่าตัด 2 ครั้ง การผ่าฟันคุดครั้งที่ 1 อาจจะ使人ไข้มีประสบการณ์ที่ดีหรือไม่ดีต่อการการผ่าฟันคุดครั้งที่ 2 ซึ่งอาจจะส่งผลให้ความวิตกกังวลและความเจ็บปวดในครั้งที่ 2 ลดลงหรือเพิ่มขึ้นได้ ผู้วิจัยจึงออกแบบการศึกษาเป็นการศึกษาข้ามกลุ่มเพื่อลดปัจจัยกวนดังกล่าว (Antczak-Bouckoms et al., 1990)

จากการศึกษาที่ผ่านมามักจะใช้ลอราซีแพมให้ก่อนทำหัตถการขนาด 1-4 มิลลิกรัม แต่งานวิจัยนี้ใช้ขนาด 0.5 มิลลิกรัม เพื่อต้องการความร่วมมือของคนไข้ในการทำฟัน และลดผลข้างเคียงของยา เช่น สูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหว กตการหายใจ ความดันโลหิตต่ำ (Ghiasi et al., 2024)

งานวิจัยนี้ไม่ได้กำหนดช่วงน้ำหนัก โดยน้ำหนักต่ำสุดอยู่ที่ 41.2 กิโลกรัม สูงสุดอยู่ที่ 82.6 กิโลกรัม อาจจะส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา แต่งานวิจัยนี้ใช้ลอราซีแพม 0.5 มิลลิกรัม ในคนไข้ที่น้ำหนัก 41.2 กิโลกรัม และ 82.6 กิโลกรัม สามารถลดความวิตกกังวลได้ อาจจะเนื่องมาจากงานวิจัยนี้ควบคุมช่วงอายุ และผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 82.6 กิโลกรัม อาจจะมีการตอบสนองต่อยาที่ดี (Pan et al., 2016)

เมื่อเทียบระหว่างก่อนกินยาหลังกินยา 1 ชั่วโมง มีผลต่อการลดลงของระดับความวิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มยาหลอก ณ คั่นก่อนทำหัตถการ ($p=0.001$) และในวันที่ทำหัตถการ ($p=0.05$) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก คาดว่าเกิดจากปรากฏการณ์ยาหลอก (Placebo effect) ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดจากความรู้สึกนึกคิดของผู้ป่วยเองที่คิดว่ายาหลอกที่กินเข้าไปมีผลต่อการรักษาแต่แท้จริงแล้วยาตัวดังกล่าวไม่มีผลทางการรักษา มักใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะต่างๆ เช่น โรคซึมเศร้า นอนไม่หลับ ความวิตกกังวล อาการปวด เป็นต้น (Ashar et al., 2017)

งานวิจัยนี้พบว่าระดับความวิตกกังวลหลังกินยา 1 ชั่วโมง และหลังทำหัตถการ ในกลุ่มลอราซีแพมมีผลลดความวิตกกังวลได้มากกว่ายาหลอก และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาหลอกและกลุ่มลอราซีแพม ณ เวลาหลังกินยา 1 ชั่วโมง ($p=0.022$) และหลังทำหัตถการ ($p=0.006$) แสดงให้เห็นว่า กลุ่มลอราซีแพม มีผลในการลดความวิตกกังวลที่มากกว่า

และนานกว่า สอดคล้องกับการศึกษาในปี 2017 กล่าวว่า เมื่อเราได้รับการรักษาใดๆ ความรู้สึกนึกคิดจะทำให้เราคิดว่าการรักษานั้นจะทำให้เราหาย ซึ่งก็คือ ปรากฏการณ์ยาหลอก ซึ่งผลจะมีประสิทธิภาพอยู่ในระดับหนึ่ง แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาจะยิ่งเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาได้ดียิ่งขึ้น (Howick et al., 2013)

ในกลุ่มยาหลอกมี 3 เคส ที่รับประทานยาหลอก แต่กลุ่มลอร์อาซีแพมไม่มีผู้ป่วยรับประทานยาหลอก แสดงให้เห็นว่าลอร์อาซีแพมสามารถเพิ่มความสามารถในการทนความเจ็บปวด (Pain threshold) และลดโอกาสการใช้ยาหลอก ซึ่งส่งผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน ปวดหัว เป็นต้น (Beakley et al., 2015)

งานวิจัยนี้พบว่า ระดับความเจ็บปวดสูงสุด (Pain peak) ของทั้ง 2 กลุ่ม อยู่ที่ 4 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Albuquerque และคณะ ในปี 2017 และ Latifi และคณะ ในปี 2023 ให้ยาแก้ปวดก่อนทำหัตถการ (Pre-emptive drug) ก่อนทำหัตถการที่พบว่ามีความเจ็บปวดสูงสุดที่ 4 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน (Albuquerque et al., 2017; Latifi et al., 2023) ซึ่งการศึกษานี้กลุ่มยาหลอกและลอร์อาซีแพมเริ่มกินยาไอบูโพรเฟนเวลาที่ 4 ชั่วโมงหลังทำหัตถการเมื่อคนไข้เริ่มมีอาการเจ็บที่มาก ดังนั้นหากอยากควบคุมระดับความเจ็บปวดให้ได้ประสิทธิภาพแนะนำการกินยาไอบูโพรเฟนอย่างน้อย 3 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ (ไอบูโพรเฟนมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง) (Kantor, 1979)

ในกลุ่มลอร์อาซีแพมมีระดับความวิตกกังวลที่น้อยกว่ากลุ่มยาหลอก และระดับความเจ็บปวดก็ลดลงตามไปด้วยเพราะเมื่อเกิดความเครียดสมองส่วนอะมิกดาลา (Amygdala) จะโดนกระตุ้น จากนั้นจะส่งสัญญาณไปที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส (Hypothalamus) ให้หลั่งสารคอร์ติโคโทรปิน รีลีสซิงแฟคเตอร์ (Corticotropin-releasing factor: CRF) ไปกระตุ้นแมสต์เซลล์ (Mast cell) หลั่งไซโตไคน์ (Cytokine) และ โกรทแฟคเตอร์ (Growth factor) ไปกระตุ้นสัญญาณที่โนซิเซปเตอร์ (Nociceptors) แล้วส่งสัญญาณผ่านไขสันหลังไปยังสมองส่วนส่วนเกี่ยวกับการรับรู้ความเจ็บปวด (Supraspinal somatosensory brain regions) (Eller-Smith et al., 2018)

ข้อเสนอแนะที่ได้รับจากการวิจัย

การให้ยาหลอกและลอร์อาซีแพมมีผลในการลดความวิตกกังวลได้ แต่การให้ลอร์อาซีแพมมีผลลดความวิตกกังวลที่มากกว่าและนานกว่า อีกทั้งการให้ลอร์อาซีแพมก่อนการทำหัตถการ 1 ชั่วโมงมีผลลดระดับความเจ็บปวดในชั่วโมงที่ 4-6 หลังทำหัตถการ และมีผลทำให้ระดับความเจ็บปวดในชั่วโมงที่ 2 หลังทำหัตถการน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

- 1) ควรเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างให้ใหญ่ขึ้น เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไปทำให้ข้อมูลเกิดการกระจายไม่ปกติ
- 2) ให้กำหนดช่วงน้ำหนักของผู้เข้าร่วมงานวิจัย เนื่องจากขนาดของยาหลอกและลอร์อาซีแพมขึ้นอยู่กับน้ำหนัก อายุ และการตอบสนองต่อยา
- 3) เพิ่มการทดสอบคุณภาพการนอนหลังรับประทานยาในคืนก่อนทำหัตถการ
- 4) เพิ่มการวัดระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังกินยา
- 5) เพิ่มการวัดความร่วมมือของผู้ป่วยในการทำหัตถการ

เอกสารอ้างอิง

Administration, F. A. D. (2020). *Hypnotics and anxiolytics*. National drug information. Retrieved from https://ndi.fda.moph.go.th/drug_national_detail/index/11897.

Albuquerque, A. F. M., Fonteles, C. S. R., Do Val, D. R., Chaves, H. V., Bezerra, M. M., Pereira, K. M. A., de Barros Silva, P. G., de Lima, B. B., Soares, E. C. S., Ribeiro, T. R., & Costa, F. W. G. (2017). Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(12), 1615-1625.

- Antczak-Bouckoms, A. A., Tulloch, J. C., & Berkey, C. S. (1990). Split-mouth and cross-over designs in dental research. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(7), 446-453.
- Armfield, J. M., & Heaton, L. J. (2013). Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Australian Dental Journal*, 58(4), 390-407.
- Ashar, Y. K., Chang, L. J., & Wager, T. D. (2017). Brain mechanisms of the placebo effect: an affective appraisal account. *Annual review of clinical psychology*, 13(1), 73-98.
- Beakley, B. D., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2015). Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*, 18(4), 395-400.
- Chellappa, S. L., & Aeschbach, D. (2022). Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Medicine Reviews*, 61, 101583.
- Dadalti, M. T., Cunha, A. J., Souza, T. G., Silva, B. A., Luiz, R. R., & Risso, P. A. (2021). Anxiety about dental treatment a gender issue. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 34(2), 195-200.
- Dodson, T. B., & Susarla, S. M. (2014). Impacted wisdom teeth. *BMJ clinical evidence*, 2014.
- Donaldson, M., Gizzarelli, G., & Chanpong, B. (2007). Oral sedation: a primer on anxiolysis for the adult patient. *Anesthesia Progress*, 54(3), 118-129.
- Eller-Smith, O. C., Nicol, A. L., & Christianson, J. A. (2018). Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 35.
- Faludi, G., Gonda, X., Bagdy, G., & Döme, P. (2012). Pharmacological and therapygenetic aspects in the treatment of anxiety disorders beyond the serotonergic system: a brief review. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 14(4), 221-229.
- Ghiasi, N., Bhansali, R. K., & Marwaha, R. (2024). *Lorazepam*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Howick, J., Friedemann, C., Tsakok, M., Watson, R., Tsakok, T., Thomas, J., Perera, R., Fleming, S., & Heneghan, C. (2013). Are Treatments More Effective than Placebos? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 8(5), e62599.
- Jeddy, N., Nithya, S., Radhika, T., & Jeddy, N. (2018). Dental anxiety and influencing factors: A cross-sectional questionnaire-based survey. *Indian Journal of Dental Research*, 29(1), 10-15.
- Jerjes, W., Upile, T., Nhembe, F., Gudka, D., Shah, P., Abbas, S., McCarthy, E., Patel, S., Mahil, J., & Hopper, C. (2010). Experience in third molar surgery: an update. *British Dental Journal*, 209(1), E1-E1.
- Kantor, T. G. (1979). Ibuprofen. *Annals of Internal Medicine*, 91(6), 877-882.
- Kassem El Hajj, H., Fares, Y., & Abou-Abbas, L. (2021). Assessment of dental anxiety and dental phobia among adults in Lebanon. *BMC Oral Health*, 21, 1-10.
- Khiavi, R. K., Pourallahverdi, M., Pourallahverdi, A., Khiavi, S. G., Oskouei, S. G., & Mokhtari, H. (2010). Pain control following impacted third molar surgery with bupivacaine irrigation of tooth socket: a prospective study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(4), 105-109.
- Latifi, F., Choobsaz, P., Yousefi-Koma, A. A., Yousefi-Koma, H., & Mirtaleb, M. H. (2023). Comparison of the analgesic effects of single-dose 75 mg oral pregabalin versus single-dose 400 mg oral ibuprofen after impacted third mandibular molar surgery: A randomized, double-blind, split-mouth clinical trial. *Dental and Medical Problems*, 60(4), 619-625.

- Lim, L. F., Solmi, M., & Cortese, S. (2021). Association between anxiety and hypertension in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 96-119.
- McArdle, L. W., & Renton, T. (2012). The effects of NICE guidelines on the management of third molar teeth. *British Dental Journal*, 213(5), E8-E8.
- Milligan, D. W., Howard, M. R., & Judd, A. (1987). Premedication with lorazepam before bone marrow biopsy. *Journal of Clinical Pathology*, 40(6), 696-698.
- Nishikawa, H., Nakamura, K., & Nakano, S. (2005). Adequate information to patients on lorazepam and its expected actions enhances the antianxiety effect of this drug during dental treatment. *Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36(2), 89-100.
- Pan, S. D., Zhu, L. L., Chen, M., Xia, P., & Zhou, Q. (2016). Weight-based dosing in medication use: what should we know?. *Patient Preference and Adherence*, 10, 549-560.
- Rubin, J., Schweggmann, I. & Uys, P. (1980). Lorazepam as a premedicant in dental surgery. *South African Medical Journal*, 58(3), 124-126.
- Saccomanno, P. M., Kavanagh, B. P., Cheng, D. C., Katz, J., & Sandler, A. N. (1997). Comparison of lorazepam alone vs lorazepam, morphine, and perphenazine for cardiac premedication. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 44, 146-153.
- Spineli, L. M., & Pandis, N. (2023). Meta-analysis of split-mouth studies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 163(3), 445-448.
- Vlastra, W., Delewi, R., Rohling, W. J., Wagenaar, T. C., Hirsch, A., Meesterman, M. G., Vis, M. M., Wykrzykowska, J. J., Koch, K. T., de Winter, R. J., Baan, J., Jr., Piek, J. J., Sprangers, M. A. G., & Henriques, J. P. S. (2018). Premedication to reduce anxiety in patients undergoing coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *Open Heart*, 5(2), e000833.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.



Copyright: © 2024 by the authors. This is a fully open-access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).