

เภสัชบำบัดและการประยุกต์ใช้ยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อการสงบรับในผู้ป่วยวิกฤต Pharmacotherapy and Application as Inhaled Anesthetics for Critically Ill Patients

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

กนกธรา ธรรมศรี¹, ปวีณรัตน์ เสวตสมบุรณ์¹, วิชฎภัทร ธรานนท์^{1*}, ยุดา สุธีรานนท์² และ พงศเทพ ธีระวิทย์³

¹ งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี กรุงเทพมหานคร

² สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

³ สาขาวิชาเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

* Corresponding author: vichapat.t@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2567;19(3):293-301.

Kanokrada Thammasri¹, Pawanrat Svetsomboon¹, Vichapat Tharanon^{1*}, Yuda Sutherasan² and Pongdhep Theerawit³

¹ Clinical Pharmacy Section, Pharmacy Division, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand

² Pulmonary and Critical care unit, Department of Medicine Ramathibodi hospital Mahidol University, Bangkok, Thailand

³ Critical care Medicine unit, Department of Medicine Ramathibodi hospital Mahidol University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: vichapat.t@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2024;19(3):293-301.

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit; ICU) มักประสบกับความปวดและภาวะหายใจไม่สงบ จำเป็นต้องได้รับยาประจักษ์ปวดร่วมกับยาสงบรับชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำหลายชนิดเพื่อลดความปวด ลดภาวะหายใจไม่สงบ และลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาโดยอาศัยหลักการ analgosedation ในการดูแลผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยวิกฤตที่มีข้อจำกัดดังกล่าวสามารถคงภาวะสงบรับอยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัยในทางคลินิกปฏิบัติ ยาสลบชนิดไอระเหยมักถูกเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีปัญหาการทำงานของตับและไตบกพร่อง โดยนำยาสลบชนิดไอระเหยมาใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤต ยาสลบชนิดไอระเหยช่วยลดระยะเวลาในการหย่าเครื่องช่วยหายใจในเวลาที่ยาว ลดการใช้ยาในกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น (analgesic sparing effect) ลดการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ ทำให้ระยะเวลาฟื้นตัวรวดเร็วขึ้น รวมถึงลดการเกิดภาวะหายใจไม่สงบในผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากยาสลบชนิดไอระเหยนี้ถูกจัดออกจากร่างกายผู้ป่วยผ่านทางปอดในช่วงขณะหายใจออก จึงทำให้ยาสลบชนิดไอระเหยนี้ไม่สะสมในร่างกาย ดังนั้นทีมผู้ให้การักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรที่ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยวิกฤต ควรมีความรู้ ความเข้าใจทางเภสัชบำบัด เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ในการใช้ยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อการสงบรับในผู้ป่วยวิกฤตได้อย่างเหมาะสม โดยมุ่งหวังให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และสามารถผ่านพ้นภาวะวิกฤตได้

คำสำคัญ: เภสัชบำบัด; ยาสลบชนิดไอระเหย; การสงบรับ; ผู้ป่วยวิกฤต

Editorial note

Manuscript received in original form: February 18, 2024;

Revision notified: April 6, 2024;

Revision completed: April 23, 2024;

Accepted in final form: April 29, 2024;

Published online: September 30, 2024.

Abstract

Most critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) experience and suffer pain and agitation; therefore, intravenous analgesics and sedatives are required. According to the analgosedation regimens, incorporating multimodal analgesia and sedatives may optimize pain and agitation management. It may also decrease the use of opioids and sedatives, thereby reducing the risk of associated adverse effects. However, in clinical practice, the use of sedation is limited in some critically ill patients who experience adverse reactions. Thus, inhalational anesthetics are alternatively applied for ICU sedation in critically ill patients to maintain the therapeutic target of sedation for optimal care during the critical period. In clinical practice, inhalational anesthetics are now widely used as sedation in intensive care, especially in critical care patients who have impaired renal and liver function. Inhalational anesthetics are independently exhaled by the lungs and require minimal metabolism. Its advantages include that inhaled sedation reduces the extubation and weaning times of mechanical ventilation, lowers opioids (analgesic sparing effect) and muscle relaxant use, enhances recovery, and minimizes delirium. The multidisciplinary team especially the pharmacists providing pharmaceutical care to critically ill patients should understand the intricate pharmacotherapy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhalational anesthetics to optimize and personalize these medications for these patients.

Keywords: inhalational anesthetics; sedation; critically ill patient

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

หลักการบรรเทาความปวด และการสงบรับโดยการให้ยา

ความปวดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยผู้ป่วยวิกฤตมักประสบกับความเจ็บปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยอาจมีสาเหตุมาจากภาวะอักเสบ ระบบประสาทอักเสบ โรคประจำตัว ภาวะหลอดเลือดตีบ การบาดเจ็บ รวมถึงความปวดจากหัตถการ เช่น การเจาะเลือด การดูดเสมหะ การใส่สายสวนหลอดเลือด การจัดทำทาง และการใส่ท่อช่วยหายใจ^{1,2} ซึ่งหากผู้ป่วยวิกฤตไม่ได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เหมาะสมก็อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะหายใจไม่สงบ ความวิตกกังวล นอนไม่หลับ และภาวะเครียดภายหลังเผชิญเหตุการณ์

สะเทือนขวัญ (post-traumatic stress disorder) ได้ ซึ่งมีรายงานพบว่าความปวดสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ³ และภาวะเพ้อคลั่งสับสนมีผลให้รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตนานขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยวิกฤตอาจเกิดแผลที่หายช้าจากการติดเชื้อในหอผู้ป่วย^{1,2,4} ดังนั้น ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาใน ICU จึงควรได้รับการประเมินความปวดด้วยเครื่องมือการประเมินที่เหมาะสม และได้รับการจัดการความปวดด้วยยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

เครื่องมือที่นิยมใช้เพื่อประเมินความปวดของผู้ป่วยวิกฤตได้แก่ มาตรการแบ่งระดับความรุนแรงของความปวดเป็นตัวเลข

(numerical rating scale; NRS) ใช้ในผู้ป่วยที่ยังสามารถสื่อสาร เพื่อบอกความเจ็บปวดเองได้ และมาตรวัดพฤติกรรมความปวด (behavioral pain scale; BPS) หรือมาตรวัดสังเกตความปวดในผู้ป่วยวิกฤต (critical-care pain observation tool; CPOT) ซึ่งนิยมใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารความเจ็บปวดของตนเองได้ เช่น ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ

นอกจากความปวดที่ผู้ป่วยควรได้รับประเมินอย่างสม่ำเสมอแล้ว ระดับของการสงบระงับเป็นอีกสิ่งหนึ่งที่ผู้ป่วยวิกฤตควรได้รับการประเมินและติดตาม เพื่อป้องกันผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด ทั้งนี้ การกำหนดระดับความลึกของการสงบระงับจะขึ้นกับข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาภาวะหายใจลำบากเฉียบพลันรุนแรง (severe acute respiratory syndrome) อาจจำเป็นต้องคงระดับการสงบระงับอยู่ในระดับลึก (deep sedation) โดยทั่วไปแล้ว มีคำแนะนำให้ใช้ยาสงบระงับในระดับหลับตื้น (light sedation) แก่ผู้ป่วยวิกฤต โดยควรหลีกเลี่ยงการสงบระงับในระดับลึก เนื่องจากภาวะหลับลึกอาจทำให้ผู้ป่วยต้องอาศัยเครื่องช่วยหายใจ รวมถึงการพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตมีระยะเวลายาวนานขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อการเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต^{4,5} การใช้ยาสงบระงับจึงควรปรับขนาดยาให้เหมาะสม (titrate) เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมและอยู่ในระดับเป้าหมายของระยะสงบระงับของผู้ป่วยเฉพาะราย⁴ โดยเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินระดับของการสงบระงับที่นิยมใช้ในผู้ป่วยวิกฤต คือ Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) และ Sedation Agitation Scale (SAS)

หลักการ “analgo-sedation” ถูกนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตโดยใช้เพื่อการประเมิน และให้การบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วยด้วยการใช้ยาระงับปวดก่อนการให้ยาสงบระงับ (analgesia-first sedation) หรือการใช้ยาระงับปวดที่มีคุณสมบัติในการสงบระงับด้วย (analgesia-based sedation) เพื่อควบคุมความปวดและทำให้ผู้ป่วยการสงบระงับในระดับเป้าหมาย⁴ ยากลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น (opioids) จึงถูกนำมาใช้ควบคุมอาการปวด ซึ่งยากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงในการกดการหายใจ ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กซึ่งจะทำให้ท้องผูก ทำให้ความดันโลหิตต่ำ กระตุ้นให้เกิดภาวะรู้สึกเจ็บมากกว่าปกติ (hyperalgesia)⁶ และสามารถทำให้เกิดการเสพติดได้ อย่างไรก็ตาม ข้อดีของการใช้ยา opioids ในขนาดต่ำ คือลดระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ ลดระยะเวลาสงบระงับ ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเคลื่อนไหวของลำไส้ไม่เคลื่อนไหวที่ลดความเสี่ยงของการเกิดอาการเพ้อคลั่งสับสน (delirium) เป็นต้น การใช้ยารักษาอาการปวดด้วยยาหลากหลายชนิด (multimodal analgesia) ด้วยยากลุ่มที่ไม่ใช่อนุพันธ์ฝิ่น (nonopioid) ร่วมกัน มีส่วนช่วยลดปริมาณการใช้ยา opioids ลงได้ และสามารถช่วยควบคุมความเจ็บปวดได้ดี ซึ่งจะเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาเพื่อบรรเทาความปวด และลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

ยาสงบระงับ เช่น dexmedetomidine, propofol และ ยากลุ่ม benzodiazepines เป็นยาสงบระงับที่ใช้ในเพื่อให้ผู้ป่วยสงบ ลดความวิตกกังวลในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ในทาง

ปฏิบัติ แพทย์จะพิจารณาเลือกใช้ dexmedetomidine และ propofol เพื่อการสงบระงับก่อนการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเพ้อคลั่งสับสน (delirium) จากยากลุ่ม benzodiazepines เนื่องจากภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยวิกฤตอาจเพิ่มระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการรักษาคัดในหอผู้ป่วยวิกฤต และระยะเวลานอนโรงพยาบาลได้^{4,7-10} ถึงแม้ว่า dexmedetomidine และ propofol จะเป็นยาสงบระงับที่ได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยวิกฤต แต่ในทางปฏิบัติยังคงพบผู้ป่วยวิกฤตบางรายเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น dexmedetomidine ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะอุณหภูมิร่างกายสูง (hyperthermia) และเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) สำหรับ propofol อาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะ propofol-related infusion syndrome (PRIS) ภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)¹¹ การใช้ยากลุ่มนี้จึงมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แต่ยังจำเป็นต้องได้รับยาสงบระงับเพื่อคงระดับความลึกของการหลับให้อยู่ในเป้าหมาย ดังนั้นแนวทางการให้ยาระงับปวดและยาสงบระงับ (analgo-sedation regimens) จึงควรเป็นการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อประสิทธิภาพในการจัดการความปวด ลดการใช้ยากลุ่ม opioids ลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสงบระงับ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยวิกฤตบางรายที่ใช้ยากลุ่มนี้แล้วได้รับอาการไม่พึงประสงค์ หรือมีภาวะทางคลินิกที่ไม่ได้รับประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยาสงบระงับที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ปัจจุบันมีการนำยาสลบชนิดไอระเหยมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยวิกฤตเพื่อควบคุมภาวะสงบระงับในผู้ป่วยวิกฤตโรกระบบการหายใจ ทีมผู้ให้การรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรที่ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยวิกฤตจึงควรมีความรู้ ความเข้าใจ ในเป้าหมายการรักษา สามารถประยุกต์ความรู้ทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชบำบัดในการใช้ยาสลบชนิดไอระเหยให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยวิกฤตได้

เภสัชวิทยาของยาสลบชนิดไอระเหย

ยาสลบชนิดไอระเหย (inhalational anesthetics หรือ volatile anesthetics) ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อการนำสลบผู้ป่วย และคงระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยให้อยู่ในช่วงสลบระหว่างการผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ รวมถึงข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาสลบชนิดไอระเหยมากยิ่งขึ้น จึงทำให้มีการนำยาสลบชนิดไอระเหยมาใช้ในผู้ป่วยวิกฤตเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในช่วงการเกิดภาวะวิกฤตการระบาดของเชื้อโคโรนาไวรัสในปี พ.ศ. 2562 ที่พบปัญหาการขาดแคลนยาระงับปวด และยาสงบระงับชนิดให้ทางหลอดเลือดดำที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยวิกฤตโรกระบบการหายใจ จึงทำให้โรงพยาบาลหลายแห่งในสหรัฐอเมริกา นำยาสลบชนิดไอระเหยมา

ใช้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีข้อบ่งชี้เพื่อใช้ในการคงระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตที่ต้องได้รับการบำบัดด้วยเครื่องช่วยหายใจ¹²⁻¹⁴ ในช่วงดังกล่าว

การใช้ยาสลบชนิดไอระเหยนั้นมียุทธประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยมีภาวะสงบระงับ ภาวะหลงลืมชั่วคราว (amnesia) คลายความกังวล (anxiolysis) ลดการเคลื่อนไหว (akinesia) ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ และกดการหายใจ ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose dependent) นอกจากนี้ยาสลบชนิดไอระเหยดังกล่าวยังมีคุณสมบัติต้านการชัก และขยายหลอดลม (bronchodilation) โดยจะยับยั้งการยับยั้ง postsynaptic channel activity โดยเฉพาะอย่างยิ่งตัวรับ gamma aminobutyric acid type A (GABA_A) และ glycine receptors รวมถึงยับยั้ง excitatory synaptic channel activity ได้แก่ nicotinic, acetylcholine, serotonin และตัวรับ N-methyl-D-aspartate (NMDA)¹⁴ จึงทำให้ยาสลบชนิดไอระเหยนี้มีคุณสมบัติในการระงับปวดจากการยับยั้งของตัวรับ NMDA

ปัจจุบันยาสลบชนิดไอระเหยที่มีในประเทศไทยที่นำมาประยุกต์ใช้เพื่อการสงบระงับแก่ผู้ป่วยใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤต คือ isoflurane และ sevoflurane โดยยานี้จะถูกเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีข้อจำกัดที่จะใช้ยาสงบระงับชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (dexmedetomidine, propofol และ benzodiazepines) จากปัญหาการทำงานของตับและไตบกพร่องในระยะวิกฤต หรือเคยได้รับยาแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เนื่องจากยาสงบระงับชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายผ่านทางตับและไตเป็นหลัก จึงอาจทำให้ผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องกำจัดยาได้ออกจากร่างกายได้ช้ากว่าปกติ ทั้งนี้ยาสลบชนิดไอระเหยมีข้อดีในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะตัววูบและไตวาย เนื่องจากยาถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางปอดเป็นหลัก ทำให้ยาสลบชนิดไอระเหยมีระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาสั้น และไม่เกิดการสะสมของ active metabolites มีการขจัดยาผ่านตับที่ต่ำ จึงทำให้แพทย์สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น หรือลดขนาดยาเพื่อปรับระดับความลึกของการสงบระงับให้ถึงระดับเป้าหมายอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ยาสลบมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์สั้นจึงทำให้ผู้ป่วยตื่นได้รวดเร็วหลังหยุดให้ยา จึงช่วยเพิ่มความปลอดภัยในผู้ป่วยวิกฤต โดยรายละเอียดและคุณสมบัติของยาสลบชนิดไอระเหยในประเทศไทยแสดงในตารางที่ 1 และตารางที่ 2

การบริหารยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อการสงบระงับในผู้ป่วยวิกฤต

การบริหารยาสลบชนิดไอระเหยแก่ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจจำเป็นต้องมีอุปกรณ์สำหรับการบริหารยาสลบชนิดไอระเหยดังกล่าวร่วมด้วย โดยเครื่องมือเพื่อการบริหารยาสลบดังกล่าวนี้มี 2 ระบบ คือ The Sedaconda-

ACD (Anesthesia- Conserving Device, Sedana Medical, Danderyd, การบริหารยาสลบดังกล่าวนี้มี 2 ระบบ คือ The

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาสลบชนิดไอระเหย¹⁵

คุณสมบัติของยา (Drug properties)	ยาสลบชนิดไอระเหย (Inhalational anesthetics)	
	Isoflurane	Sevoflurane
ชื่อการค้าในประเทศไทย	Forane® 250 mL	Sevorane® 250 mL
สูตรเคมี	C ₃ H ₂ ClF ₅ O	C ₄ H ₈ F ₂ O
รูปแบบของยา	ของเหลว	ของเหลว
สี	ไม่มีสี	ไม่มีสี
ค่าการละลาย blood-gas partition coefficient	สูงปานกลาง	ต่ำ
ค่าความแรง Oil-gas partition coefficient	สูง	สูงปานกลาง
Brain-blood partition coefficient	1.4	0.5
ค่า Minimum alveolar concentration (MAC)	97.0	42.0
ค่า Minimum alveolar concentration (MAC)	1.6	1.7
ค่า Minimum alveolar concentration (MAC)	1.2%	2.0%
อวัยวะหลักในการขจัดยา	ปอด	ปอด
การขจัดยาทางตับ	0.2%	2 – 5%
ผลของยาต่อความดันโลหิต (blood pressure effect)	ขึ้นกับขนาดยา	ขึ้นกับขนาดยา
ผลของยาต่อเส้นเลือด (vascular effect)	ยามีผลหดหลอดเลือด	ยามีผลหดหลอดเลือด
ผลของยาต่อการกระตุ้นหัวใจ (inotropic effect)	ไม่ค่อยมีผล	ไม่ค่อยมีผล
ผลของยาต่ออัตราการเต้นของหัวใจ (chronotropic effect)	หัวใจเต้นเร็ว	หัวใจเต้นเร็ว (> 1 MAC)

ประยุกต์ข้อมูลจาก Preckel B, Bollen J. Pharmacology of modern volatile anesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:331-348.

ตารางที่ 2 ข้อมูลยาสลบชนิดไอระเหยและการให้ยา¹⁹⁻²¹

รายละเอียด	ยาสลบชนิดไอระเหย (Inhalational anesthetics)	
	Isoflurane	Sevoflurane
คุณสมบัติ	Isoflurane เป็นยาสลบชนิดไอระเหย มีสูตรโครงสร้างเป็น halogenated methyl ether ใกล้เคียงกับ ether เป็นของเหลว ไม่ติดไฟ แต่มีกลิ่นฉุน (pungency) จึงไม่น่านำมาใช้ในการ inhalation induction	Sevoflurane เป็นยาสลบชนิดไอระเหย กลุ่ม fluorinated methyl isopropyl ether ที่ไม่ติดไฟและไม่ระเบิด มีกลิ่นแต่ไม่ฉุนมาก จึงนำมาใช้ในการ inhalation induction ได้ ยามีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินหายใจ สามารถนำกลับได้เร็วทั้งเด็กและผู้ใหญ่
ขั้นตอนการให้ยา	1. เตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ในการบริหารยา (The Sedaconda-ACD (Anesthesia-Conserving Device, Sedana Medical, Danderyd, Sweden) หรือ Mirus (TIM, Koblenz, Germany)) และเครื่องที่ตรวจสอบ end-tidal anesthetic gas (gas monitor) 2. เตรียมยาสลบไอระเหยด้วยอุปกรณ์ที่เหมาะสมกับเครื่องบริหารยาสลบไอระเหย จากนั้นนำกระบอกฉีดที่บรรจุยาแล้วติดตั้งในเครื่อง syringe pump เพื่อกำหนดอัตราเร็วของการให้ยาตามขนาดยาเป้าหมาย 3. ติดตั้งเครื่องบริหารยาสลบชนิดไอระเหยเข้ากับระบบเครื่องช่วยหายใจ รวมถึงติดตั้งระบบการดักยาสลบไอระเหยส่วนเกินเพื่อป้องกันการฟุ้งกระจาย	1. เตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ในการบริหารยา (The Sedaconda-ACD (Anesthesia-Conserving Device, Sedana Medical, Danderyd, Sweden) หรือ Mirus (TIM, Koblenz, Germany)) และเครื่องที่ตรวจสอบ end-tidal anesthetic gas (gas monitor) 2. เตรียมยาสลบไอระเหยด้วยอุปกรณ์ที่เหมาะสมกับเครื่องบริหารยาสลบไอระเหย จากนั้นนำกระบอกฉีดที่บรรจุยาแล้วติดตั้งในเครื่อง syringe pump เพื่อกำหนดอัตราเร็วของการให้ยาตามขนาดยาเป้าหมาย 3. ติดตั้งเครื่องบริหารยาสลบชนิดไอระเหยเข้ากับระบบเครื่องช่วยหายใจ รวมถึงติดตั้งระบบการดักยาสลบไอระเหยส่วนเกินเพื่อป้องกันการฟุ้งกระจาย
ขนาดยา	เริ่มต้นอัตราเร็วในการบริหารยา isoflurane ที่ 3 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงผ่านเครื่องบริหารยา infusion pump จากนั้นปรับอัตราเร็วในการบริหารยาให้สูงขึ้นหรือลดลง โดยมีเป้าหมายเพื่อคงระดับความรู้สึกตัวให้อยู่ในช่วงรักษาค่า percent end-tidal concentration ของแก๊สให้อยู่ในช่วง 0.2 – 0.6 ร่วมกับประเมินระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยด้วย RASS หรือ BIS	เริ่มต้นอัตราเร็วในการบริหารยา sevoflurane ที่ 5 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงผ่านเครื่องบริหารยา infusion pump จากนั้นปรับอัตราเร็วในการบริหารยาให้สูงขึ้นหรือลดลง โดยมีเป้าหมายเพื่อคงระดับความรู้สึกตัวให้อยู่ในช่วงรักษาค่า percent end-tidal concentration ของแก๊สให้อยู่ในช่วง 0.5 – 1.0 ร่วมกับประเมินระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยด้วย RASS หรือ BIS
ข้อควรระวัง	1. ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจควรรักษาระดับความดันโลหิตและการเต้นของหัวใจให้อยู่ระดับปกติ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด 2. ยามีผลเพิ่ม cerebral blood flow โดยขึ้นอยู่กับขนาดยา (> 1.5 – 2 MAC) ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง 5. ยามีผลลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหลอด ในความเข้มข้นมากกว่า 1 MAC (> 1 MAC)	1. การสะสมของยามีผลพิษต่อไต และน้ำไม่ควรถ่ายทิ้งเกิน 2 MAC ที่ fresh gas flow อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2 ลิตร/นาที และไม่แนะนำให้ใช้ flow ต่ำกว่า 1 ลิตร/นาที 2. มีรายงานการเกิด epileptical change ของ EEG ในเด็กและวัยรุ่น 3. ยาสามารถทำปฏิกิริยากับโลหะใน breathing circuit ที่มี carbon dioxide absorbent ที่แห้ง (desiccated carbon dioxide absorbent) ทำให้เกิดความร้อน และเกิด hydrogen fluoride อาจทำให้เกิดการระคายเคือง (acid burn) ต่อเยื่อทางเดินหายใจ
อาการไม่พึงประสงค์	1. ความดันโลหิตตก เป็นแบบ dose-dependent อาจเกิดจากภาวะพร่องน้ำ หรือเสริมฤทธิ์การทำงานของหัวใจ จากยาในกลุ่ม beta blockers รักษาโดยการคงระดับยาและแก้ตามสาเหตุ 2. ยามีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น 3. อาการอื่นๆ ที่อาจพบ ได้แก่ กระวนกระวาย (7-15%) คลื่นไส้ (25%) อาเจียน (18%) ซึ่งอาจแก้ไขได้โดยให้ propofol ขนาดต่ำควบคู่ไปในกรณีที่อาการ	1. ความดันโลหิตตก เป็นแบบ dose-dependent อาจเกิดจากภาวะพร่องน้ำ หรือเสริมฤทธิ์การทำงานของหัวใจ จากยาในกลุ่ม beta blockers รักษาโดยการคงระดับยาและแก้ตามสาเหตุ 2. ยามีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น 3. อาการอื่นๆ ที่อาจพบ ได้แก่ กระวนกระวาย (7-15%) คลื่นไส้ (25%) อาเจียน (18%) ซึ่งอาจแก้ไขได้โดยให้ propofol ขนาดต่ำควบคู่ไปในกรณีที่อาการ

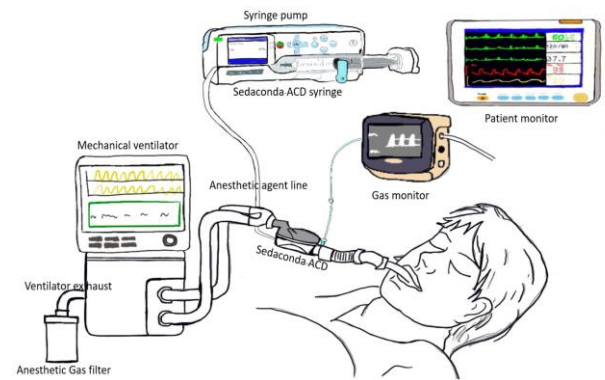
Sedaconda- ACD (Anesthesia- Conserving Device, Sedana Medical, Danderyd, Sweden) ดังรูปที่ 1 และ Mirus (TIM, Koblenz, Germany) ดังรูปที่ 2 ซึ่งเครื่องมือทั้ง 2 ระบบที่ใช้ในการบริหารยาสลบชนิดไอระเหยนี้จะถูกต่อเข้ากับท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) กับ Y-piece ของเครื่องช่วยหายใจเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาสลบชนิดไอระเหยนี้^{16,17}

ระบบ The Sedaconda-ACD สามารถใช้บริหารยา isoflurane และ sevoflurane ได้อย่างต่อเนื่อง โดยในเครื่องจะมีตัวผลิตไอระเหย (evaporator) ที่ช่วยให้ยาสลบชนิดไอระเหยสามารถระเหยกลายเป็นไอ จากนั้นไอระเหยจะผ่านชั้นกรองเชื้อแบคทีเรีย/เชื้อไวรัส (bacteria/viral filter) และผ่านตัวแลกเปลี่ยนความร้อนและความชุ่มชื้น (a heat and moisturizing exchange) รวมทั้งผ่านชั้นกรองคาร์บอน (carbon filter) แล้วไอระเหยดังกล่าวจะผ่านเข้าทางเครื่องช่วยหายใจไปสู่ผู้ป่วย ซึ่งยามีรูปแบบเภสัชภัณฑ์เป็นสารละลาย (solution) ดังนั้นยาสลบจึงถูกบรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยา (syringe) การปรับขนาดยาสลบชนิดไอระเหยนี้จะปรับโดยการกำหนดเพิ่มหรือลดอัตราการให้ยาสลบดังกล่าวผ่านทางเครื่องควบคุมการไหลของยาที่จะบริหารแก่ผู้ป่วย (syringe pump) เมื่อสารละลายยาถูกควบคุมการไหลผ่านทาง syringe pump สารละลายยาดังกล่าวจะไหลเข้าสู่เครื่องมือ The Sedaconda-ACD เพื่อเปลี่ยนแปลงรูปแบบของยาจากสารละลายเป็นไอระเหยที่จะผ่านไปสู่อุปกรณ์การให้ยาสลบชนิดไอระเหยในจังหวะการสูดหายใจเข้า สำหรับการบริหารยาด้วยระบบ The Mirus system จะไม่ได้ใช้เครื่อง syringe pump ในการกำหนดอัตราเร็วในการไหลของยา เนื่องจากเครื่อง Mirus นั้นจะมีภาชนะภายในเครื่องที่บรรจุสารละลายยาสลบชนิดไอระเหยไว้ภายใน อุปกรณ์การให้ยาสลบชนิดไอระเหยทั้งสองนี้สามารถเก็บก๊าซที่ถูกหายใจกลับออกมา กลับไปยังเครื่องช่วยหายใจได้ ร้อยละ 90 ซึ่งทำให้สามารถนำยาดังกล่าวกลับไปได้ในการหายใจเข้าครั้งถัดไป นอกจากนี้ อุปกรณ์ของทั้งสองระบบนี้มีตัว gas-scavenging device เพื่อป้องกันไม่ให้ก๊าซหลุดรอดออกมา และสัมพันธ์กับบุคลากร สำหรับอายุการใช้งานของ Sedaconda-ACD จะต้องเปลี่ยนอุปกรณ์ทุก 24 ชั่วโมง ในขณะที่ Mirus จะต้องเปลี่ยนทุก 7 วัน นอกจากนี้ การเปลี่ยนอุปกรณ์การให้ยาสลบชนิดไอระเหยอาจทำการเปลี่ยนในระยะเวลาที่เร็วขึ้น หรือบ่อยขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตที่มีเสมหะมาก ดังนั้นการเลือกใช้อุปกรณ์นี้ในผู้ป่วยวิกฤตจึงอาจเป็นข้อจำกัดในด้านเศรษฐศาสตร์ได้^{16,17}

ค่าความเข้มข้นสุดท้ายของยาสลบชนิดไอระเหย (The end-tidal anesthetic concentration) สามารถสื่อถึงค่า minimum alveolar concentration (MAC) ของยาได้ โดยค่า MAC คือ ความเข้มข้นของยาตามสลบในถุงลมปอด ณ ความดัน 1 บรรยากาศที่สามารถยับยั้งการตอบสนองต่อความเจ็บปวดในผู้ป่วยร้อยละ 50 โดยค่านี้สามารถช่วยทำนายผลของยาสลบชนิดไอระเหยที่เกิดขึ้นต่อร่างกาย รวมทั้งบอกถึงขนาดยา (ความแรง) ได้ ค่า MAC จะ

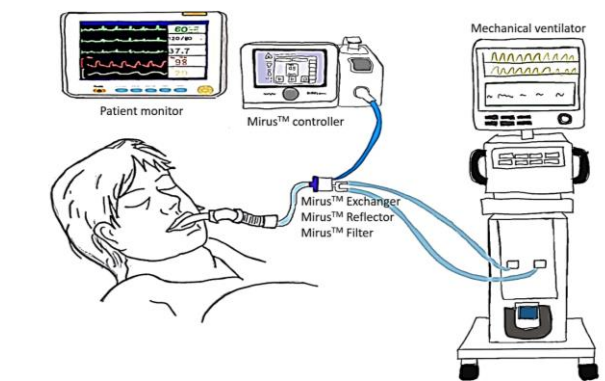
ขึ้นกับอัตราการหายใจ ปริมาตรอากาศที่ไหลเข้าและออกจากปอดต่อการหายใจ 1 ครั้ง (tidal volume) และการไหลเวียนของก๊าซ

ค่า MAC ที่ 0.1 - 0.3 โดยทั่วไปจำเป็นสำหรับการสงบระงับในผู้ป่วย ICU แม้ว่าบางครั้งอาจต้องใช้ค่าที่สูงขึ้นเพื่อสงบระงับที่ลึกขึ้น การใช้ the Mirus device อัตราการนำยานาสลบจะถูกปรับอัตโนมัติขึ้นกับค่า MAC การตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจ และ positive end-expiratory pressure เพื่อให้ถึงค่า MAC เป้าหมาย ส่วนการใช้ the Sedaconda-ACD device อัตราการให้ยาจะขึ้นค่า MAC หรือ % end tidal ของยาสลบไอระเหยที่วัดได้จากเครื่อง Gas monitor หรือการฝึกฝนของสมาชิกในทีม ICU ร่วมกับการปรับเครื่องช่วยหายใจเพื่อไม่ให้เกิดการนำสลบที่มากหรือน้อยเกินไป แม้ว่าค่า MAC จะถูกติดตามในผู้ป่วย ICU ขนาดของยาอาจไม่สัมพันธ์กับความลึกของการนำสลบจากการใช้อุปกรณ์ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การใช้เครื่องมือการประเมินความลึกของการนำสลบที่ไม่คำนึงถึงอุปกรณ์ที่ใช้ เช่น The Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) และ Riker Sedation-Agitation Scale (SAS) ควรใช้เป็นหลักในการปรับยานาสลบในผู้ป่วย ICU ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ¹⁸



รูปที่ 1 ภาพรวมแสดงการบริหารยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อการสงบระงับแก่ผู้ป่วยวิกฤตด้วยระบบ The Sedaconda-ACD Anesthesia-Conserving Device)

(ภาพวาดโดย กนกธรา ธรรมศรี งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามารับดี กรุงเทพมหานคร, 2567)



รูปที่ 2 ภาพรวมแสดงการบริหารยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อ
การสงบระงับแก่ผู้ป่วยวิกฤตด้วยระบบ Mirus (TIM, Koblenz,
Germany)

(ภาพวาดโดย กนกธดา ธรรมศรี งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามารับดี
กรุงเทพมหานคร, 2567)

เพื่อให้การประยุกต์ใช้ยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อการสงบระงับแก่
ผู้ป่วยวิกฤตที่มีปัญหาโรคระบบการหายใจมีประสิทธิภาพและ
ปลอดภัย แพทย์ เภสัชกร และพยาบาลผู้มีหน้าที่ดูแลการใช้ยา
ของผู้ป่วยวิกฤตจึงควรทราบรายละเอียดของข้อมูลยาสลบชนิดไอ
ระเหย และการบริหารยา โดยประกอบด้วยขั้นตอนการบริหารยา
ขนาดยา ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ของยาสลบชนิดไอ
ระเหยดังสรุปไว้ในตารางที่ 2

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ ยาสลบชนิดไอระเหย

ยาสลบชนิดไอระเหยถูกนำมาใช้ chez ผู้ป่วยวิกฤตเพิ่มขึ้น
โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงการระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส
เพราะมีปัญหาการขาดแคลนยาสงบระงับชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำ จึงมีการนำยาสลบชนิดไอระเหยมาใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤต เนื่อง
ด้วยประสิทธิภาพที่ดีของยาสลบชนิดไอระเหยที่ช่วยลดระยะเวลา
ในการหยาเครื่องช่วยหายใจในเวลาสั้น ลดการใช้ยาแก้ปวด
ฝิ่นให้ลดลง (analgesic sparing effect) ลดการใช้ยาหย่อน
กล้ามเนื้อ เพิ่มระยะเวลาในการฟื้นตัวที่รวดเร็วขึ้น รวมถึงลดการ
เกิดภาวะหัวใจไม่สงบในผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากยาสลบชนิดไอ
ระเหยนี้ถูกขจัดออกจากร่างกายผู้ป่วยผ่านทางปอดในช่วงขณะ
หายใจออก จึงทำให้ยาสลบชนิดไอระเหยนี้ไม่ถูกสะสมในร่างกาย
โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตที่มีปัญหาการทำงานของไต และตับ
บกพร่อง²²

จากการทดลอง สุ่ม แบบ มีกลุ่มควบคุม (Randomized
controlled trials) พบว่าการให้ยาเพื่อภาวะสงบระงับด้วยวิธีการ
สูดดมยาสลบชนิดไอระเหยเป็นวิธีที่เหมาะสมในการสงบระงับ
โดยหลายการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึง
ประสงค์ระหว่างยาสลบชนิดไอระเหยกับยาสงบระงับที่บริหารทาง
หลอดเลือดดำ^{13, 19, 23-25}

ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์จากยาสลบชนิดไอระเหยมีโอกา
สเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยา เช่น การลดลงของปริมาตรเลือดที่ถูก
สูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่าง (cardiac output) และภาวะความดัน
โลหิตต่ำ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์นี้ขึ้นกับขนาดยาสลบชนิดไอ
ระเหยที่ผู้ป่วยได้รับด้วย มีการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับ
ยาสลบชนิดไอระเหยเพื่อสงบระงับจำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นการ
หดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) ในขนาดสูง อย่างไรก็ตาม
ผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ^{26, 27} อีกการศึกษา
รายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา sevoflurane มีร้อยละของเวลาที่ความดัน

เลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา
propofol และ midazolam (sevoflurane 92% [85%–98%],
propofol 85% [68%–92%], midazolam 80% [65%–90%]; P =
0.002) และมีความต้องการใช้ยาแก้ปวดเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับ
(sevoflurane 35%, เทียบกับ propofol 48%, เทียบกับ midazolam
42%; P = 0.001)

อาการคลื่นไส้ อาเจียนเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้
ทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับยาสลบชนิดไอระเหย โดยเฉพาะผู้ป่วยหลัง
การผ่าตัดหัวใจและทรวงอก (cardiothoracic surgery) ที่ได้รับ
ยาสลบชนิดไอระเหยจะเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนมากกว่า
ผู้ป่วยที่ได้รับ propofol แต่ก็ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ^{23, 27} อย่างไรก็ตาม อาการคลื่นไส้ อาเจียนนี้ไม่ได้ถูกพบใน
ผู้ป่วยวิกฤตใน ICU ที่ได้รับยาเพื่อการสงบระงับ

ภาวะใช้สูงรุนแรง (malignant hyperthermia; MH) จากยาสลบ
ชนิดไอระเหยเป็นภาวะแทรกซ้อนทางวิสัญญีที่พบน้อยมาก แต่
มีความรุนแรงถึงชีวิต ลักษณะอาการทางคลินิก คือ ผู้ป่วยมีภาวะ
อุณหภูมิร่างกายสูงเกินปกติ มีภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งใน
เลือด (hypercarbia) และมีสภาวะไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ อัตราการ
เสียชีวิตอยู่ที่ประมาณ 6 – 10%²⁸ ภาวะนี้สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มี
ประวัติคนในครอบครัวเคยเสียชีวิตด้วย MH ไม่ควรได้รับยาสลบ
ชนิดไอระเหยเพื่อการสงบระงับ ผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะกล้ามเนื้อ
สลายหรือกล้ามเนื้อลายมีภาวะผิดปกติมักมีการเปลี่ยนแปลงทาง
พันธุกรรม (genetic mutations) ที่จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด
ภาวะ MH ซึ่งก็ไม่ควรได้รับยาสลบชนิดไอระเหยเช่นกัน ดังนั้น
การใช้ยาสลบชนิดไอระเหยในผู้ป่วยวิกฤต แพทย์จำเป็นต้อง
เตรียมพร้อมสำหรับยา dantrolene ที่ใช้เพื่อการรักษาภาวะ MH
พร้อมทั้งขั้นตอนการจัดการกับภาวะดังกล่าวที่ชัดเจน

หลายการศึกษารายงานการเกิดภาวะเบาจืด (diabetes
insipidus) หลังการใช้ยา sevoflurane²⁹⁻³² ทั้งนี้กลไกที่เกิดขึ้นยัง
ไม่พบความสัมพันธ์กับยาที่ชัดเจน แต่คาดการณ์ว่าอาจเป็นผลมา
จากลดการปลดปล่อยและความไวต่อ arginine vasopressin

อาการพฤติกรรมด้านการเคลื่อนไหวที่สามารถกลับคืนได้
(reversible psychomotor) เป็นผลไม่พึงประสงค์จากยาสลบชนิด
ไอระเหยที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 3 จากผู้ป่วย
จำนวน 335 คนที่ได้รับ isoflurane นาน 12 วันเพื่อการสงบระงับ
เกิดอาการสั่น เห็นภาพหลอน และเคลื่อนไหวผิดปกติ (chorea)
เป็นระยะเวลานานตั้งแต่ 10 นาทีจนถึง 6 วัน จึงมีคำแนะนำว่า
ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 4 ปี และมีระยะเวลาการใช้ยานานกว่า 24
ชั่วโมงสามารถเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะนี้ได้³³

ยาสลบชนิดไอระเหยนี้ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มี
ความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure) สูง เนื่องจากยา
ทำให้การควบคุมระบบความสามารถของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง
ในการพยายามที่จะรักษาปริมาณเลือด (cerebral autoregulation)
แย่งและเป็นที่เหตุของหลอดเลือดในสมองขยายตัวมีผลเพิ่มการ
ไหลเวียนของเลือดในสมอง และเพิ่มแรงกดดันในกะโหลกศีรษะซึ่ง

ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ นอกจากนี้จะเกิดการสะสมของไอออน inorganic fluoride ที่เกิดจากการสลายตัวของยาสลบ sevoflurane การสะสมของไอออนดังกล่าวอาจมีผลทำให้เกิดพิษต่อไต แต่ข้อมูลดังกล่าวพบในสัตว์ทดลอง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในทางคลินิกของภาวะพิษต่อไตในมนุษย์^{34,35}

ข้อควรพิจารณาในการกำหนดข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวของการใช้ยาสลบชนิดไอระเหย โดยศึกษาวิเคราะห์กลุ่มย่อยเปรียบเทียบระหว่าง isoflurane กับ midazolam และ/หรือ propofol เพื่อการสงบระงับ พบว่าไม่มีความแตกต่างในสถานะการรับรู้ (cognitive status) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสงบระงับในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งที่รอดชีวิตหลังจากออกจากโรงพยาบาล³⁶ อีกการศึกษาหนึ่งประเมินผลความทรงจำที่ไม่จริงที่เกิดขึ้นช่วงรักษาตัวใน ICU (delusional memories) และการเกิดภาพหลอน พบว่าไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ isoflurane นาน 96 ชั่วโมง กับกลุ่มที่ได้รับยา midazolam³⁷ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการสรุปว่ายาสลบชนิดไอระเหยมีผลต่ออุบัติการณ์ของอาการเพ้อคลั่งสับสน และอาการหลังไอซียู (post-ICU syndrome)

ข้อควรระวัง (precaution)³⁸

1. ระวังการใช้ยา sevoflurane ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ในผู้ป่วยที่มีค่าซีรั่มครีเอตินิน มากกว่า 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ดังนั้นจึงอาจพิจารณาเปลี่ยนยาสลบชนิดไอระเหยเป็น isoflurane ทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตดังกล่าว
2. เข็มฉีดยา (syringe) เพื่อการบริหารยาสลบชนิดไอระเหย ต้องใช้อย่างระวังเพื่อป้องกันการบริหารสารระเหยทางหลอดเลือดดำโดยไม่ได้ตั้งใจ จนเกิดยาน้ำสลบเกินขนาด นอกจากนี้เข็มฉีดยาไม่ควรวางให้สูงกว่าศีรษะของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิด auto-pumping จากแรงดันลบ และการลดลงของจุดเดือด การเกิดฟองอากาศในเข็มฉีดยาจะทำให้การใช้ยาสลบแบบน้ำกลายเป็นก๊าซและส่งเข้าไปในวงจรการหายใจ ทำให้เกิดการนำสลบที่มากเกินไป (oversedation)
3. ควรทดสอบการรั่วของเครื่องช่วยหายใจ การปิดวาล์วควบคุมการไหลของแก๊ส การหยุดการเชื่อมต่อบางวงจร เครื่องช่วยหายใจ และควรระมัดระวังในการเตรียมยา เพื่อลดการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม

ข้อห้ามใช้ (contraindication)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะไข้สูงรุนแรง (malignant hyperthermia) จากยาสลบ หรือมีประวัติบุคคลในครอบครัวมีประวัติได้รับยาสลบในการผ่าตัดแล้วมีภาวะดังกล่าว

2. ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องน้ำหรือเลือดอย่างรุนแรง (severe hypovolemia)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงรุนแรง (severe intracranial hypertension)
4. ผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย หรือกล้ามเนื้อลายมีภาวะผิดปกติที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะไข้สูงรุนแรง ซึ่งไม่ควรได้รับยาสลบชนิดไอระเหย

การจัดการภาวะไข้สูงรุนแรง (Malignant hyperthermia, MH) จากยาสลบชนิดไอระเหย^{39,40}

อาการไม่พึงประสงค์จากยาสลบชนิดไอระเหยที่รุนแรงและฉุกเฉิน คือ ภาวะไข้สูงรุนแรง (MH) ซึ่งอาการนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นน้อย แต่มีอันตรายรุนแรงถึงชีวิต ภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นจากการรบกวนของสมดุลแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อลาย ซึ่งภาวะผิดปกตินี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) แต่มีการแสดงออกแบบไม่สมบูรณ์หรืออาจจะเกิดขึ้นเองในภายหลังจากการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutation) ได้ ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยง (MH susceptibility) เมื่อได้รับการรับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) ที่มีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine และ/หรือ ยาสลบชนิดไอระเหย เช่น isoflurane, sevoflurane ยาจะกระตุ้นให้เกิดกลุ่มอาการที่เกิดจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อแบบต่อเนื่อง โดยไม่มีจังหวะการคลายตัว เช่น ภาวะปกติซึ่งเกิดจากความผิดปกติของการปล่อยและควบคุมระดับแคลเซียมภายในเซลล์ ความผิดปกตินี้ทำให้มีการใช้และการเผาผลาญพลังงาน (ATP) อย่างมากและต่อเนื่อง เกิดความร้อนและการเพิ่มขึ้นของคาร์บอนไดออกไซด์ ผลจากการใช้และการเผาผลาญพลังงานที่มีการใช้ออกซิเจนอย่างมากและอย่างต่อเนื่อง ทำให้สารพลังงานที่สะสมไว้ในร่างกายและออกซิเจนลดลง เป็นผลให้เกิดการสูญเสียความคงตัวของผนังเซลล์ เกิดการแตกของผนังเซลล์ต่าง ๆ รวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ และโปรตีนของกล้ามเนื้อในเลือด (myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenases) เพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาสลบชนิดไอระเหย แล้วเกิดอาการดังต่อไปนี้ ให้สงสัยและพิจารณา

การวินิจฉัยภาวะไข้สูงรุนแรง

- กล้ามเนื้อเกร็งหลังได้ยาสลบชนิดไอระเหย
- อุณหภูมิในร่างกายสูง
- หายใจเร็วและหอบเหนื่อย (เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยหายใจเอง)
- ชีพจรเต้นเร็วและเต้นผิดจังหวะ
- การเพิ่มขึ้นของ end tidal carbon dioxide (ETCO₂) และการลดลงของออกซิเจน SpO₂, (PaO₂)

- ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ค่า creatine phosphokinase (CPK) เพิ่มขึ้น
- บัสสาวะเป็นสีน้ำตาล กล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัว
- ผู้ป่วยที่มีประวัติ MH ในครอบครัวมาก่อน
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด MH หรืออาการคล้าย MH จากการได้รับการระงับความรู้สึกในครั้งก่อน
- การตรวจจำเพาะเพื่อวินิจฉัยภาวะ MH จากการส่งตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจเลือดเพื่อหาการเปลี่ยนแปลงของยีน RYR-1 (ryanodine receptor)

การรักษาภาวะใช้สู่งรุนแรง แนะนำดังนี้

- หยุดการให้ยาสลบชนิดไอระเหย
- ให้ออกซิเจนความเข้มข้น 100% เพิ่มการช่วยหายใจแก่ผู้ป่วย
- ขอความช่วยเหลือจากทีมวิสัญญีหรือบุคลากรอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง
- การลดอุณหภูมิกาย
- การให้ยา dantrolene (ขนาดยา dantrolene 2-3 มิลลิกรัม/น้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในครั้งแรกและบริหารซ้ำได้อีกใน 1-2 มิลลิกรัม/น้ำหนัก 1 กิโลกรัม ทุก 10 นาที ขนาดสูงสุด 10 มิลลิกรัม/น้ำหนัก 1 กิโลกรัม)
- แก้ไขภาวะ acidosis
- แก้ไขภาวะ hyperkalemia (โดยวิธีบริหาร 50% glucose 50 มิลลิลิตร และ regular insulin 5-10 unit)

การเฝ้าระวังภาวะใช้สู่งรุนแรง

- การวัดอุณหภูมิร่างกาย
- วัดความดันหลอดเลือดแดงอย่างต่อเนื่อง
- ซีพจรและการเต้นของหัวใจ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) อย่างต่อเนื่อง
- การเปลี่ยนแปลงของภาวะกรดต่าง ความดัน ออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดง (arterial blood gases)
- การตรวจความดันเลือดดำส่วนกลาง (Central venous pressure; CVP)
- การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับโปรแทสเซียม, creatine phosphokinase (CPK), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, coagulogram, prothombin time (PT) / partial thromboplastin time (PTT)

บทสรุป

แนวทางการจัดการความปวด และการคงระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยวิกฤตให้อยู่ในช่วงเป้าหมายจำเป็นต้องใช้ยาระงับปวด

ก่อน และร่วมกับการใช้ยาสงบระงับ (analgesedation regimens) เพื่อประสิทธิภาพในการจัดการอาการเจ็บปวดที่ดีที่สุด และผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวอยู่ในช่วงเป้าหมาย ในทางคลินิกปฏิบัติ พบผู้ป่วยวิกฤตบางรายที่ได้รับยาระงับปวดและยาสงบระงับให้ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานานได้รับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา หรือมีภาวะทางคลินิกที่ไม่ได้รับประสิทธิภาพจากยา จึงมีการนำยาสลบชนิดไอระเหยมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยวิกฤตเพื่อควบคุมภาวะสงบระงับของผู้ป่วยวิกฤตให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ในทางคลินิกปฏิบัติ ยาสลบชนิดไอระเหยมักถูกเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีปัญหาการทำงานของตับและไตบกพร่อง หรือผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาสงบระงับชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยยาสลบไอระเหยที่ใช้ในปัจจุบันมีคุณสมบัติที่คล้ายคลึงกัน โดยพบว่ายา sevoflurane จะถูกเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำ มีค่า blood-gas coefficient ต่ำกว่า จึงทำให้การออกฤทธิ์ของยารวดเร็วกว่าของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในเลือดเมื่อมีการปรับขนาดยา รวมถึงเมื่อหยุดใช้ยา sevoflurane แล้วผู้ป่วยจะมีระยะเวลาในการตื่นตัวเร็วกว่า และยามีความระคายเคืองทางเดินหายใจน้อยกว่า isoflurane อย่างไรก็ตามแต่เมื่อใช้ยา sevoflurane ไปแล้วควรติดตามค่าการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ หากผู้ป่วยมีอาการทำงานของไตเริ่มสูงขึ้น แพทย์อาจพิจารณาเปลี่ยนใช้ยาเป็น Isoflurane แทนได้ แต่ต้องติดตามความดันโลหิตใกล้ชิด เนื่องจากยา isoflurane อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำได้

แพทย์ พยาบาล และเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยวิกฤตควรมีความรู้ความเข้าใจด้านเภสัชบำบัดของยาสลบชนิดไอระเหย ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา และประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชบำบัดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย และทีมผู้ให้การรักษาคควรประเมินผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยภายหลังการใช้ยาด้วยเครื่องมือประเมินที่เหมาะสม และให้การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้อย่างเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยผ่านพ้นความเจ็บป่วยในระยะวิกฤตได้อย่างปลอดภัย

References

1. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain study. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:39-47.
2. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus intensive care patients. Anesthesiology 2007;107:858-860.
3. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post hoc analysis of the DOLOREA study. Anesthesiology 2009;111:1308-1316.

4. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825-873.
5. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al. Sedation Practices in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2018;46:850-859.
6. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009;135:1075-1086.
7. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, et al. Dexmedetomidine vs propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *N Engl J Med* 2021;384:1424-1436.
8. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-1160.
9. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-499.
10. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-2653.
11. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med* 2019;380:2506-2517.
12. Ferrière N, Bodenès L, Bailly P, et al. Shortage of anesthetics: think of inhaled sedation! *J Crit Care* 2021;63:104-105.
13. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalation volatilebased sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46:1563-1566.
14. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110-2124.
15. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:331-348.
16. Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, et al. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2022;41(5):101133. (doi: 10.1016/j.accpm.2022.101133)
17. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, et al. Volatile anesthetics: is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1202-1212.
18. Georgevici A, Kyprianou T, Herzog-Niescery J, et al. Negative drift of sedation depth in critically ill patients receiving constant minimum alveolar concentration of isoflurane, sevoflurane, or desflurane: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2021;25(1):141. (doi: 10.1186/s13054-021-03556-y)
19. Ebert TJ, Lindenbaum L. Inhaled anesthetics In: Barash PG (ed.). *Clinical anesthesia*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: pp.447-500.
20. Hudson AE, Herold KF, Hemmings HC. Pharmacology of inhaled anesthetics. In: Hemmings HC, Egan TD (eds.). *Pharmacology and physiology for anesthesia*. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2013: pp. 169-172.
21. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Inhalation anesthetics. In: *Clinical anesthesiology*, 4th Edition. New York. McGraw-Hill, 2006: pp.164-173.
22. Yassen KA, Jabaudon M, Alsultan HA, et al. Inhaled sedation with volatile anesthetics for mechanically ventilated patients in intensive care units: A narrative review. *J Clin Med* 2023;12(3):1069. (doi: 10.3390/jcm12031069)
23. Hellström J, Öwall A, Sackey PV. Wake-up times following sedation with sevoflurane versus propofol after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 2012;46(5):262-268.
24. Röhm K, Wolf MW, Schöllhorn T, et al. Short-term sevoflurane sedation using the anaesthetic conserving device after cardi thoracic surgery. *Intensive Care Med* 2008;34:1683-1689.
25. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, et al. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003; 90(3):273-280. (doi: 10.1093/bja/aeg059)
26. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(6):792-800. (doi: 10.1164/rccm.201604-0686OC)
27. Jerath A, Beattie SW, Chandy T, et al. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2015;43(5):1062-1069.
28. Larach MG, Brandom MW, Allen GC, et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007–2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg* 2014;119(6):1359-1366.
29. Coppola S, Cenci S, Cozzolino M, et al. Sevoflurane sedation and nephrogenic diabetes insipidus in patients affected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38(4):438-441.
30. L'Heudé M, Poignant S, Elaroussi D, et al. Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2019;122(5):e73-75. (doi: 10.1016/j.bja.2019.02.009)
31. Maussion E, Combaz S, Cuisinier A, et al. Renal dysfunction during sevoflurane sedation in the ICU: a case report. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(5):377-379. (doi: 10.1097/EJA.0000000000000836)
32. Muyldermans M, Jennes S, Morrison S, et al. Partial nephrogenic diabetes insipidus in a burned patient receiving sevoflurane sedation with an anesthetic conserving device—a case report. *Crit Care Med* 2016;44(12):e1246-1250. (doi: 10.1097/CCM.0000000000001956)
33. Ariyama J, Hayashida M, Shibata K, et al. Risk factors for the development of reversible psychomotor dysfunction following prolonged isoflurane inhalation in the general intensive care unit. *J Clin Anesth* 2009;21(8):567-573.
34. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V, et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (Anaconda) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2014;80(6):655-665.
35. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37(76):933-941.

36. Jerath A, Wong K, Wasowicz M, et al. Use of inhaled volatile anesthetics for longer term critical care sedation: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Expl* 2020a;2:e0281. (doi: 10.1097/CCE.000000000000281)
37. Sackey PV, Martling CR, Carswärd C, et al. Short- and longterm follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam-a pilot study. *Crit Care Med* 2008;36(3):801-806.
38. Thai Food and Drug Administration. Thai national formulary 2016 of anesthetics and pain medication. Bangkok. Thai Augsorn Graphic and Design, 2017. (in Thai)
39. Zhou J, Bose D, Alleen PD, Pessah IN. Malignant hyperthermia and muscle related disorders. In: Miller RD (ed.). *Anesthesia*, 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2015: pp.1287-1314.
40. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:355-362. (doi: 10.2147/TCRM.S47632)