

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี
อิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส และ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก
ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วย แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2558

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี
อิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส และ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก
ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วย แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2558

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี
อิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส และ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก
ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วย แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2558

พัฒน์ สุภาพณิษฐ์. (2558). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส และ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วย แพรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร ปริณูณานิพนธ์ วท.ม.(ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. อาจารย์ที่ปรึกษาปริณูณานิพนธ์: รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล, อาจารย์ ดร. นายแพทย์ เทพ เฉลิมชัย.

ภูมิหลัง: ความเจ็บปวดที่เกิดจากการทำหัตถการทางผิวหนังเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อย ก่อให้เกิดความวิตกกังวลแก่ผู้ป่วย การระงับความเจ็บปวดจึงมีความจำเป็นเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความพึงพอใจสูงสุดในการดูแลรักษา การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก ถือเป็นวิธีมาตรฐานในการระงับความเจ็บปวดก่อนการทำหัตถการทางผิวหนัง แต่อาจมีข้อจำกัดคือ ใช้เวลาในการออกฤทธิ์ทำให้ผิวหนังชานานถึง 1 ชั่วโมง มีการศึกษาพบว่าการใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง มีประสิทธิภาพสามารถทำให้ยาชาออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าวิธีมาตรฐาน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ชนิดทา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน โฟโนโฟเรซิสและไฮออนโตโฟเรซิส ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแพรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

วิธีการศึกษา: อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 31 คน ร่วมเข้าโครงการ อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยใช้เครื่องนำส่งยาและระยะเวลาที่แตกต่างกันทั้งหมด 6 วิธี บริเวณผิวหนังหลัง 6 ตำแหน่ง ได้แก่ การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (ตัวควบคุม), การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กโทรพอเรชันนาน 2, 5, 10 นาที, โฟโนโฟเรซิส และไฮออนโตโฟเรซิสนาน 10 นาที นอกจากนี้ ได้ทำการสุ่มเลือกอาสาสมัครชุดเดิมจำนวน 6 คน และนัดมาภายหลังเพื่อศึกษาเพิ่มเติมการทายาชาด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชันที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที บริเวณผิวหนังหลังอีก 2 ตำแหน่ง ทุกตำแหน่งที่ทดสอบจะได้รับการรักษาด้วย แพรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตรและประเมินระดับความเจ็บปวดด้วยวิธี 100 มิลลิเมตร วิซวล อนาล็อก สเกล นอกจากนี้ ยังได้ประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัคร และอาการไม่พึงประสงค์ของการศึกษาอีกด้วย

ผลการวิจัย: เมื่อเพิ่มระยะเวลาในการทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน ค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดจะลดลง หรือลดความเจ็บปวดได้ดีขึ้น โดยที่ระยะเวลา 30 นาที มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดได้ดีที่สุด เมื่อเทียบกับระยะเวลาอื่นๆ ($p < 0.001$) และผลไม่

แตกต่างกับวิธีมาตรฐาน 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที ($p=0.85$) เมื่อเปรียบเทียบผลในการลดความเจ็บปวดระหว่างวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส และไอออนโตโฟเรซิส ที่ระยะเวลา 10 นาทีเท่ากัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.55$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่พึงพอใจวิธีมาตรฐานมากที่สุด (77.4%) ผลข้างเคียงที่พบบ่อย มักเกิดระหว่างทำไอออนโตโฟเรซิส ได้แก่ อาการแดง (77.4%), รู้สึกแปลิบๆ (19.3%) และอาการบวม (12.9%)

สรุปผลการวิจัย: การทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชันเป็นระยะเวลา 30 นาที มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดไม่ต่างจากวิธีมาตรฐาน สามารถนำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ที่มีเวลาจำกัด การทำไอออนโตโฟเรซิสนาน 10 นาที เป็นวิธีการทำให้ผิวหนังชาที่ควรระวัง เนื่องจากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อย

คำสำคัญ: 5% ลิโดเคน-พริโลเคน, ยาชาชนิดทา, อิเล็กโทรพอเรชัน, เครื่องมือช่วยนำส่งยา, แพรกชั้นแนลเลเซอร์



A COMPARATIVE STUDY FOR THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 5% LIDOCAINE-
PRILOCAINE DELIVERED BY ELECTROPORATION, PHONOPHORESIS, IONTOPHORESIS
TECHNIQUES AND 5% LIDOCAINE-PRILOCAINE UNDER OCCLUSION FOR PAIN
REDUCTION OF POST 1,550 NM FRACTIONAL ERBIUM FIBER LASER TREATMENT



Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
at Srinakharinwirot University

April 2015

Patsamon Sutapanit. (2015). *A comparative study for the effectiveness of topical 5% lidocaine-prilocaine delivered by electroporation, phonophoresis, Iontophoresis techniques and 5% lidocaine-prilocaine under occlusion for pain reduction of post 1,550 nm fractional erbium fiber laser treatment*. Master thesis, M.S. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University.
Thesis Advisor: Assoc.Prof. Montree Udompataikul, *Dr. Thep Chalermchai*.

Background: Pain is a common patient's complaint during dermatologic procedures and can cause anxiety. Controlling the pain is one of the key factors for successful treatment and maximizing their satisfaction. Topical anesthesia with 5% lidocaine-prilocaine under occlusion is the standard for pain control in dermatologic procedures. However, the limitation is that it spends at least 1 hour to reach the optimum effect. There have been a few evidence demonstrate other physical drug delivery methods effectively provide more rapid onset than that of the standard occlusion.

Objective: To investigate the effectiveness of topical 5% lidocaine-prilocaine delivered by electroporation, phonophoresis, and iontophoresis for pain reduction of post 1,550 nm fractional erbium fiber laser treatment.

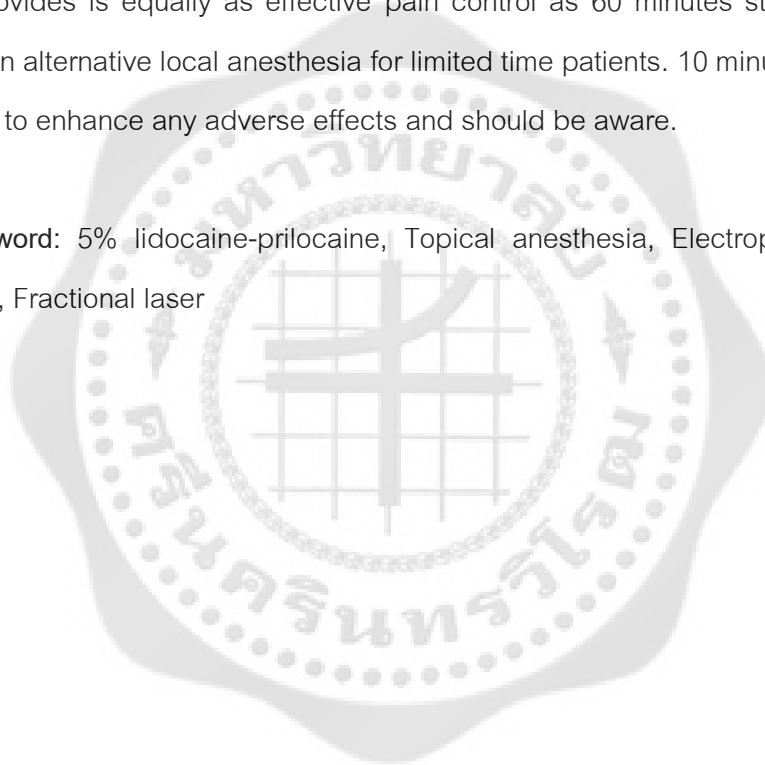
Methods: Thirty-one healthy participants were enrolled. Six different methods and dose-durations of physical drug delivery with topical 5% lidocaine-prilocaine were assigned to each individual's back with 6 different areas. Anesthetic methods included 60 minutes standard topical 5% lidocaine-prilocaine application with under occlusion (control), 2, 5, and 10 minutes of electroporation, 10 minutes of phonophoresis and iontophoresis. Moreover, six subjects were randomly selected from the same participants for further investigation of 20 and 30 minutes electroporation on their back with 2 different areas. Treatment with 1,550 nm fractional erbium fiber laser was delivered to all tested area. Pain assessment using 100 millimeters, visual analog scales (VAS) were assessed. Participants' satisfaction and adverse effects were also evaluated.

Results : Increasing duration topical 5% lidocaine-prilocaine delivered by electroporation significantly demonstrate to have lower VAS scores. Comparing between the varying times of electroporation, 30 minutes electroporation yielded better pain control than

other timing significantly ($p < 0.001$). There were no significant difference in pain scores between 30 minutes electroporation and 60 minutes standard occlusion ($p = 0.85$). At 10 minutes dose-duration comparison of phonophoresis, iontophoresis and electroporation methods, there were also no significant difference ($p = 0.55$). The most common patient's preference methods were the standard occlusion (77.4%). Common side effects that remarkably found in 10 minutes iontophoresis included erythema (77.4%), tingling sensation (19.3%) and edema (12.9%).

Conclusion: Local anesthesia with 30 minutes electroporation of 5% lidocaine-prilocaine provides is equally as effective pain control as 60 minutes standard occlusion and can be an alternative local anesthesia for limited time patients. 10 minutes iontophoresis was cautious to enhance any adverse effects and should be aware.

Keyword: 5% lidocaine-prilocaine, Topical anesthesia, Electroporation, Physical drug delivery, Fractional laser



งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย
จาก
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก คณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมวิทยานิพนธ์ และอาจารย์ ดร. นายแพทย์เทพ เฉลิมชัย ที่ได้ให้คำปรึกษาชี้แนะ วิธีการศึกษาวิจัย รวมทั้งได้แนะนำแนวทางอภิปรายและสรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ กรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำและแกัดคิดอันเป็นประโยชน์ เพื่อปรับปรุงงานวิจัย และขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มาลัย ทวีโชติภักดิ์ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่า รวมทั้งให้คำปรึกษา ช่วยเหลืออย่างมีเมตตาโดยตลอด ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นิตยา ไตรภิญโญภาพ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบพิจารณาเค้าโครงและให้คำปรึกษาอันเป็นประโยชน์ต่อผู้วิจัยเสมอมา

ทางผู้วิจัยขอขอบคุณ แพทย์หญิงชนาทิพย์ ญาณอุบล แพทย์หญิงณัฏฐา สามัคยานุสรณ์ แพทย์หญิงพีรธิดา รัตตกุล แพทย์หญิงมัชฌิมา ทองไชรั และเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่งแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์นิเวศน์ทุกท่านในความเป็นมิตรและการให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดา มารดา ครอบครัวที่ให้การอุปการะและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดียิ่งตลอดมา

แพทย์หญิง พัสมน สุภาพานิษฐ์

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงชนิดของผิวหนัง (Skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick.....	9
2 ผลข้างเคียงของ fractional laser resurfacing	43
3 แบบประเมินผลข้างเคียงของการทายาชาวิธีต่างๆ หลังเช็ดยาชาออกทันที.....	51
4 แบบประเมินผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม.....	
1,550 นาโนเมตร.....	52
5 แบบประเมินผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ในวันนัดติดตามที่ 1 สัปดาห์.....	54
6 แสดงตารางปฏิบัติงาน.....	58
7 งบประมาณที่ใช้ในงานวิจัย.....	59
8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร.....	61
9 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างกลุ่มอิเล็กทรอนิกส์.....	63
10 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดของกลุ่มอิเล็กทรอนิกส์.....	
ระยะเวลา 20 และ 30 นาที.....	64
11 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดของวิธีอิเล็กทรอนิกส์.....	
โฟโนโฟเรซิส และไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที.....	65
12 แสดงระดับความพึงพอใจต่อวิธีการของยาชาที่ทำให้ผิวหนังชา.....	67
13 แสดงผลข้างเคียงของการทายาชาวิธีต่างๆ หลังเช็ดยาชาออกทันที.....	68
14 แสดงความถี่และร้อยละของระดับความแดงหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย.....	
แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร.....	68
15 แสดงความถี่และร้อยละของระดับความบวมหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย.....	
แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร.....	69
16 แสดงความถี่และร้อยละของระดับสะเก็ดที่ 1 สัปดาห์ หลังจากได้รับการรักษาด้วย.....	
แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร.....	69

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ

หน้า

1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	7
2 แสดงดรชนีวัดความเจ็บปวด 100 มิลลิเมตร visual analog scale, VAS.....	9
3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาชาเฉพาะที่	12
4 แสดงโครงสร้างสามมิติของผิวหนัง.....	23
5 แสดงการซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า (transepidermal route).....	24
6 แสดงวิธีการต่างๆเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง.....	25
7 แสดงกลไก cavitation ของโฟโนโฟเรซิส.....	29
8 แสดงกลไกการทำงานของ iontophoresis.....	31
9 แสดงกลไกการทำงานของ electroporation.....	37
10 แสดงหลักการทำงานด้วยเทคนิค Fractional Photothermolysis (FP).....	40
11 แสดงตำแหน่งที่ทายาชาทั้ง 6 วิธี.....	47
12 แสดงดรชนีวัดความเจ็บปวด 100 มิลลิเมตร visual analog scale, VAS.....	51
13 แสดงตำแหน่งที่ทายาชาวิธีที่ 7 และ 8.....	55
14 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ยด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรซิสที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาที กับวิธีมาตรฐาน.....	62
15 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ยด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรซิสที่ระยะเวลา 2, 5, 10, 20 และ 30 นาที กับวิธีมาตรฐาน.....	64
16 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย เมื่อนำส่งทายาชาด้วยเครื่องมือ ต่างๆ กัน ในระยะเวลา 10 นาทีเท่ากัน.....	66

บทที่ 1

บทนำ

1. ภูมิหลัง

ความเจ็บปวดที่เกิดจากการทำหัตถการทางผิวหนัง เช่น การทำเลเซอร์ การฉีดสารเติมเต็ม และการตัดชั้นเนื้อ เป็นปัญหาสำคัญที่พบบ่อยทั้งในอดีตและปัจจุบัน เกิดกับทุกเพศทุกวัย ทุกเชื้อชาติ ก่อให้เกิดความรู้สึกทุกข์ทรมาน ความวิตกกังวลแก่ผู้ป่วย และแพทย์อาจไม่ได้รับความร่วมมือในการรักษา การระงับความเจ็บปวดจึงมีความจำเป็นเพื่อลดปัญหาดังกล่าว เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความพึงพอใจสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วย

การระงับความเจ็บปวดในการทำหัตถการทางผิวหนังมีหลายวิธี ได้แก่ non-invasive เช่น การใช้ยาชาชนิดทา (topical anesthesia) การใช้ความเย็น (cryoanesthesia) และ invasive procedures เช่น การใช้ยาชาชนิดฉีด (injected anesthesia) ยาชาเฉพาะที่ชนิดทานั้นเป็นทางเลือกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงน้อย และไม่เจ็บเหมือนการฉีดยาชา⁽¹⁾ แต่มีข้อจำกัดคือ ยาชาเฉพาะที่ชนิดทานั้นมักมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์นาน จึงอาจไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีเวลาจำกัด และผลการระงับความเจ็บปวดยังไม่เป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยอาจรู้สึกเจ็บขณะทำหัตถการอยู่

Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) หรือ 5% lidocaine-prilocaine เป็นยาชาชนิดทาที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration) สำหรับเป็นยาชาที่ใช้กับผิวหนังปกติ (intact skin) ประกอบไปด้วย lidocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และ prilocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีกลไกในการระงับความเจ็บปวดคือ ยับยั้งการสร้างและการเหนี่ยวนำกระแสประสาทโดยการปิดกั้นการไหลเข้าของโซเดียมไอออน บริเวณ sodium channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท⁽²⁾ การทายาชา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติก ถือเป็นวิธีมาตรฐานที่สามารถระงับความเจ็บปวดได้ดี แต่มีข้อจำกัดคือใช้เวลาในการเริ่มออกฤทธิ์นานถึง 1 ชั่วโมง⁽³⁾ และจากการศึกษาของ McCafferty DF และคณะ ปี 1997⁽⁴⁾ ที่ใช้ยาชาเฉพาะที่ EMLA โดยทานาน 60 นาที ในการลดอาการเจ็บปวดจาก pulse dye laser ในการรักษา portwine stains พบว่า ผู้ป่วยอาจยังรู้สึกเจ็บขณะทำเลเซอร์อยู่ ปัจจุบันจึงมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องเพื่อหาวิธีที่จะช่วยให้ยาชาสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น และระงับความเจ็บปวดได้ดีขึ้น ซึ่งหนึ่งในวิธีการดังกล่าว คือ วิธีการนำส่งยาเข้าทางผิวหนังโดยใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่ง (physical enhancement of transdermal drug delivery) เช่น electroporation, phonophoresis และ iontophoresis, โดยมีการศึกษาวิจัยพบว่าสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับยาชาเฉพาะที่เพื่อเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวด และไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง อาจใช้เป็นทางเลือกเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยา ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงและมีความเจ็บปวดมากกว่า⁽⁵⁾

อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation)⁽⁶⁾ เป็นกลไกทางกายภาพที่ช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาทางผิวหนัง โดยการลดความต้านทานของผิวหนัง หลักการคือ การให้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (high voltage pulse) ที่ประมาณ 50-1000 โวลต์ แก่ผิวหนังในระยะเวลาสั้นๆ คือ 0.0001-1 วินาที ทำให้ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงที่ส่วนของชั้นไขมันหรือในส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ เกิดเป็นช่องหรือรู (aqueous pore) แบบชั่วคราวบนผิวหนัง ทำให้สารสามารถผ่านผิวหนังเข้าไปได้ดีขึ้น เมื่อปี 2011 Raisa H และคณะ⁽⁷⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน ในการฉีดยาเฉพาะที่ EMLA พบว่า การทายา EMLA ร่วมกับการทำอิเล็กโทรพอเรชันนาน 10 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้ดีกว่าวิธีมาตรฐานโดยการทายา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที อย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าวิธีอิเล็กโทรพอเรชันมีประโยชน์ ช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกยังมีค่อนข้างน้อย และเป็นที่น่าสนใจว่า การทำอิเล็กโทรพอเรชันด้วยระยะเวลาต่างๆ กัน จะมีผลแตกต่างกันอย่างไร ซึ่งข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์ด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาเฉพาะที่ในการรักษา และ นำมาใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่มีเวลาจำกัดได้อีกด้วย

โฟโนโฟเรซิสหรือโซโนโฟเรซิส (phonophoresis/sonophoresis)⁽⁸⁾ คือการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) เพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง ด้วยกลไก cavitation โดยคลื่นเสียงจะทำให้เกิดโพรงอากาศที่ผิวหนัง ทำให้เกิดการเสียดสีของไขมันระหว่างเซลล์ เมื่อปี 2002 Yi-Fang Lee และคณะ⁽⁹⁾ ได้ทำการทดลองนำส่งยา EMLA ด้วยวิธีโฟโนโฟเรซิส บริเวณท้องแขนในอาสาสมัครสุขภาพดี 21 คน พบว่า การทายา EMLA ร่วมกับการทำ phonophoresis โดยใช้ความถี่ 1 เมกะเฮิรตซ์ ความเข้ม 1 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร เป็นเวลานาน 10 นาที ยังให้ผลในการลดความเจ็บปวดไม่ต่างนักเมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐาน แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติกเป็นระยะเวลานาน 30 นาที พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกัน

ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis)⁽⁵⁾ เป็นเทคนิคการส่งผ่านตัวยาโดยใช้กระแสไฟฟ้าตรง (direct current) ความแรงต่ำ น้อยกว่า 0.5 มิลลิแอมแปร์ต่อตารางเซนติเมตร ความต่างศักย์ต่ำ น้อยกว่า 1 โวลต์ กระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เพื่อผลักดันโมเลกุลยาที่อยู่ในรูปแตกตัวเป็นประจุหรือไอออนผ่านผิวหนัง อาศัยหลักการที่ว่า ประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันจะผลักกัน ส่วนประจุไฟฟ้าที่ต่างกันจะดึงดูดกัน เมื่อปี 2002 Galinkin และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้นำเอาเครื่องมือ iontophoresis มาใช้ในการฉีดยาเฉพาะที่ lidocaine ซึ่งมีประจุบวก พบว่า lidocaine iontophoresis ใช้เวลาในการเริ่มออกฤทธิ์เพียง 10 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดระหว่างการแทงเข็มเข้าเส้นเลือดดำในเด็กได้ดีเทียบเท่ากับการทายา EMLA 60 นาที โดยประเมินจาก 100 มิลลิเมตร visual analog scale

จากข้อมูลดังกล่าว สรุปได้ว่า การนำเครื่องมือเหล่านี้มาใช้ในการนำส่งยาเฉพาะที่ช่วยลดความเจ็บปวดจากการทำหัตถการทางผิวหนังได้จริง โดยสามารถลดระยะเวลาในการทายา ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น ในขณะที่ผลข้างเคียงน้อย แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับอิเล็กโทรพอเรซิส โฟโนโฟเรซิสและไฮออนโตโฟเรซิส ร่วมกับการทายา EMLA ในทางคลินิกยังมีค่อนข้างน้อย จำนวนอาสาสมัครน้อย ไม่มีการศึกษาทดลองใดที่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาด้วยอิเล็กโทรพอเรซิสในระยะเวลาต่าง ๆ กัน และเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างเครื่องมือทั้ง 3 ชนิดที่ระยะเวลาเท่ากัน รวมทั้งประเมินความเจ็บปวดจากการทำแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร มีรายงานประเมินโดยใช้การแทงน้ำเกลือ, คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ และการฉีไฟฟ้า เท่านั้น

การทดลองนี้จึงมุ่งเน้นศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ EMLA ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรซิสในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ได้แก่ ระยะเวลา 2, 5, 10, 20, 30 นาที เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน และศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างเครื่องมือนำส่งยาสามชนิด ได้แก่ อิเล็กโทรพอเรซิส, โฟโนโฟเรซิส และ ไฮออนโตโฟเรซิส โดยใช้ระยะเวลา 10 นาทีเท่ากัน ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

2. คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary question)

1. การนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรซิส เป็นระยะเวลานาน 2, 5, 10 นาที ต่างจาก การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร หรือไม่

คำถามรอง (secondary question)

1. การนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรซิส เป็นระยะเวลานาน 20,30 นาที ต่างจาก การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร หรือไม่

2. การนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีโฟโนโฟเรซิส หรือ ไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที ต่างจาก การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่น

พลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใย
เออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร หรือไม่

3. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ระหว่างวิธีอิเล็กโตรพอเรชัน, โฟโนไฟเรซิส
และไฮออนโตไฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที ให้ผลต่างกันในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษา
ด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร หรือไม่

4. ความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครต่อการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน
โดยวิธี อิเล็กโตรพอเรชัน, โฟโนไฟเรซิส, ไฮออนโตไฟเรซิส ต่างจาก การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-
พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใย
เออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร หรือไม่

5. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโตรพอเรชัน, โฟโนไฟเรซิส,
ไฮออนโตไฟเรซิส มีผลข้างเคียงต่างจาก การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่น
พลาสติก ก่อนทำการทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโน
เมตร หรือไม่

3. วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริ
โลเคน โดยวิธี อิเล็กโตรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 2, 5, 10 นาที กับ การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโด
เคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชัน
แนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริ
โลเคน โดยวิธี อิเล็กโตรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 20, 30 นาที กับ การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโด
เคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชัน
แนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน
โดยวิธีโฟโนไฟเรซิส หรือ ไฮออนโตไฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที กับ การทายาชาเฉพาะที่ 5%
ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วย
แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อีเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส และ ไอออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาทีเท่ากัน ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

4. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อีเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไอออนโตโฟเรซิส กับ การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

5. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อีเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไอออนโตโฟเรซิส กับ การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก ก่อนทำการทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

4. สมมติฐาน

สมมติฐานหลัก

1. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อีเล็กโทรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 2, 5, 10 นาที แตกต่างจาก การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

สมมติฐานรอง

1. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อีเล็กโทรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 20, 30 นาที แตกต่างจาก การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

2. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี โฟโนโฟเรซิส หรือ ไอออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที แตกต่างจาก การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

3. การนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ระหว่างวิธีอีเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส และ ไอออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที ให้ผลแตกต่างกันในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

4. ความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส แตกต่างจาก การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เปียม 1,550 นาโนเมตร

5. การนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส มีผลข้างเคียงต่างจาก การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก ก่อนทำการทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เปียม 1,550 นาโนเมตร

5. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefit and application)

1. มีประโยชน์ทางการแพทย์ในอนาคต โดยเป็นความรู้ทางการแพทย์ ในการระบับความเจ็บปวดก่อนการทำหัตถการทางผิวหนัง อาทิ การผ่าตัดเพื่อนำชิ้นเนื้อไปตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (skin biopsy) การทำเลเซอร์ การฉีดยาเฉพาะที่เพื่อการรักษาโรคผิวหนังและความงาม การเจาะเลือด การฉีดยาเข้าทางเส้นเลือดดำเพื่อการรักษา

2. ทราบถึงประสิทธิภาพของวิธีการทำให้ผิวหนังเกิดการชาก่อนทำหัตถการต่าง ๆ ดังกล่าว ซึ่งเป็นวิธีการที่แพทย์ทางศัลยกรรมใช้กันอย่างแพร่หลายวิธีหนึ่งในการทำให้ผู้ป่วยรู้สึกชา เพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาชาซึ่งอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงและความเจ็บปวดมากกว่า

3. สามารถลดระยะเวลาในการทายาชา เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีเวลาจำกัด ทำให้ประชากรสามารถมีเวลาทำงานเพื่อพัฒนาเศรษฐกิจสังคมของประเทศได้มากขึ้น ขอแสดงตัวอย่างจากข้อมูลของการเข้ารับบริการบริการของผู้ป่วยที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประจำเดือน มกราคม ถึง กันยายน พ.ศ.2557 พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาชาชนิดทา ก่อนทำหัตถการทางผิวหนังจำนวนเฉลี่ย 3 คนต่อสัปดาห์ โดยมาตรฐานจะทายาชานาน 60 นาที ก่อนเริ่มทำหัตถการ ทำให้เสียเวลาถึง 180 นาทีต่อสัปดาห์ คิดเป็น 9,360 นาทีต่อปี หากมีวิธีการทายาชาที่ใช้เวลาสั้นลง ก็จะช่วยประหยัดเวลาได้มากขึ้น เช่น การทายาชา 10 นาที ช่วยประหยัดเวลาได้ถึง 7,800 นาที หรือประมาณ 5 วัน

4. ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้ สามารถนำมาสังเคราะห์เพื่อเป็นองค์ความรู้ที่ประชาชนทั่วไปเข้าใจได้ ทำให้ทราบว่าวิธีทำให้รู้สึกชา ก่อนทำหัตถการทางผิวหนัง นอกจากการทายาชาแล้ว ปิดทับด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาทีแล้ว ยังมีการนำเครื่องมือ ได้แก่ อิเล็กโทรพอเรชัน โฟโนโฟเรซิส ไฮออนโตโฟเรซิส ซึ่งเป็นวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง (transdermal drug delivery system) ผลที่ได้ถ้า

แตกต่างกันในวิธีต่างๆ อาจจะใช้เป็นทางเลือก ซึ่งผู้ป่วยควรตัดสินใจร่วมกับแพทย์ในการเลือกวิธีที่เหมาะสมที่สุด

5. สามารถลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำการรักษาด้วยเลเซอร์และหัตถการทางผิวหนังอื่นๆได้

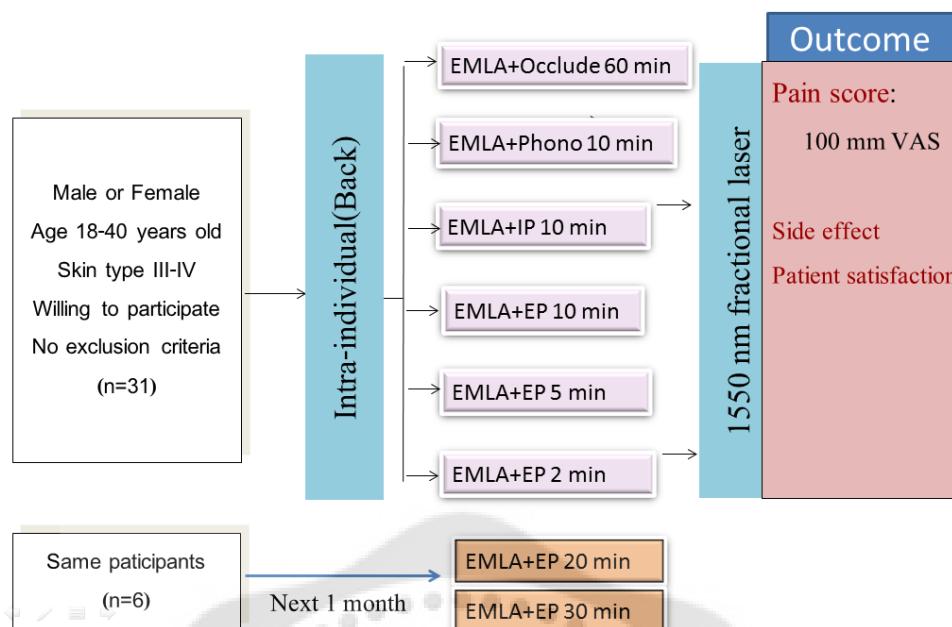
6. ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัย เป็นประโยชน์ต่อแนวทางการวิจัยและรักษาผู้ป่วยต่อไป

6. ขอบเขตของงานวิจัย

เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาวิจัยในมนุษย์ (in vivo) เปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า ไม่ปกปิดทั้งสองฝ่าย และมีกลุ่มควบคุมร่วมด้วย (prospective, un-blinded, controlled study) โดยการใช้กลุ่มเปรียบเทียบ จะเปรียบเทียบภายในคนๆเดียวกัน (intra-individual comparison study)

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 2, 5 และ 10 นาที กับ วิธีมาตรฐานโดยการทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดจากการทำแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร ในอาสาสมัครสุขภาพดี เพศชายหรือหญิง อายุ 18-40 ปี จำนวนทั้งสิ้น 31 คน ที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และมีการสุ่มเลือกอาสาสมัครคนเดิมจำนวน 6 คน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดของวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน ที่ระยะเวลานาน 20, 30 นาทีด้วย นอกจากนี้อาสาสมัครทั้ง 31 คนยังได้รับการทดสอบการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส และ ไอออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาทีเท่ากัน เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเครื่องมือที่ต่างกัน มีการศึกษาผลข้างเคียงของการทายาแต่ละวิธี และความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร รวมทั้งนัดติดตามผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์หลังเลเซอร์ด้วย ซึ่งใช้ระยะเวลาในการศึกษาทั้งสิ้น 1 เดือน การวัดประสิทธิภาพในการระบความเจ็บปวด ของการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส และ ไอออนโตโฟเรซิส จากการวัดระยะความเจ็บปวด 100 มิลลิเมตร visual analog scale, VAS หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน

7. กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



ภาพประกอบ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

8. คำสำคัญ (Key words)

5% lidocaine-prilocaine, Topical anesthesia, Electroporation, Physical drug delivery, Non ablative 1,550 fractional erbium fiber laser

9. นิยามศัพท์เฉพาะ

1. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) หมายถึง ยาชาเฉพาะที่ชนิดทา ประกอบด้วย lidocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และ prilocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นยาชาสำหรับผิวหนังปกติ (intact skin) มีกลไกลดความเจ็บปวดคือ ยับยั้งการสร้างและการเหนี่ยวนำกระแสประสาท เริ่มออกฤทธิ์ที่ระยะเวลา 60 นาที

2. โฟโนโฟเรซิสหรือโซโนโฟเรซิส (phonophoresis/sonophoresis) การนำส่งโมเลกุลของสารผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของคลื่นเหนือเสียง (ultrasound)

3. ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis) เป็นการใช้กระแสไฟฟ้าความแรงต่ำ (น้อยกว่า 0.5 มิลลิแอมแปร์ต่อตารางเซนติเมตร) low-voltage (น้อยกว่า 1 โวลท์) เพื่อผลักดันโมเลกุลยาที่อยู่ในรูปแตกตัวเป็นประจุหรือไอออนผ่านผิวหนัง อาศัยหลักการที่ว่า ประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันจะผลักกัน ส่วนประจุไฟฟ้าที่ต่างกันจะดึงดูดกัน

4. อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation) เป็นกลไกทางกายภาพที่ช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาทางผิวหนังโดยการลดความต้านทานของผิวหนัง หลักการคือการให้ high voltage pulse ที่

ประมาณ 50-1000 volt แก้วผิวหนังในระยะเวลาสั้นๆ คือ 0.0001-1 วินาที ทำให้ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงที่ส่วนของชั้นไขมันหรือในส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ เกิดเป็น aqueous pore ขึ้น ซึ่งรูที่เกิดขึ้นนี้สามารถกลับสู่สภาพเดิมได้ ทำให้ช่วยเพิ่มการขนส่งที่มีประจุหรือสารโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนังได้มากขึ้น

5. การประเมินความเจ็บปวดโดยใช้ 100 มิลลิเมตร visual analog scale หมายถึงการประเมินความเจ็บปวดโดยให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายบนเส้นตรงที่ยาว 100 มิลลิเมตร โดยด้านซ้ายมือสุดหมายความว่าไม่เจ็บเลย และด้านขวามือสุดหมายความว่าเจ็บจนทนไม่ได้ (ภาพประกอบ 2)

ไม่เจ็บเลย

เจ็บจนทนไม่ได้

ภาพประกอบ 2 แสดงตรงวัดความเจ็บปวด 100 มิลลิเมตร visual analog scale, VAS

6. แฟร็กชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร (Non ablative 1550 nm fractional erbium fiber laser) หมายถึงเลเซอร์ปรับสภาพผิวระบบแบ่งส่วนในช่วงคลื่น 1550 นาโนเมตร โดยมีหลักการทำงานหรือระบบการยิงเลเซอร์ ด้วยเทคนิค Fractional Photothermolysis

7. ชนิดของผิวหนัง (skin type) หมายถึง ลักษณะสีผิวและการตอบสนองต่อแสงแดดโดยดูการเกิดผิวไหม้ และเกิดผิวแทน ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick⁽¹¹⁾ ดังตาราง 1

ตาราง 1 แสดงชนิดของผิวหนัง (Skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick

Skin Type	สีผิว	ตอบสนองต่อUV	ประวัติผิวไหม้	การเกิดผิวสีแทน
I	ขาวซีด	แพ้ง่ายมาก, 4+	เกิดง่ายมาก	ไม่มี
II	ขาว	แพ้ง่าย, 3+	เกิดง่าย	เล็กน้อย
III	ขาว	แพ้ง่าย, 3+	ปานกลาง	ปานกลาง
IV	น้ำตาลอ่อน	ปานกลาง, 2+	เล็กน้อย	ง่าย
V	น้ำผึ้ง	เล็กน้อย, 1+	น้อยมาก	ง่ายและเข้ม
VI	น้ำตาลเข้ม	น้อยมาก 0-1+	ไม่เคย	ง่ายและเข้มมาก

10. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. ด้านการเคารพในตัวอาสาสมัคร – ไม่มีเพราะมีการปกปิดชื่ออาสาสมัครและกระทำด้วยความสมัครใจ
2. ด้านประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยง – อาจมีความเสี่ยงด้านการแพ้ยาเฉพาะที่ หรือ กรณที่ไม่ได้ผล อาจทำให้อาสาสมัครมีความเจ็บปวดขณะทำ
3. ด้านความเสมอภาค – อาสาสมัครจะเข้าร่วมโดยสมัครใจ และ มีทางเลือกอื่น กรณีที่ไม่เข้าร่วมโครงการ และ ผู้วิจัยจะดูแลผู้ป่วยตามมาตรฐานปกติ

11. ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. ด้านการคัดเลือกอาสาสมัครซึ่งต้องเลือกเฉพาะอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ซึ่งการเข้าร่วมโครงการที่อาจเสี่ยงต่อผลข้างเคียง และมีการติดตามผลอีกครั้งต่อไป อาจทำให้ได้รับความร่วมมือน้อย
2. ด้านการวัดผลเกี่ยวกับการรับรู้การเจ็บปวดที่ค่อนข้างอัตนัย (subjective outcome)
3. ด้านงบประมาณงานวิจัยที่จำกัด

12. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. มีโอกาสที่ได้อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการน้อยกว่าที่ตั้งเป้าไว้
2. อาจมีงบประมาณไม่เพียงพอ
3. อาจต้องศึกษาระยะเวลาขึ้นถ้าการรับอาสาสมัครไม่เป็นไปตามแผนที่วางไว้ตามกรอบระยะเวลาที่ศึกษา

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ยาชาเฉพาะที่กับการระงับความเจ็บปวดในการทำหัตถการทางผิวหนัง
2. ยาชาชนิดทา (topical anesthesia)
3. การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery)
4. หลักการของเลเซอร์ปรับสภาพผิว (fractional laser resurfacing)

1. ยาชาเฉพาะที่กับการระงับความเจ็บปวดในการทำหัตถการทางผิวหนัง⁽¹⁾

การระงับความเจ็บปวดอย่างมีประสิทธิภาพ เป็นสิ่งจำเป็นในการทำหัตถการทางผิวหนัง เพื่อให้เกิดความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยวิธีการระงับความเจ็บปวดก่อนทำหัตถการทางผิวหนังมีหลายวิธี⁽¹⁾ ได้แก่

1. Non-invasive procedures เช่น การใช้ยาชาชนิดทา (topical anesthesia) การใช้ความเย็น (cryoanesthesia) หรือใช้ร่วมกันทั้งสองวิธี
2. Invasive procedures เช่น ยาชาชนิดฉีด (injected anesthesia) ได้แก่ infiltrative local anesthesia, specific nerve blocks, tumescent anesthesia และ supervised anesthesia ได้แก่ monitored anesthesia care (MAC) และการดมยาสลบ (general anesthesia)

สำหรับหัตถการเล็กๆ โดยส่วนใหญ่นิยมใช้ยาชาเฉพาะที่ทั้งชนิดฉีดและทา แต่ทั้งนี้การใช้ยาชาเฉพาะที่ชนิดฉีดก็สามารถสร้างความเจ็บปวดจากการแทงเข็มได้ ยาชาเฉพาะที่ชนิดทานั้นจึงนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันเนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่เจ็บเหมือนการใช้ยาฉีด มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงน้อย⁽¹⁾ ดังจะกล่าวในหัวข้อต่อไป

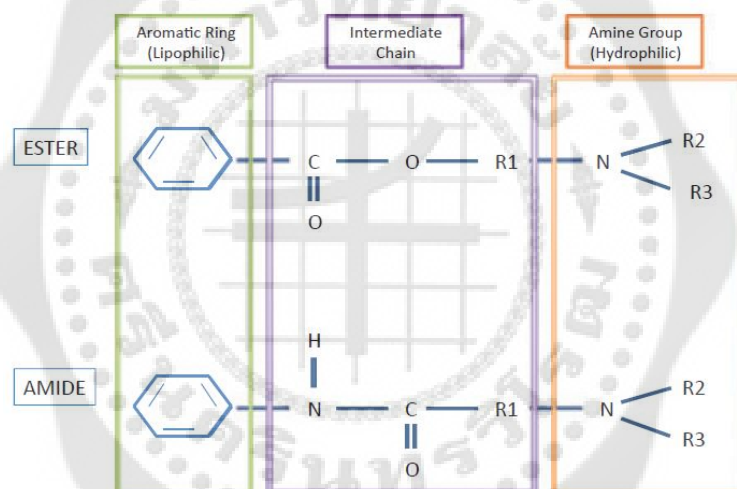
1.1 ยาชาเฉพาะที่ (Local anesthesia)

ยาชาเฉพาะที่ คือ ยาที่ออกฤทธิ์สกัดกั้นการนำส่งกระแสประสาทในบริเวณที่ยานี้สัมผัสกับเส้นประสาท มีผลทำให้หมดความรู้สึกเฉพาะที่ ทำให้เกิดอาการชา หรือ ระงับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นเฉพาะบริเวณที่ต้องการให้หมดความรู้สึก (local analgesic) เท่านั้น ดังนั้น บริเวณอื่นของร่างกายที่ไม่ได้รับยาชาเฉพาะที่ก็จะยังคงสามารถรับความรู้สึกได้ตามปกติ

1.2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาชาเฉพาะที่^(2,3)

ยาชาเฉพาะที่ทั่วไปจะประกอบด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 3 ส่วน ได้แก่

1. Hydrophobic aromatic ring เป็นส่วนที่ใหญ่ที่สุดของโมเลกุล เป็นพวก aromatic ของ benzoic acid หรือ aniline ละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) จะช่วยให้โมเลกุลของยาชาซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทได้
2. Hydrophilic amine group เป็นพวก amino derivative ของ ethyl alcohol หรือ acetic acid ละลายน้ำได้ดี (hydrophilic) ทำให้ยาชาละลายอยู่ในสารละลาย แตกตัวเป็นประจุได้ และทำหน้าที่ปิดกั้นโซเดียมไม่ให้ผ่านเข้าสู่ axoplasm จึงไม่เกิด depolarization
3. Intermediate hydrocarbon chain เป็นส่วนเชื่อมระหว่างสองส่วนแรก โดยจะแยกเป็นชนิด ester-linked ในกลุ่ม esters และ ชนิด amide-linked ในกลุ่ม amides



ภาพประกอบ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาชาเฉพาะที่⁽⁴⁾

1.3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่^(5,6)

ยาชาเฉพาะที่ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ขัดขวางการนำส่งกระแสประสาทที่เยื่อหุ้มประสาท โดยส่วนของยาที่มีประจุบวกจับกับ membrane receptor ที่มีประจุไฟฟ้าตรงกันข้าม ที่บริเวณ internal surface ของช่องโซเดียม ทำให้มีการปิดกั้นโซเดียมไม่ให้ผ่านเข้าสู่ axoplasm จึงไม่เกิด depolarization และนำส่งพลังประสาทไม่ได้ ผู้ป่วยจะหมดความรู้สึกชั่วคราว เมื่อยาชากระจายออกจากตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แล้วถูกทำลายหรือถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย เส้นประสาทนั้นก็กลับมาทำงานได้ตามปกติ

เส้นใยประสาทสามารถแบ่งตามขนาดได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. A-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดใหญ่ที่มี myelin sheath หุ้ม แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อย คือ

- 1.1 α -fiber ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว reflex ต่างๆ
- 1.2 β -fiber ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับสัมผัส แรงกดดัน และการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ
- 1.3 γ -fiber ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับ tone ของกล้ามเนื้อ
- 1.4 δ -fiber ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ และสัมผัส

2. B-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดประมาณ 3 ไมครอน มี myelin sheath หุ้ม ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบ เป็น preganglionic fiber ของระบบประสาทอัตโนมัติ

3. C-fiber เป็นเส้นใยประสาทขนาดเล็กที่สุด มีขนาดประมาณ 0.3-1.3 ไมครอน ไม่มี myelin sheath หุ้ม ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับความเจ็บปวด อุณหภูมิ สัมผัส และเกี่ยวกับระบบประสาทอัตโนมัติ

ยาชาเฉพาะที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งกระแสประสาทของ C-fiber ซึ่งรับความรู้สึกเจ็บปวดก่อนตามด้วย intermediate fiber ที่รับความรู้สึกร้อนเย็น และ A-fiber ซึ่งรับรู้แรงกด ตามลำดับ ดังนั้น ถึงแม้ผิวหนังบริเวณนั้นจะชาหรือไม่รู้สึกเจ็บแล้ว แต่ยังสามารถรับรู้ถึงแรงกดได้⁽¹²⁾

1.4 ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของยาชา⁽¹²⁾

1.4.1 การละลายในไขมัน (lipid solubility) ยาชาเฉพาะที่ที่ละลายได้ดีในไขมันจะสามารถแพร่เข้าไปในเยื่อหุ้มประสาทซึ่งมีส่วนประกอบเป็นไขมันได้เร็ว จึงมีการออกฤทธิ์ที่แรง (potency) มากกว่ายาชาที่ละลายในไขมันได้น้อย เช่น การเปลี่ยนโครงสร้างของ lidocaine เป็น etidocaine ทำให้ตัวยาละลายในไขมันได้ดีขึ้น 50 เท่า และมีฤทธิ์แรงขึ้น 4 เท่า สำหรับระยะเวลาในการชาขึ้นกับความสามารถของยาชาในการปิดกั้น sodium channel

1.4.2 การจับกับโปรตีน (protein binding) ยาชาที่สามารถจับตัวกับโปรตีนได้ดีจะทำให้ยาคานั้นมีระยะเวลาในการอยู่ในร่างกายและออกฤทธิ์ได้นานมากขึ้น (duration) เช่น bupivacaine และ etidocaine สามารถจับกับโปรตีนได้มากกว่าร้อยละ 90 จะมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้นานกว่า 2-3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ lidocaine และ mepivacaine ซึ่งจับกับโปรตีนได้เพียงร้อยละ 65-75

1.4.3 การแตกตัวของยาชาเฉพาะที่ (pKa, Ionization) ขึ้นกับ pH ของเนื้อเยื่อบริเวณที่สัมผัสกับยา และ pKa ของยาแต่ละชนิด โดยยาชาในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (base) จะเป็นส่วนที่แพร่ผ่านเยื่อหุ้มของเส้นประสาท ดังนั้น ยาชาเฉพาะที่มีค่า pKa ต่ำ เช่น lidocaine, mepivacaine, prilocaine และ etidocaine จะแตกตัวได้น้อย จึงออกฤทธิ์เร็ว ส่วน bupivacaine, tetracaine และ

procaine จะออกฤทธิ์ช้ากว่า ส่วนบริเวณเนื้อเยื่อที่เป็นกรด หรือมี pH ต่ำ เช่นบริเวณที่มีการติดเชื้อ ยาจะแตกตัวมาก จึงออกฤทธิ์ช้าลง ดังสมการ Henderson Hasselbalch

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{Base}) / (\text{Acid})$$

pKa = dissociation constant ค่าคงที่ของการแตกตัวของยานั้นๆ

Base คือ ยาในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (unionized form)

Acid คือ ยาในรูปที่แตกตัวเป็นประจุ (ionized form)

1.4.4 คุณสมบัติการขยายหลอดเลือด ยาชาทุกชนิดมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilatory effects) โดยยาจะทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดคลายตัว ยกเว้น cocaine ซึ่งจะออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดตีบ (potent vasoconstrictor) เนื่องจากยาขัดขวางการดึงกลับ norepinephrine เข้าสู่เซลล์ที่ปลายประสาท ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของยานี้จะทำให้เลือดออกเพิ่มมากขึ้นในตำแหน่งที่ทำหัตถการ และยาจะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้เร็ว ทำให้ระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นลง epinephrine ซึ่งมีฤทธิ์ตีบหลอดเลือด มักใช้ผสมกับยาชาเฉพาะที่เพื่อช่วยให้เลือดออกลดลง และยังมีผลช่วยให้การดูดซึมยาชาเข้ากระแสเลือดช้าลง ลดการกระจายตัวของยาออกจากตำแหน่งที่บริหารยา ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้นร้อยละ 100 ถึง 200 และลดผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากยาชา

1.4.5 ปริมาณและความเข้มข้นของยาชาเฉพาะที่ ยาชาที่มีปริมาณมากกว่า และความเข้มข้นสูงกว่า จะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าและนานกว่า

1.4.6 ระยะเวลาในการสัมผัสยาชา แปรผันตามประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่

1.5 ชนิดของยาชาเฉพาะที่ (Types of Local anesthesia)

หากจำแนกยาชาออกตามสูตรโครงสร้างทางเคมีจะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1.5.1 กลุ่ม esters เช่น cocaine, procaine, tetracaine, benzocaine เป็นต้น ยาชาในกลุ่มนี้ปัจจุบันได้รับความนิยมน้อย เนื่องจากปัญหาการแพ้ยาที่พบได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น

1.5.2 กลุ่ม amides เช่น lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, etidocaine, prilocaine เป็นต้น พบอาการแพ้้น้อยมาก ยาชาในกลุ่มนี้จึงเป็นที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน

1.6 ขบวนการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกายน (biotransformation)⁽⁴⁾

1.6.1 ยาในกลุ่ม esters จะถูกสลาย (hydrolysis) โดยเอนไซม์ pseudocholinesterase ในพลาสมา ได้สาร para-aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งคล้ายเป็น antigen ทำให้ผู้ป่วยบางคนเกิดอาการแพ้จึงไม่นิยมใช้ยาในกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์นี้ หรือได้รับยาอื่นที่จำเป็นต้องใช้เอนไซม์ดังกล่าวในการทำลายฤทธิ์ยา เช่น succinylcholine ก็จะทำให้ยาอยู่ในร่างกายนานและเกิดอาการพิษของยาได้ง่าย Metabolites ที่เกิดขึ้นอาจถูกเปลี่ยนแปลงต่อที่ตับ และขับออกทางไต

1.6.2 กลุ่ม amides ส่วนใหญ่จะถูกทำลายที่ตับ โดยเอนไซม์ microsomal cytochrome P450 เปลี่ยนแปลงให้เกิด N-dealkylation ก่อน แล้วตามด้วย hydrolysis จากนั้นจึงขับสาร metabolites ออกทางไต ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับ อาจเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงได้มาก จึงไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ ผลผลิตของการเปลี่ยนแปลง (metabolic product) ของยาในกลุ่มนี้ไม่เกิดสารประกอบพวก para-aminobenzoic acid (PABA) จึงพบมีการแพ้น้อย อย่างไรก็ตามยาบางชนิดได้แก่ prilocaine จะได้ metabolic product เป็นพวก orthotoluidine ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะของ methemoglobinemia ได้

1.7 การขับยาออกจากร่างกาย (excretion)

ยาเฉพาะที่ และ metabolic product ของยา จะถูกขับออกทางไต โดยยา กลุ่ม esters จะขับออกในรูป metabolites เป็นส่วนใหญ่ พบยาในรูปเดิมน้อยมาก ยกเว้น cocaine ซึ่งจะถูกขับออกทางไตในรูปเดิมโดยไม่เปลี่ยนรูป สำหรับยาในกลุ่ม amides จะถูกขับออกในรูปเดิมมากกว่ากลุ่ม esters โดยจะพบยาในรูปเดิมประมาณร้อยละ 10-16 การให้ยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคไต จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ไม่ใช้ในปริมาณที่มากเกินไป

1.8 ผลข้างเคียงของยาเฉพาะที่^(7,8)

1.8.1 Vasovagal reactions เป็นผลข้างเคียงของยาเฉพาะที่ชนิดฉีดที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดจากปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติ โดยเส้นประสาททวารกัส (vagus nerve) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมระบบประสาท parasympathetic ถูกกระตุ้นให้ทำงานเพิ่มขึ้นจากความวิตกกังวลของผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอาการเวียนศีรษะ เหงื่อออกมาก เป็นลม หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ

1.8.2 การแพ้ยาเฉพาะที่ (Allergic reactions) เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุด ส่วนใหญ่เป็นการแพ้ชนิดที่ 1 (IgE-mediated reaction) มักเกิดกับยาในกลุ่ม esters ซึ่งมีสาร metabolites (PABA) เป็นตัวก่อภูมิแพ้ อาการแสดงออกทางผิวหนัง ได้แก่ ผื่นลมพิษ บวม หลอดลมบีบเกร็ง หายใจ

ลำบาก อาจเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบรุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) ร่วมกับอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ความดันต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ส่วนยาชาในกลุ่ม amides พบอาการแพ้ได้น้อยมาก สารกันเสียที่ใช้ในยาชาเฉพาะ เช่น methylparaben และ sodium metabisulfite ก็พบเป็นสาเหตุของการแพ้ได้บ่อย

1.8.3 Local side effects เป็นผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อเฉพาะที่ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ รอยช้ำ บวม หลังการฉีดยาชาเฉพาะที่ โดยเฉพาะบริเวณรอบดวงตา อาการที่พบบ่อยได้น้อย เช่น อาจพบการอ่อนแรงชั่วคราว ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ของยาชาต่อเส้นประสาทเส้นใหญ่ที่มี myelin หุ้ม อาการอ่อนแรงอาจคงอยู่เป็นเวลาหลายชั่วโมงหลังจากการรับรู้ความรู้สึกกลับมาเป็นปกติ และ หากมีการฉีดยาเข้าเส้นประสาท อาจทำให้เส้นประสาทรับรู้ความรู้สึกถูกทำลาย ผู้ป่วยจะเกิดภาวะ prolonged sensory nerve paresthesia ได้

1.8.4 Overdosage การให้ยาชาเฉพาะที่ขนาดมากเกินไป ทำให้เกิดอาการข้างเคียงสัมพันธ์กับระดับยาชาในเลือด ได้แก่ อาการทางระบบประสาท โดยมีอาการเริ่มแรก คือ ชาบริเวณลิ้นรอบปาก นิ้วมือ รู้สึกมีนึ้ศีรษะ ง่วงซึม หูอื้อ ตาพร่า พูดไม่ชัด กล้ามเนื้อทั่วไปกระตุกและมือสั่น อาจทำให้มีอาการชักและหมดสติ นอกจากนี้ เมื่อระดับยาสูงขึ้น จะเกิดอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ได้

สำหรับ lidocaine ปริมาณที่แนะนำให้ใช้ไม่ควรเกิน 5 mg/kg เมื่อผสม epinephrine และ 7 mg/kg เมื่อไม่ผสม epinephrine

Bupivacaine hydrochloride เสี่ยงต่อการเกิดพิษในระบบหัวใจมากกว่า lidocaine

Prilocaine hydrochloride เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกสลายเป็น ortho-toluidine ซึ่งเป็น oxidizing agent ซึ่งมีคุณสมบัติสามารถเปลี่ยน hemoglobin ให้เป็น methemoglobin โดยเฉพาะเมื่อใช้ prilocaine ขนาดมากกว่า 500 มิลลิกรัม ภาวะที่เกิดขึ้น อาจหายได้เองหรือให้ methylene blue ฉีดทางหลอดเลือดดำ⁽¹²⁾

1.9 Cryoanesthesia⁽¹⁾

การทำให้ผิวหนังชั้นบนเย็นลงอย่างรวดเร็ว เป็นอีกวิธีที่ใช้บ่อยในการระงับความรู้สึกที่ผิวหนังก่อนทำเลเซอร์ชนิดไม่มีแผล (non-ablative laser procedures)⁽¹²⁾ วิธีการนี้จะทำให้ผิวหนังชั้น epidermis เย็นลง ช่วยป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดจากความร้อนของเลเซอร์ได้ และมีข้อดีที่ใช้ระยะเวลาสั้นในการทำผิวหนังชา ทำให้เริ่มการรักษาได้เร็ว แต่ระยะเวลาที่ชาสั้น (2-5 วินาที) จึงไม่เหมาะสำหรับรอยโรคที่มีขนาดใหญ่หรือต้องการเวลาในการรักษามาก นอกจากนี้ความเย็นทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัว จึงดีสำหรับการรักษาที่มีเลือดออกมาก ข้อจำกัด คือ อาจรู้สึกไม่สบายจากความเย็น และ

ใช้ไม่ได้ในคนที่ไวต่อความเย็น (cold sensitivity) วิธีการนี้สามารถใช้ร่วมกับยาชาชนิดทา (Topical anesthesia) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดก่อนการเลเซอร์ได้

ชนิดของ cryoanesthesia สามารถแบ่งได้เป็น การใช้ความเย็นสัมผัสผิวหนังโดยตรง (contact cooling) เช่น การทาเจลเย็น การใช้น้ำแข็งประคบ ใช้เครื่องทำความเย็น และไม่สัมผัสผิวหนัง (noncontact cooling) เช่น การเป่าลมเย็น สเปร์ย์พ่นเย็น เป็นต้น การใช้น้ำแข็งประคบเป็นวิธีที่ง่าย สะดวก และไม่แพง เป็นที่รู้จักของคนทั่วไป จึงไม่ก่อให้เกิดความวิตกกังวล การนำน้ำแข็งประคบที่ผิวหนังเป็นเวลา 30 วินาที ก็เพียงพอที่จะทำให้ผิวหนังชา

เครื่องทำความเย็นบนผิวหนัง (Contact skin cooling) เป็นเครื่องผลิตความเย็นโดยระบบปิดของแก๊ส อุณหภูมิที่หัวเย็น -20 ถึง -30 องศาเซลเซียส เมื่อวางหัวเย็นสัมผัสผิวหนัง 10 วินาทีสามารถลดอุณหภูมิลงได้เกือบ 0 องศาเซลเซียส ทั้งนี้เวลาที่ผิวหนังอุณหภูมิลดลงขึ้นกับความหนาของผิวหนังและการไหลเวียนโลหิต ถ้าผิวหนังบาง และการไหลเวียนโลหิตน้อย จะเย็นเร็วแต่มีโอกาสเกิด cold burn ได้ง่าย

2. ยาชาชนิดทา (Topical anesthesia)⁽⁴⁾

ยาชาชนิดทานี้ได้มีการพัฒนาขึ้นมาเพื่อผลในการลดความเจ็บปวด โดยมีหลายแบบหลายชนิดทั้งที่ใช้กับผิวหนังที่มีบาดแผลเปิด (open) หรือผิวหนังปกติ (intact) หรือเยื่อเมือก (mucous membrane) ยาชาชนิดทานี้มีการพัฒนาขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ.1880 โดยยาตัวแรกที่น่ามาใช้คือโคเคน (cocaine)⁽⁹⁾ ซึ่งสกัดมาจากใบของต้น Erythroxylon coca ของประเทศอเมริกาใต้ ต่อมาได้มีการพัฒนายาชากลุ่ม ester อื่นๆ ได้แก่ procaine เมื่อปี ค.ศ.1904 และ tetracaine เมื่อปี ค.ศ. 1930 แต่มีรายงานการเกิดผื่นแพ้ (allergic contact dermatitis) ได้มาก เมื่อปี ค.ศ.1943 Loeffgren จึงได้ผลิตยาชากลุ่ม amide ชนิดแรก คือ lidocaine ซึ่งพบอาการแพ้ น้อยกว่า และพัฒนาขึ้นอย่างต่อเนื่องจนมีการใช้ยาชาชนิดทากันอย่างแพร่หลาย ใช้ได้กับหัตถการเล็กๆ ทุกชนิด เช่น การตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา (biopsy) ,การรักษาด้วยความเย็น (cryotherapy) และการทำเลเซอร์ ก็สามารถที่จะนำยาชาชนิดทานี้มาใช้แทนการฉีดยาได้ ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บจากการถูกฉีดยา และยาชาชนิดทานี้ก็เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ราคาไม่แพง

2.1 Lidocaine⁽¹⁵⁾

เป็นยาชาเฉพาะที่กลุ่ม amide ชนิดแรกที่น่ามาใช้ สามารถจัดทำได้ในหลายรูปแบบทั้งเป็นยาฉีด, jelly, solution, viscous solution, ointment และ ยาพ่น สามารถใช้ได้เดี่ยวๆ หรือ ผสมกับยาทาเฉพาะที่ตัวอื่น เนื่องจากเป็นกลุ่ม amide โอกาสแพ้ยาจึงน้อย ยาชาแบบทานี้นำมาใช้ก่อนทำหัตถการ

ทางผิวหนัง ได้แก่ 4-5% lidocaine gel (LMX), 5% lidocaine adhesive patch, 4-5% lidocaine liposomal delivery cream , 30-40% lidocaine in acid mantle cream มีการศึกษาวิจัยพบว่า 4-5% lidocaine gel (LMX) มีประสิทธิภาพในการระงับความรู้สึกมากกว่า 4% tetracaine gel และ Betacaine-LA

LMX-4 หรือ 4% lidocaine cream ก่อนหน้านี้ใช้ชื่อว่า ELA-Max ใช้ระบบของ liposomal delivery ซึ่งประกอบด้วยชั้นของไขมัน ช่วยในการแพร่ผ่านผิวหนัง รวมทั้งป้องกันยาจากการถูกสลาย ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานขึ้น ยาชาชนิดนี้ได้รับการรับรองจาก Food and Drug Administration (FDA) สำหรับทาบนผิวหนังปกติ โดยไม่ต้อง occlude ใช้ระยะเวลา 15-40 นาที จึงจะออกฤทธิ์ สำหรับการใช้บริเวณเยื่อ ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันถึงความปลอดภัย การผสม epinephrine จะทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยานานขึ้น ลดโอกาสเกิด systemic toxic reaction ทำให้ใช้ยาได้ในปริมาณที่มากขึ้น

ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis) เป็นวิธีการนำส่งยาชาชนิดทาเข้าสู่ผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้น โดยนำ electrodes วางเหนือยาชา lidocaine ที่ทาบนผิวหนัง พบว่ายาชาสามารถออกฤทธิ์ระงับความรู้สึกได้ภายใน 10 นาที และคงอยู่นาน 15 นาที และสามารถชาลึกถึง 1-2 เซนติเมตร แต่การนำไปใช้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องความยุ่งยากในการใช้ และผลข้างเคียง อาจมีอาการแสบแปล็บๆ ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะทำในเด็ก

การเกิดพิษจาก lidocaine จะแสดงอาการทางระบบประสาทเป็นสำคัญ ขึ้นกับปริมาณที่ใช้ หากใช้ปริมาณที่สูงมาก ก่อให้เกิดอาการทางระบบไหลเวียนเลือดได้ จัดอยู่ใน Pregnancy category B และควรระวังในผู้ที่ให้นมบุตร ระวังการใช้อุปกรณ์ตา เพราะอาจเข้าตาเกิด severe corneal irritation ได้

2.2 Tetracaine, Adrenaline (Epinephrine), and Cocaine⁽¹⁶⁾

Tetracaine, adrenaline, and cocaine (TAC) เป็นยาชาที่ผสมขึ้นจากตัวยา 3 ชนิด คือ 0.5% tetracaine, 0.05% epinephrine และ 11.8% cocaine ประกอบด้วย Tetracaine 0.5%, Adrenaline 0.05% และ Cocaine 11.8% เป็นสูตรยาชาแบบผสมชนิดทาตัวแรกที่มีประสิทธิภาพเมื่อนำมาใช้กับผิวหนังที่มีบาดแผลบริเวณใบหน้าและหนังศีรษะ โดยใช้ยา 2-5 มิลลิลิตร ใส่บริเวณบาดแผลกดไว้นาน 20-40 นาที แต่ต่อมาสูตรนี้ได้เลิกใช้ไป เนื่องจากมีรายงานถึงผลข้างเคียงมาก และมีราคาแพง รวมทั้งมีส่วนผสมของโคเคน (cocaine) ซึ่งเป็นสารเสพติดควบคุม

2.3 Lidocaine , Epinephrine, and Tetracaine⁽¹⁶⁾

Lidocaine, epinephrine, and tetracaine (LET) ยาชาแบบผสมชนิดนี้ได้พัฒนาต่อมาจาก TAC มีความปลอดภัยมากกว่า และราคาถูกกว่าเมื่อเทียบกับ TAC ประกอบด้วย 4% lidocaine (Xylocaine) ซึ่งนำมาใช้แทนยาชา cocaine ผสมกับ 0.1% epinephrine และ 0.5% tetracaine ยาตัวนี้ไม่เป็นที่แพร่หลายเท่าที่ควร และผลิตได้เฉพาะรูปแบบน้ำ (liquid) และ เจล (gel) เท่านั้น ทั้ง 2 รูปแบบมีประสิทธิภาพเท่ากัน ใช้กับผิวหนังที่มีบาดแผล โดยหยดยาลงไปบริเวณบาดแผล 1-3 มิลลิลิตร แล้วกดไว้ 15-30 นาที มีความปลอดภัยในเด็กที่มีอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป ไม่พบว่ามีรายงานผลข้างเคียงที่เกิดจาก LET แต่แนะนำว่าไม่ควรใช้บริเวณเยื่อเมือก (mucous membrane) เนื่องจากสูตรยานี้มีส่วนผสมของ epinephrine ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้บริเวณปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า ทั้ง TAC และ LET ไม่ออกฤทธิ์กับผิวหนังปกติ (intact skin)

2.4 Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA)⁽¹⁶⁾

Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) สำหรับเป็นยาชาที่ใช้กับผิวหนังปกติ (intact skin) ประกอบด้วย lidocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร , prilocaine 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร, polyoxyethylene ester (Emulsifier) 19 มิลลิกรัม, carboxypolymethylene 10 มิลลิกรัม, sodium hydroxide และ purified water 1 มิลลิกรัม มีค่าความเป็นกรดด่าง (pH) เท่ากับ 9.4⁽¹⁰⁾

สารที่ก่อให้เกิดการชาส่วนใหญ่อยู่ในรูปของแข็ง (solids) ขบวนการ Eutectic mixtures เป็นการทำให้สารนั้นหลอมเหลวอยู่ในรูปของเหลว (liquids) ในอุณหภูมิที่ต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของสารที่เป็นส่วนประกอบตัวอื่น ๆ ทำให้สามารถผสมสารที่ทำให้ชา (anesthetic agent) ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นกว่าเดิมได้⁽¹⁶⁾

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ในการทำให้ชา พบว่า การทาบนผิวหนังปกติทำให้เกิดการชาจากการที่ส่วนประกอบของยาชา lidocaine และ prilocaine เข้าสู่ชั้นผิวหนัง ไปออกฤทธิ์ที่ปลายประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวดในชั้นหนังแท้ ปิดกั้นการไหลเข้าของไซโตเคมีคัลบนบริเวณเยื่อหุ้มประสาท ทำให้เกิดการยับยั้งกระแสประสาทรับความรู้สึก ด้วยเหตุดังกล่าวจึงทำให้เกิดอาการชาเฉพาะที่ขึ้น ระดับของการชาจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ได้รับยา และขนาดยาที่ใช้

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพของยาชา

1. ตำแหน่งที่ทา บริเวณผิวหนังที่บางหรือไม่มีชั้น stratum corneum เช่น หนังตา และเยื่อเมือก ยาชาจะถูกดูดซึมได้ดี ยาชาจึงออกฤทธิ์ได้ดีกว่าบริเวณผิวหนังที่หนา เช่น ฝ่ามือ หลัง เป็นต้น

2. ระยะเวลาที่ทา ถ้าทายาชาทิ้งไว้เป็นระยะเวลานานขึ้น ประสิทธิภาพยาชาจะมากขึ้นตามไปด้วย

3. ปริมาณของยาชา พบว่า การใช้ยาชาปริมาณมากขึ้นจะทำให้ระงับความรู้สึกได้ดีขึ้น จากการศึกษาทดลองในเด็ก 92 คน ทายาชาที่หลังมือ 2 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ทายาชาหนาไม่มีอาการเจ็บเลยร้อยละ 91 ส่วนกลุ่มที่ทายาชาบาง ไม่มีอาการเจ็บร้อยละ 69%⁽¹¹⁾

ผลของยาชา EMLA ต่อผิวหนัง

1. ผลต่อหลอดเลือด โดยยาชา EMLA มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวและคลายตัว โดยหลังทายาชา ผิวหนังจะซีดลง จากนั้นหลอดเลือดจะขยายหลังจากเอายาชาออก 30-60 นาที⁽¹²⁾ การทดลองในคนสุขภาพแข็งแรง 9 คน แล้ววัดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดโดย Doppler blood flowmetry พบว่า หลอดเลือดหดตัวเกิดขึ้นเมื่อทายาชา 30-60 นาที ส่วนหลอดเลือดขยายตัวเกิดขึ้นเมื่อทายาชามากกว่า 2 ชั่วโมง⁽¹²⁾

2. ผลต่อการหลังสารฮีสตามีน ยาชามีฤทธิ์ยับยั้งการหลังสารฮีสตามีน ยาชายับยั้งการเกิด flare ซึ่งเป็นการตอบสนองของผิวหนังต่อฮีสตามีน

ขนาดยาและวิธีใช้

คือทายา EMLA 1-2 กรัม ต่อ 10 ตารางเซนติเมตร (ไม่ควรเกิน 10 กรัม) บนผิวหนังปกติ บริเวณที่ต้องการทำให้ชาหลังจากนั้นปิดทับไว้ด้วยแผ่นพลาสติกใส หรือ Tegaderm เพื่อช่วยในการซึมผ่านชั้น stratum corneum ใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง จึงเริ่มออกฤทธิ์⁽¹³⁾

ความลึกของการออกฤทธิ์ให้ชาขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ทายาทิ้งไว้ (contact time) พบว่าถ้าปิดยาชา EMLA เป็นระยะเวลานาน 60 นาที จะทำให้เกิดการชาที่ความลึก 3 มิลลิเมตร และถ้าปิดยาชา EMLA เป็นระยะเวลานาน 120 นาที สามารถทำให้เกิดการชาที่ความลึก 5 มิลลิเมตร และผลของการชาจะคงอยู่นานประมาณ 30-60 นาที หลังเช็ดยาออกแล้ว⁽¹⁴⁾

ผลข้างเคียง^(15,16)

1. ผลข้างเคียงเฉพาะที่

ผลข้างเคียงเฉพาะที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น ผิวดูซีดลง (blanching) หรือแดง (redness) บวม (edema) บริเวณที่ทายาทิ้งไว้ มีรายงานการเกิดรอยจ้ำเลือด (purpuric) จุดเลือดออก (petechiae) รอยดำ (hyperpigmentation) แต่พบน้อยมาก มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ EMLA บนผิวหนังปกติ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลในคนไข้ทั้งหมด 1300 ราย พบว่ามีคนไข้เกิด ผลแทรกซ้อนเฉพาะที่ 56% แต่โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นในลักษณะที่ไม่รุนแรง และสามารถหายได้เองในระยะเวลา 1-2 ชั่วโมง และไม่พบผลแทรกซ้อนที่รุนแรง

รายงานการศึกษาทางสถิติ พบว่าผลแทรกซ้อนเฉพาะที่ในการใช้ EMLA พบได้ในหลายลักษณะ ได้แก่ ซีด (paleness) 37%, แดง (erythema) 30%, การรับรู้อุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไป (alterations in temperature sensation) 7%, บวม (edema) 6%, คัน (itching) 2% และ ผื่น (rash) น้อยกว่า 1%

มีการศึกษาทางคลินิก ใ้ยาชา EMLA กับเยื่อบุอวัยวะเพศ ในผู้ป่วย 378 คนพบว่า 41% เกิดผลข้างเคียงน้อยและคงอยู่ชั่วคราว ได้แก่ อาการแดง (redness) 21%, แสบ (burning sensation) 17%, และบวม (edema) 10%

2. ผลข้างเคียงในลักษณะของอาการแพ้ยา

อาการแพ้ (allergic and anaphylactoid reaction) อาจเกิดจากส่วนประกอบ Lidocaine หรือ Prilocaine สามารถพบได้ โดยจะมีลักษณะ ผื่นลมพิษ (urticarial) ผื่นบวม (angioedema) หอบหืดหลอดลม (bronchospasm) และ ช็อค

3. ผลข้างเคียงทางระบบ

ผลแทรกซ้อนทางระบบนั้น มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ใช้ หากใช้ปริมาณที่เหมาะสม ผลแทรกซ้อนประเภทนี้มักไม่เกิด อาการที่พบได้แก่ การกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางหรืออาจกดประสาทส่วนกลาง ทำให้คนไข้มีอาการ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน มองไม่ชัด คลื่นไส้ อาเจียน หรืออาจรุนแรงถึงขั้นชัก หหมดสติ กัดการหายใจได้ นอกจากนั้นยังมีผลแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยทำให้มีอาการหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ความดันต่ำผิดปกติ (hypotension) และอาจรุนแรงถึงขั้นหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest)

ส่วนผลข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรง แต่พบได้น้อย คือภาวะ methemoglobinemia พบรายงานการเกิดภาวะนี้ในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 3 เดือนและได้รับยาชา EMLA ในปริมาณมากและเป็นเวลานาน ดังนั้นห้ามใช้ EMLA ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 เดือน นอกจากนี้ยังจัดอยู่ใน Pregnancy category B และควรระวังในผู้ที่ให้นมบุตร เนื่องจากพบว่า Lidocaine ขับผ่านทางน้ำนมได้⁽⁴⁾

2.5 Anesthetic patches⁽¹⁶⁾

Anesthetic patches มีหลายชนิด ประกอบด้วยตัวยาคำคัญ คือ lidocaine ในความเข้มข้นต่างๆกัน Lidoderm ซึ่งเป็น lidocaine gel patch ได้รับการรับรองจาก FDA แล้ว ให้ใช้เป็นยาสำหรับบรรเทาความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่มีอาการปวดตามเส้นประสาทจากโรคงูสวัด (post herpetic neuralgia) แต่ยังไม่มีการศึกษาทดลองในการนำมาใช้ในการทำหัตถการ

2.6 Liposomes

liposomes ประกอบด้วยส่วนที่เป็นไขมัน (lipid layers) ล้อมรอบด้วยส่วนที่เป็นน้ำ (aqueous layers) ซึ่งเป็นลักษณะที่คล้ายกับชั้นไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้ liposome สามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นบน (stratum corneum) ได้ดี

ระบบการซึมผ่านของไลโปโซม (liposomal delivery system) นี้ได้นำมาประยุกต์ใช้ในการพาราชาเข้าสู่ผิวหนังได้ดีและเร็วยิ่งขึ้น เป็นที่แพร่หลาย ในชื่อทางการค้าว่า ELA-Max ประกอบด้วย 4% Lidocaine cream ละลายอยู่ใน liposomal matrix ยา ELA-Max นี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ว่าให้ใช้เป็นยาเพื่อบรรเทาความเจ็บปวดชั่วคราวในกรณีของบาดแผลเล็ก ๆ และบาดแผลถลอกเท่านั้น สำหรับการนำมาใช้กับผิวหนังปกติ (intact skin) ให้พาราชา ELA-Max โดยไม่ต้องปิดทับด้วยแผ่นพลาสติก (without occlusion) เป็นระยะเวลานาน 15-40 นาที⁽¹⁷⁾ ส่วนการใช้ ELA-Max กับบริเวณเยื่อเมือก (mucous membrane) นั้นยังไม่มี การรับรองถึงความปลอดภัย⁽¹⁶⁾

3. การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery)^(18,19)

บทนำ⁽²⁹⁾

การนำส่งยาทางผิวหนังสามารถแก้ไขข้อบกพร่องของการให้ยาในรูปแบบรับประทาน ซึ่งมีหลายชนิดที่มีข้อจำกัดในการใช้ เนื่องจากการที่ยาถูกทำลายในกระเพาะอาหาร ลำไส้ และตับ ในขณะที่การใช้ยาฉีดสามารถลดปัญหานี้แต่อาจไม่ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วย ดังนั้นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจมากขึ้น ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกสำหรับผู้ป่วย ไม่เจ็บเหมือนการใช้ยาฉีด ในขณะเดียวกันเป็นการหลีกเลี่ยงการถูกทำลายยาจากกรดและน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งเป็นการหลีกเลี่ยง hepatic first pass metabolism ได้อีกด้วย

โครงสร้างของผิวหนัง⁽²⁰⁾

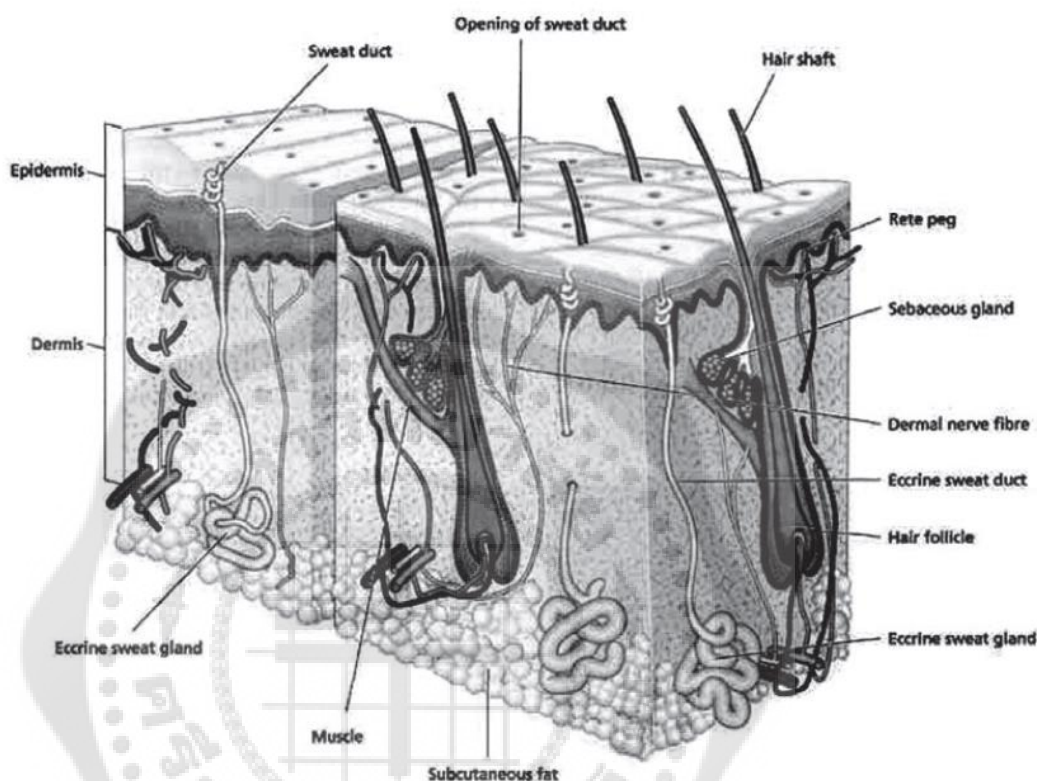
ผิวหนังจัดเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของร่างกาย หน้าที่ของผิวหนังมีหลายประการ เช่น ป้องกันอวัยวะภายในจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น ความร้อน สารเคมี หรือ แสงรังสี เป็นต้น นอกจากนี้ผิวหนังยังทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายให้เป็นปกติ ป้องกันไม่ให้เกิดการสูญเสียน้ำและของเหลวต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นสื่อรับสัมผัสความร้อน เย็นและความเจ็บปวด และเป็นอวัยวะที่สังเคราะห์วิตามินให้แกร่างกายอีกด้วย

ผิวหนังประกอบด้วยชั้นต่างๆ ที่สำคัญ 3 ชั้นได้แก่

1. หนังกำพร้า (epidermis),
2. หนังแท้ (dermis)

3. เนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue)

นอกจากนี้ ยังประกอบด้วยอวัยวะที่กำเนิดมาจากผิวหนัง (skin appendages) เช่น hair follicles, sweat ducts, apocrine glands เป็นต้น ดังแสดงในภาพประกอบ 4



ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างสามมิติของผิวหนัง

Epidermis คือผิวหนังชั้นนอกสุด ประกอบด้วยเซลล์เรียงซ้อนกันหลายชั้น (stratified squamous epithelium) ในชั้นนี้จะไม่มียีนเลือดหรือเส้นประสาทมาหล่อเลี้ยง มีความหนาแตกต่างกันไปตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น บริเวณฝ่ามือจะมีความหนาประมาณ 0.8 มิลลิเมตร และบริเวณเปลือกตาจะมีความหนาประมาณ 0.06 มิลลิเมตร epidermis เป็นชั้นของผิวหนังที่จัดว่ามีความสำคัญมากที่สุดสำหรับการนำส่งยาสู่ผิวหนัง เนื่องจาก epidermis ประกอบด้วยชั้นของ stratum corneum ซึ่งเป็น barrier หรืออุปสรรคที่สำคัญสำหรับการนำส่งยาสู่ผิวหนัง

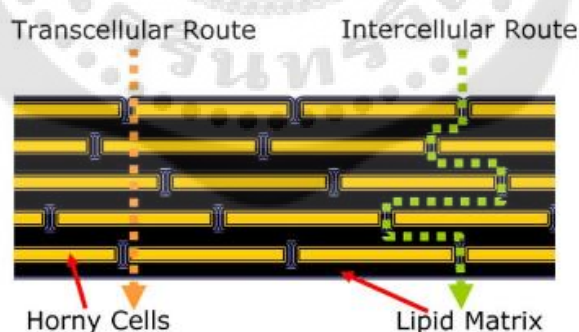
ชั้นของผิวหนังที่ถัดจาก epidermis คือ ชั้น dermis ซึ่งเป็นชั้นที่ประกอบด้วย หลอดเลือด ท่อน้ำเหลือง และระบบประสาท ทำให้ส่วนของ dermis มีความสำคัญต่อการลำเลียงยา หรือสารเข้าสู่หลอดเลือด ตลอดจนการรับรู้ความรู้สึกต่าง ๆ ผ่านทางปลายประสาทสัมผัสที่อยู่ในชั้น dermis และสำหรับ subcutaneous tissue ซึ่งเป็นชั้นในสุดของผิวหนัง ถึงแม้จะเป็นชั้นที่มีบทบาทน้อยต่อ

กระบวนการนำส่งยาสู่ผิวหนัง แต่ก็มีหน้าที่สำคัญในการเป็นฉนวนป้องกันความร้อนและความคุ้มครอง
อุณหภูมิร่างกายให้ปกติ ตลอดจนป้องกันอันตรายจากภายนอก⁽²⁰⁾

ช่องทางการซึมผ่านผิวหนัง (Route of penetration)⁽¹⁸⁾

เมื่อสารหรือยาสัมผัสกับผิวหนัง สารจะถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังโดยการแพร่ได้ 3 ทาง⁽²⁹⁾ ดัง
ภาพประกอบ 5 ได้แก่

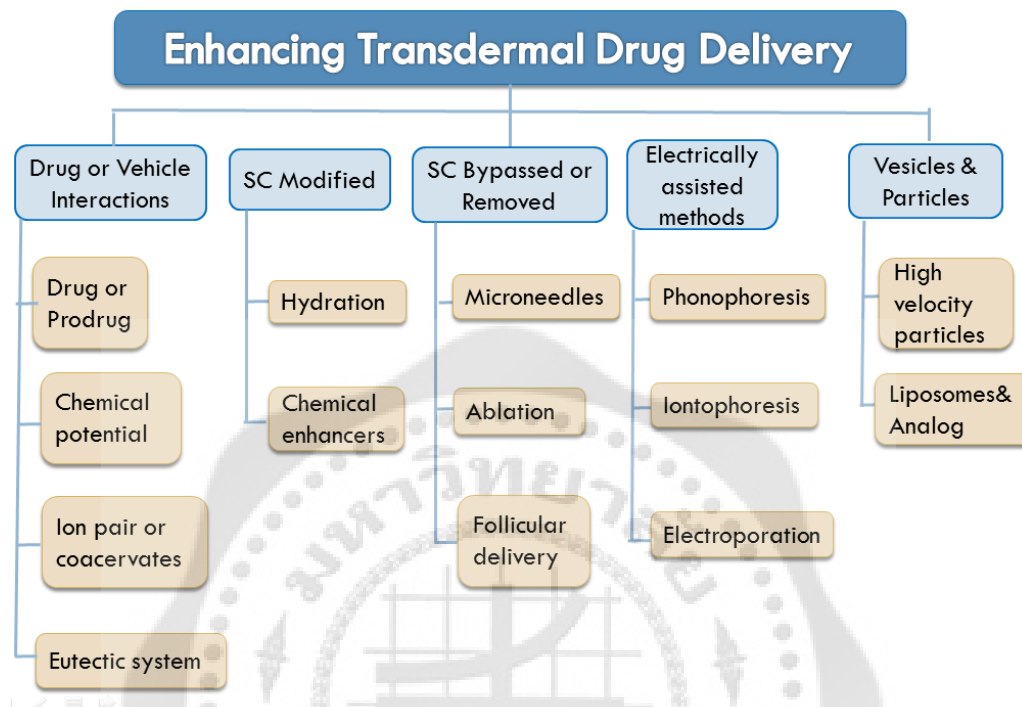
1. ผ่านเซลล์ของผิวหนัง (transcellular, transcorneocytes หรือ intracellular route) โดย
เซลล์ของ Stratum corneum มีเส้นใยโปรตีนเป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งมีทั้งส่วนที่มีขั้วและส่วนที่ไม่มี
ขั้ว ดังนั้นสารที่จะแพร่ผ่านได้ดีควรจะละลายได้ทั้งในน้ำและน้ำมัน
2. ผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) ซึ่งในระหว่างเซลล์ในชั้น Stratum
corneum ประกอบด้วยของเหลวที่เป็นไขมัน สารที่จะซึมผ่านได้ดีจะต้องละลายได้บ้างในไขมัน แต่
ต้องไม่ละลายในไขมันดีจนเกินไป มิฉะนั้นตัวยาก็จะถูกจับไว้ในชั้นผิวหนัง ไม่ปล่อยให้ยาผ่านไปยัง
ผิวหนังชั้นถัดไป สารที่ผ่านได้ดีควรมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) ใกล้เคียง
หนึ่ง
3. ผ่านทางรูเปิดหรือท่อบนผิวหนัง (transappendageal) ได้แก่ ต่อมไขมัน รูขุมขนและต่อม
เหงื่อ ซึ่งจะยอมให้สารที่มีขั้วและโมเลกุลใหญ่ซึมผ่านได้ดี อย่างไรก็ตามพื้นที่ผิวของรูเปิดนับว่าน้อย
มาก ประมาณ 0.1% จึงไม่ช่วยการดูดซึมมากนัก



ภาพประกอบ 5 การซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า (transepidermal route)⁽²¹⁾

วิธีการเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง (Techniques for transdermal drug penetration
enhancement)^(18,22)

เนื่องจากผิวหนังชั้น stratum corneum ทำหน้าที่เป็นตัวกีดขวางการซึมผ่านผิวหนัง ดังนั้นจึงมีวิธีการต่างๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง มี 5 วิธี ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 วิธีการต่างๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนัง⁽²³⁾

SC-stratum corneum

1. Drug or vehicle interactions⁽²⁴⁾

1.1 Drug or prodrug

โดยการเลือกยาที่อยู่ในกลุ่มที่มีสมบัติที่จะสามารถผ่านผิวหนังได้ดี คือ โมเลกุลเล็กน้อยกว่า 600 Dalton มีการละลายในน้ำและในน้ำมันดีพอ หรือ ปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยา เช่น prodrug ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลง functional group ในโครงสร้างของตัวยาเพื่อให้ตัวยามีคุณสมบัติเป็น lipophilic มากขึ้น ทำให้สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เพิ่มขึ้น แล้ว prodrug ก็จะถูก metabolize โดย enzyme ที่อยู่ในชั้นผิวหนัง เปลี่ยนให้เป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ต่อไป

1.2 วิธีการทางเคมี (chemical potential)

เป็นการปรับปรุงการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง โดยเตรียมยาให้อยู่ในรูปความเข้มข้นสูงเป็น supersaturated solutions โดยใช้หลักการที่ว่ายาที่มีการละลายสูงจะมีการซึมผ่านสูงกว่าปกติ โดยเติมโพลิเมอร์บางชนิดเพื่อป้องกันการตกผลึกของตัวยา

1.3 Ion pair or complex coacervation

เป็นการปรับปรุงการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง โดยเตรียมยาที่เป็นพหุมีประจุ ให้เกิด ion pair หรือ complex กับสารอื่นที่มีประจุตรงกันข้าม ทำให้ยาอยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ ทำให้สามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น

1.4 Eutectic system

เป็นเทคนิคผสมสารสองชนิดเข้าด้วยกันแล้วมีผลทำให้จุดหลอมเหลวของสารลดลง ทำให้ช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้⁽²⁹⁾

2. การดัดแปลงชั้น Stratum corneum (stratum corneum modification)⁽²⁹⁾

2.1 การทำให้ผิวหนังมีความชื้น (Skin hydration)

2.2 สารเร่งการซึมผ่านผิวหนัง (Chemical enhancer) เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยการเติมสารที่สามารถเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของผิวหนังโดยเฉพาะชั้น stratum corneum ลงไปในตำรับยาผ่านผิวหนัง ได้แก่ oleic acid, azone, sodium laurylsulfate เป็นต้น

3. การลอกหรือข้ามผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum bypassed or removed)⁽²⁹⁾

3.1 Microneedle array

เป็นวิธีใหม่ที่เกิดจากการรวมข้อดีจากการใช้เข็มฉีดยาและความสะดวก ความปลอดภัยจากการใช้แผ่นแปะผิวหนัง โดยการนำเข็มขนาดเล็ก (microscopic needles) มาจัดเรียงกันในปริมาณมากพอที่จะทำให้ส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่เล็กพอที่จะไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวด เข็มขนาดเล็กสามารถแทงผ่าน stratum corneum มีความหนาเพียง 10-20 ไมครอน ทำให้นำส่งยาเข้าสู่ชั้น dermis และแพร่ได้อย่างรวดเร็ว ตัวยาปลดปล่อยจากแผ่นแปะเข้าสู่ผิวหนัง หรือนำส่งยาโดยการเคลือบตัวยาไว้ที่เข็มเอง

3.2 การลอกผิว (ablation) โดยใช้สารเคมี aluminium oxides เลเซอร์ หรือเทป ในการลอกชั้น stratum corneum ออก

3.3 การนำส่งยาทางรูขุมขน (follicular delivery) คือการนำส่งยาทางอ้อมผ่านทาง pilosebaceous unit โดยไม่เปลี่ยนแปลง stratum corneum ซึ่ง sebaceous gland cell เป็นเซลล์ที่มีการซึมผ่านสารมากกว่า corneocytes ดังนั้นยาสามารถผ่านไปถึงชั้น dermis ได้โดยการเข้าไปที่ follicle การผ่านทาง sebaceous gland หรือการซึมผ่านทาง epithelium ของ follicular sheath โดยเลือดที่ไหลเวียนจำนวนมากจะช่วยเพิ่มการดูดซึม ระบบนำส่งยาแบบอนุภาค เช่น ไลโปโซม อิมัลชัน และ small crystals ช่วยนำส่งยาที่บริเวณรูขุมขนนี้ได้

4. การใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่ง (electrically assisted method)⁽²⁹⁾

4.1 โฟโนโฟเรซิสหรือโซโนโฟเรซิส (phonophoresis /sonophoresis) ⁽²⁴⁻²⁶⁾

คือ การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) เพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง เริ่มขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 ในทาง sport medicine โดย Fellinger และ Schmid รายงานว่าสามารถใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับยาที่ฝัง hydrocortisone ในการรักษาโรค digital polyarthritis จากนั้นมีการใช้คลื่นเหนือเสียงอีกในการรักษาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อน เช่น เอ็นอักเสบ (tendinitis) โรคข้อกระดูกอักเสบ (osteoarthritis) เป็นต้น นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาการบาดเจ็บทางกีฬา ตั้งแต่ปี 1980 มีการศึกษาทาง in vitro แสดงให้เห็นว่า phonophoresis สามารถเพิ่มการดูดซึมของยาผ่านทางผิวหนังได้หลากหลายชนิด ต่อมาได้พัฒนามาใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังเข้าสู่ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและติดตามระดับสารในเลือด ปัจจุบันวิธีการนี้ได้รับความสนใจมีการศึกษาและพัฒนาเทคนิคเพื่อประยุกต์ใช้ประโยชน์มากยิ่งขึ้น

คลื่นเหนือเสียงเป็นคลื่นเสียงที่มีความถี่สูงกว่า 18 กิโลเฮิร์ตซ์ เกิดจากการขยายสัญญาณไฟฟ้าส่งเข้าสู่หัวส่งสัญญาณ แล้วเปลี่ยนให้เป็นคลื่นทางกล จากนั้นจึงส่งผ่านไปยังตัวกลางต่างๆ เครื่องมือที่ใช้สร้างคลื่นเหนือเสียงเรียกว่า sonicator ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

- 1) แหล่งกำเนิดกระแสไฟฟ้า
- 2) piezoelectric crystal transducer

Transducer ทำหน้าที่เปลี่ยนพลังงานไฟฟ้าเป็นพลังงานกลในรูปแบบการสั่นแบบ oscillation ซึ่งก่อให้เกิดคลื่นเสียงขึ้น คลื่นเสียงแพร่จากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งโดยการสั่นของอนุภาคที่อยู่ใกล้เคียง ทิศทางการแพร่ขนานกับทิศทางการสั่น ดังนั้นเสียงจึงเป็นคลื่นทางยาว (longitudinal wave) ซึ่งก่อให้เกิดการบีบตัวและขยายตัวของตัวกลางที่ระยะครึ่งหนึ่งของความยาวคลื่น และนำไปสู่ความดันที่แตกต่างในตัวกลาง คลื่นเสียงส่วนหนึ่งจะถูกสะท้อนจากตัวกลาง อีกส่วนหนึ่งแพร่เข้าไปในตัวกลาง ซึ่งจะมีส่วนหนึ่งกระเจิงเปลี่ยนทิศทาง และบางส่วนถูกดูดกลืนโดยตัวกลาง ทำให้สูญเสียพลังงานลงและพลังงานนั้นถูกเปลี่ยนเป็นความร้อน

คุณสมบัติของคลื่นเหนือเสียง⁽²⁷⁾

ลักษณะสำคัญของคลื่น 2 ประการ คือ ความถี่และความสูงของคลื่น

1. ความถี่ของคลื่น เรานิยมใช้ความถี่ในการแยกโซโนโฟเรซิสออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1.1 low-frequency sonophoresis (LFS): 20-100 กิโลเฮิร์ตซ์

กลไกหลักคือคลื่นเสียงทำให้เกิดโพรงอากาศแบบชั่วคราวเหนือผิวหนัง ในลักษณะของ microjets แล้วกระแทกลงสู่พื้นผิวของผิวหนัง การนำส่งยาโดยใช้ LFS มีความสามารถในการนำส่งยา

ผ่านทางผิวหนังสูงกว่า high-frequency sonophoresis (HFS) ด้วยเหตุนี้จึงทำให้มีผู้วิจัยให้ความสนใจในการศึกษาการนำ LFS มาใช้นำส่งยาทางผิวหนัง ตั้งแต่สารที่ขอบไขมัน สารที่ขอบน้ำ โปรตีน วัคซีน เป็นต้น ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาการนำส่งแบบ LFS ได้แก่ corticosteroid, estradiol, testosterone, tetanus toxoid, indomethacin เป็นต้น

1.2 high-frequency sonophoresis (HFS): 0.7-16 เมกะเฮิรตซ์

นิยมใช้ในช่วง 1-3 เมกะเฮิรตซ์ มักใช้ในการรักษา ตัวอย่างเช่น การให้คลื่นเสียงความถี่สูงหลังจากการฉีดยา การนำมารักษาอาการเจ็บปวด รอยแผลเป็น ภาวะข้อต่ออักเสบ เป็นต้น ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาการนำส่งแบบ simultaneous treatment ได้แก่ amphotericin B, benzocaine, cortisol, estradiol, insulin เป็นต้น กลไกหลักคือ การเกิดโพรงอากาศภายในผิวหนัง รูขุมขน ต่อมต่างๆ หรือบริเวณใกล้เคียงกับเซลล์ keratinocytes และยังมีการใช้กลไกอื่น ๆ ร่วมด้วย HFS มักใช้กับโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และ topical steroids นอกจากนั้น HFS ยังมีรายงานความปลอดภัยและการใช้ในผู้ป่วยเพื่อรักษาความเจ็บป่วยทางร่างกายในทางตรงข้าม LFS มีความสามารถในการนำส่งสารที่มีโมเลกุลหลากหลาย เช่น โปรตีน วัคซีน ฮอร์โมน และนาโนพาร์ทิเคิล แต่อย่างไรก็ตามการนำ LFS มาใช้ในทางคลินิก ยังเป็นการเริ่มต้นพัฒนา และยังมีการนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยค่อนข้างน้อย

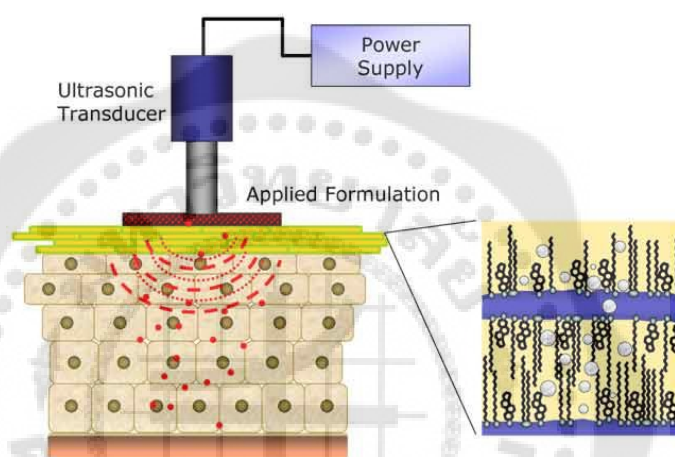
2. ความสูงของคลื่นเสียง (amplitude) แสดงในรูปของ peak-wave pressure ซึ่งมีหน่วยเป็น Pascal หรืออยู่ในรูปของความเข้ม (intensity) ซึ่งมีหน่วยเป็น วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร ความเข้มของคลื่นเหนือเสียงขึ้นกับพลังงานของคลื่นเสียงที่ส่งมาและความเร็วของเสียงในตัวกลาง ความสูงของคลื่นเสียงช่วงที่นิยมใช้ในการนำส่งยา คือ 0.1-3 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร เนื่องจากหากใช้ความสูงของคลื่นเสียงมากเกินไปจะเกิดความร้อนขึ้นมาก

นอกจากชนิดของโฟโนโฟเรซิส ยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังคือ 1) รอบเวลาของคลื่น โดยนิยมให้สัญญาณคลื่นเป็นจังหวะ pulse เพื่อหลีกเลี่ยงผลจากความร้อนที่เกิดขึ้น รอบเวลา (duty cycle) หมายถึงสัดส่วนเวลาที่คลื่นเหนือเสียงเปิดใช้อยู่เทียบกับเวลาทั้งหมด หากใช้แบบต่อเนื่องอุณหภูมิของระบบจะสูงขึ้นมากกว่าแบบ pulse ซึ่งอาจเกิดผลข้างเคียงต่อผิวหนังได้ 2) ระยะห่างระหว่างหัวคลื่นเสียงความถี่สูงกับผิวหนังมักอยู่ที่ 0-4 เซนติเมตร 3) ระยะเวลาการสัมผัสกับคลื่นเสียงความถี่สูง 4) ตัวกลางในการนำสัญญาณ

กลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของโฟโนโฟเรซิส^(28,29)

แม้ว่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนังของคลื่นเหนือเสียงเป็นจำนวนมากและได้ศึกษามาเป็นเวลานานกว่า 20 ปีแล้ว ก็ยังไม่สามารถระบุหรือเข้าใจกลไกที่แท้จริง

ได้ สมมติฐานที่มีการนำเสนอได้แก่ cavitation, convective flow, ผลของความร้อนและผลเชิงกล โดยมีหลายการทดลองสนับสนุนคือกลไก cavitation ก่อให้เกิดการเสียดสีของการจัดเรียงตัวของไขมันในชั้นได้ผิวหนัง ส่งผลให้สารที่นำส่งซึมผ่านบริเวณที่ไขมันเสียดสีได้ และอาจก่อให้เกิดช่องว่างนี้ภายในไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ไขมัน สารที่นำส่งจึงสามารถซึมผ่านช่องทางนี้ได้ (intercellular pathway) ดังภาพประกอบ 7 นอกจากนี้ กลไกอื่นๆอาจเกิดจากการสั่นสะเทือนของคลื่นเสียงทำให้เพิ่มการซึมผ่านทางรูขุมขน (transfollicular) และผ่านทางเซลล์ผิวหนังกำพวด (transepidermal)



ภาพประกอบ 7 แสดงกลไก cavitation ของโฟโนโฟเรซิส⁽²¹⁾

การประยุกต์ใช้คลื่นเหนือเสียงในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาโดยใช้คลื่นเหนือเสียงความถี่ในช่วง 20 กิโลเฮิร์ตซ์ ถึง 16 เมกะเฮิร์ตซ์ โดยในระยะแรกนิยมใช้ therapeutic ultrasound ในช่วงความถี่ 0.75-3 เมกะเฮิร์ตซ์ และช่วงความเข้ม 0-2.4 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร ทั้งนี้เพื่อป้องกันปัญหาความไม่ปลอดภัยต่อเนื้อเยื่อ พบว่า โดยทั่วไปสามารถเพิ่มการนำส่งยาได้ประมาณ 10 เท่า⁽³⁰⁾ มีผู้ทดลองใช้คลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่สูงนำส่ง salicylic acid และ lanthanum tracers ผ่านผิวหนัง hairless rat พบว่าเพิ่มการนำส่งยาได้ แต่ให้ผลไม่แตกต่างกับการเพิ่มการนำส่งยาด้วยคลื่นเหนือเสียงในช่วงความถี่ปานกลางอย่างมีนัยสำคัญ^(31,32)

สำหรับคลื่นเหนือเสียงช่วงความถี่ต่ำ (ต่ำกว่า 100 กิโลเฮิร์ตซ์) พบว่าได้ผลเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังมากที่สุด Tachibana และคณะ^(33,34) รายงานการเพิ่มการนำส่งของอินซูลินผ่านผิวหนังหนูที่เป็นเบาหวานด้วยคลื่นเหนือเสียงความถี่ 48 กิโลเฮิร์ตซ์ ส่วน Merino และคณะ⁽³⁵⁾ รายงานว่าคลื่น

เหนื่อเสียงช่วงความถี่ต่ำ (20 กิโลเฮิร์ตซ์) เพิ่มการซึมผ่านของกลูโคสได้อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ช่วงความถี่สูง (10 เมกะเฮิร์ตซ์) ไม่สามารถเพิ่มการซึมผ่านได้อย่างมีนัยสำคัญ

ยาที่ใช้ศึกษาการเพิ่มการนำส่งผ่านผิวหนัง มีทั้งชนิดที่มีขนาดโมเลกุลเล็กเช่น Salicylic acid, hydrocortisone และโปรตีนขนาดโมเลกุลใหญ่ เช่น อินซูลิน, gamma-interferon และ erythropoietin เป็นต้น การศึกษาของ Mitragotri และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่าเมื่อใช้คลื่นเหนื่อเสียงในช่วงความถี่ต่ำ (20 กิโลเฮิร์ตซ์, 225 มิลลิวัตต์ต่อตารางเซนติเมตร) ช่วยนำส่งอินซูลินใน hairless rat ที่เป็นเบาหวาน สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงจาก 400 เป็น 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ใน 30 นาที

อีกตัวอย่างหนึ่งของการใช้คลื่นเหนื่อเสียงช่วงความถี่ต่ำก่อนให้ยา (pretreatment) แล้วช่วยให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้น คือการทดลองของ Katz และคณะ ปี 2004⁽³⁷⁾ ได้ศึกษาทดลองประสิทธิผลของโฟโนโฟเรซิสกับยาชาเฉพาะที่ EMLA® ในอาสาสมัครสุขภาพดี 42 คน ทดลองที่ท้องแขน โดยให้คลื่นเหนื่อเสียงความถี่ 55 กิโลเฮิร์ตซ์, 12 วัตต์ ก่อนเริ่มทายาชา นาน 10 วินาที หลังจากนั้นทายาชาประเมินความเจ็บปวดด้วย pain score โดยใช้เข็มเบอร์ 20 ทดสอบ หลังทายาชา 5 10 และ 15 นาที เทียบกับการทายาชา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที พบว่าการใช้คลื่นเหนื่อเสียงช่วงความถี่ต่ำก่อนให้ยา ช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น โดยระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ที่ 5 นาที มีประสิทธิผลในการลดความเจ็บปวดเทียบเท่ากับ EMLA อย่างเดียว 60 นาที ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง น้อยรายมีอาการผิวซีด แดงจากยาชา EMLA และรอยเข็ม ซึ่งอาการไม่มาก หายได้เอง ไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากโฟโนโฟเรซิส

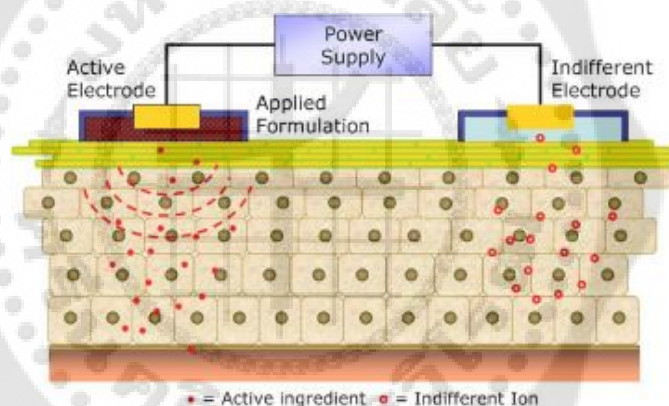
เมื่อปี 2002 Yi-Fang Lee และคณะ⁽³⁸⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลในการลดความเจ็บปวดของการนำส่งยาชา EMLA ด้วยวิธี phonophoresis โดยทำการทดลองที่ท้องแขนในอาสาสมัคร 21 คน การทำ phonophoresis ใช้ความถี่ 1 เมกะเฮิร์ตซ์ ความเข้ม 1 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร ประเมินความเจ็บปวดโดยใช้ Nd-YAG laser อาสาสมัครประเมิน pain score(0-4) ผลการทดลองพบว่าการทายาชา EMLA ร่วมกับการทำ phonophoresis เป็นเวลานาน 10 นาที ให้ผลลดความเจ็บปวดเทียบเท่ากับการทา EMLA 30 นาที แต่น้อยกว่า EMLA 60 นาที

ในปี ค.ศ. 2012 Kim do และคณะ⁽³⁹⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของ phonophoresis กับ EMLA cream ในการลดความเจ็บปวดก่อนการแทงเข็มเข้าเส้นเลือดดำในเด็ก โดยทำการทดลองในเด็ก 42 คน อายุ 5-10 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งทายาชา EMLA แล้วทำ phonophoresis นาน 5 นาที ส่วนอีกกลุ่มทายาชา EMLA อย่างเดียวเป็นระยะเวลา 5 นาที แล้วมีการประเมินระดับความเจ็บปวดโดยใช้ 100 มิลลิเมตร visual analog scale โดยเด็กที่ถูกเจาะเลือดและผู้ปกครองของเด็ก จะเป็นผู้ประเมิน นอกจากนี้จะประเมินระดับความพึงพอใจของแต่ละวิธีโดยใช้ 1-5 satisfaction scale โดยผู้ประเมินเป็นเด็กที่ถูกเจาะเลือด, ผู้ปกครอง, พยาบาลและแพทย์

ผลการทดลองพบว่ากลุ่มที่ได้รับ EMLA phonophoresis มีระดับความเจ็บปวดที่วัดจาก 100 มิลลิเมตร VAS ต่ำกว่าหรือลดความเจ็บปวดได้มากกว่ากลุ่มที่ทายาชา EMLA อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยพึงพอใจวิธี phonophoresis มากกว่า

4.2 ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis)⁽⁴⁰⁾

Ionto หรือ ion มาจากภาษากรีก หมายถึงอะตอมที่มีประจุ ส่วน phoresis หมายถึงการถูกขนส่งหรือนำพา ดังนั้น ไอออนโตโฟเรซิส จึงเป็นเทคนิคการส่งผ่านประจุ ตัวยาหรือสารละลายที่สามารถแตกตัวได้ เข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง โดยการใช้กระแสไฟตรง กระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เป็นการใช้กระแสไฟฟ้าความแรงต่ำ (น้อยกว่า 0.5 มิลลิแอมแปร์/ตารางเซนติเมตร) low-voltage (น้อยกว่า 1 โวลท์) เพื่อผลักดันยาผ่านผิวหนังด้วยแรงผลักของประจุไฟฟ้า อาศัยหลักการที่ว่า ประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันจะผลักรัน ส่วนประจุไฟฟ้าที่ต่างกันจะดึงดูดกัน



ภาพประกอบ 8 แสดงกลไกการทำงานของ iontophoresis

เครื่องไอออนโตโฟเรซิส ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 3 ส่วน⁽²⁹⁾ ดังนี้

1. เครื่องกำเนิดไฟฟ้าศักย์ต่ำกระแสตรง (DC generator) เป็นแหล่งพลังงาน
2. ลวดตะกั่ว (lead wire) ทั้งสายขั้วบวกและสายขั้วลบ
3. ขั้วไฟฟ้า (electrodes) ทั้งชนิดที่บรรจุ buffered drug เพื่อนำส่งยาและชนิดที่รับประจุกลับ (ขั้วดิน)

เมื่อให้ไฟฟ้ากระแสตรงเข้าไปกระตุ้นขั้วไฟฟ้า อนุภาคประจุลบในสารละลายจะไหลไปสู่ขั้วไฟฟ้าบวก ส่วนอนุภาคประจุบวกในสารละลายจะไหลไปสู่ขั้วไฟฟ้าลบ กระแสไฟฟ้างกล่าวก็จะผลักดันอนุภาคยาซึ่งมีประจุผ่านผิวหนังเข้าไป

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพของไอออนโตโฟเรซิส⁽²⁹⁾

1. ความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้า โดยจะพิจารณาจาก

- ความแรงของสนามไฟฟ้า ซึ่งโดยทั่วไปปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ใช้กระตุ้นสูงสุดไม่ควรเกิน 1.0 มิลลิแอมป์ต่อตารางเซนติเมตร สำหรับขั้ว anode และ 0.5 มิลลิแอมป์ต่อตารางเซนติเมตร สำหรับขั้ว cathode

- ขนาดของขั้วไฟฟ้า การเพิ่มขนาดของขั้วจะเป็นการลดความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้าลง ทำให้ลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดการไหม้ได้ พบว่าขั้วลบ (cathode) ซึ่งบรรจุสารละลายต่าง จะมีขนาดใหญ่เป็น 2 เท่าของขั้วบวก (anode) ซึ่งบรรจุสารละลายกรด เนื่องจากปฏิกิริยาจากต่างอันตรายกว่า

2. ระยะเวลาที่ผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าไปในสารละลาย โดยทั่วไปประมาณ 10-20 นาที

3. น้ำหนักโมเลกุลของไอออน โดยไอออนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะผ่านได้เร็วกว่า ยาเหล่านี้ เช่น Lidocaine, Dexamethasone เป็นต้น

4. ความเข้มข้นของสารละลาย โดยสารละลายที่มีความเข้มข้นของไอออนสูงอาจทำให้ประสิทธิภาพในการส่งผ่านลดลง เนื่องจากไอออนแย่งกันผ่านเข้าผิวหนัง ซึ่งจากหลายการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นที่เหมาะสมของตัวยาคือช่วง 1-5 %

5. competing ions กรณีให้ยาพร้อมกัน 2 ตัว ถ้าเป็นประจุเดียวกันจะแย่งกันเข้าสู่กระแส แต่ถ้าประจุต่างกันก็จะดึงดูดกันจึงไม่ควรให้ยาร่วมกัน 2 ตัว

6. ลักษณะของผิว มีผลต่อการแทรกซึม ผ่านของยาและการเกิดผลแทรกซ้อน เช่น การไหม้

ข้อดีของ Iontophoresis

1. เป็นการส่งผ่านตัวยาเข้าทางผิวหนังโดยไม่มีการรุกรานเนื้อเยื่อและไม่เจ็บ
2. ไม่มีอันตรายจากการติดเชื้อหรือเกิดความเสียหายของเนื้อเยื่ออย่างการใช้เข็มฉีดยา
3. ความเข้มข้นของยาบริเวณเฉพาะที่ทำจะสูง ในขณะที่ความเข้มข้นยาในกระแสเลือดต่ำ จึงเป็นการลดผลข้างเคียงของยาได้
4. ขนาดยาเที่ยงตรง เนื่องจากสามารถควบคุมได้โดยการควบคุมปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ผ่านยา
5. เป็นทางเลือกหนึ่งในการส่งผ่านยา โดยเฉพาะในบริเวณที่ทำการฉีดได้ยาก

การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์

ข้อบ่งชี้ของการใช้เทคนิคการผลักดันตัวยาเข้าสู่ร่างกายด้วย Iontophoresis คือ ใช้ผลักดัน

ตัวยาต่างๆ ดังเช่น

1. ยาชา บรรเทาอาการปวด เช่น Lidocaine
2. ยาพวกสเตียรอยด์ ลดการอักเสบหรือ ข้ออักเสบและลดอาการบวม เช่น

Dexamethasone

3. Scar modification เช่น Sodium chloride
4. รักษาแผล เช่น Zinc oxide
5. ลดความหนาแน่นและขนาดของ Calcium deposits โดยใช้ Acetic acid
6. การรักษาภาวะเหงื่อออกมากโดยใช้น้ำ
7. ยาปฏิชีวนะ เช่น Gentamicin
8. ยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น Phenylbutazone

ผลข้างเคียงจากการทำ iontophoresis นั้นพบได้เช่น ผิวไหม้ (burn) , ระคายเคือง (irritation) แต่ก็สามารถป้องกันได้โดยปิด electrode ให้แนบสนิทกับผิวหนังตลอดการทำ หลีกเลี่ยงการทำ iontophoresis บริเวณผิวหนังที่มีบาดแผลหรืออักเสบอยู่เดิม ขณะมีกระแสไฟวิ่งผ่านชั้นผิวหนังจะก่อให้เกิดความรู้สึกเจ็บเหมือนเข็มเล็กๆแทง โดยเฉพาะถ้ากระแสยิ่งมากก็จะยิ่งรู้สึกเจ็บมาก และบางที่ผิวอาจไหม้ (burn) ได้

นอกจากนี้ iontophoresis ยังนำมาใช้กับยากันอย่างแพร่หลายโดยพบว่าได้ผลดีและมีประโยชน์ในการนำมาใช้ก่อนการผ่าตัดเล็กของแพทย์ผิวหนัง โดยยาที่นิยมใช้มากที่สุดคือ lidocaine solution โดยยา lidocaine นี้เป็นสารประเภท amide ตัวหนึ่ง โดยอยู่ในรูปของ hydrochloride salt ซึ่งจะแตกตัวออกมาเป็นประจุบวก (positively charged molecule) โดยพบว่า lidocaine iontophoresis นี้สามารถทำให้เกิดความชาของผิวหนังลึกลงไปหลายมิลลิเมตร

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับไอออนโตโฟเรซิส

ในปี ค.ศ. 1993 Irsfeld S. และคณะ⁽⁴¹⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดของ Lidocaine iontophoresis กับ EMLA โดยทำการทดลองในอาสาสมัครทั้งหมด 6 คน บริเวณข้อพับแขนทั้งสองข้าง ขนาดพื้นที่ 20 ตารางเซนติเมตร วิธีการทดลองจะทายาชา EMLA 2.5 กรัม แล้วปิด Tegaderm ไว้ 60 นาทีในแขนข้างหนึ่ง ส่วนแขนอีกข้างหนึ่งจะใช้ 5% Lidocaine 0.5 มิลลิลิตร ทั้งที่มีและไม่มี Adrenaline ผสม ร่วมกับการทำ iontophoresis โดยครั้งแรกจะใช้ Lidocaine ที่มี adrenaline 1: 50,000 ส่วนการทดลองที่ใช้ lidocaine ที่ไม่มี adrenaline ผสมจะทำที่ 2 สัปดาห์ ถัดไป กระแสไฟฟ้าที่ใช้ 0.1-0.2 มิลลิแอมแปร์ต่อตารางเซนติเมตร นาน 10 นาที

ประเมินความลึกและระยะเวลาในการชา โดยทดสอบความเจ็บปวดขณะที่ใช้เข็มแทงผ่านผิวหนังลงไปสู่เส้นเลือดดำ ความเจ็บปวดขณะที่ฉีด hyperosmolar saline เข้าไปในเส้นเลือดดำ และวัดความลึกของการชาโดยใช้เข็มแทงตักจากทั้งหมด 5 จุด โดยบันทึกความลึกที่รู้สึกเจ็บแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

ผลการทดลองพบว่าทั้งสองวิธีสามารถลดความเจ็บปวดในการแทงเข็มผ่านผิวหนังและเส้นเลือดดำได้ทั้งคู่ แต่ความเจ็บปวดที่เกิดจากการฉีด hyperosmolar saline เข้าไปในเส้นเลือดดำนั้นลดลงเฉพาะวิธี iontophoresis อย่างเดียวเท่านั้น ส่วน EMLA cream ไม่ช่วยให้เจ็บน้อยลง

ส่วนการวัดระดับความลึก (depth) ของการชาพบว่าวิธี lidocaine iontophoresis นั้นชาลึกกว่า EMLA cream เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลา (duration) ในการชา พบว่า lidocaine ที่ผสม adrenaline ร่วมกับการทำ iontophoresis ให้ผลไม่ต่างกับ EMLA อย่างเดียว แต่ lidocaine ที่ไม่ได้ผสม adrenaline จะให้ระยะเวลาในการชาสั้นกว่า ดังนั้น adrenaline เป็นตัวช่วยทำให้ระยะเวลาของการชานานขึ้น

ในปี ค.ศ.1994 Greenbaum และคณะ⁽⁴²⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดความเจ็บปวดระหว่าง lidocaine iontophoresis กับ EMLA ในอาสาสมัครสุขภาพดีทั้งหมด 10 คนบริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง แขนแต่ละข้างประกอบด้วย 3 จุดทดลอง คือ

1. แขนข้างหนึ่งทา EMLA 1.5 กรัม ปิดไว้ 30 นาที อีกข้างหนึ่งทาโลชั่น 1.5 กรัม (placebo)
2. แขนข้างหนึ่งทา EMLA 1.5 กรัม ปิดไว้ 60 นาที EMLA 60 นาที อีกข้างหนึ่งทาโลชั่น 1.5 กรัม (placebo)
3. แขนข้างหนึ่งใส่ 10% lidocaine with 1:10,000 Adrenaline 3.5 มิลลิลิตร ร่วมกับการทำ iontophoresis นาน 30 นาที ส่วนแขนอีกข้างหนึ่งเป็น control โดยใส่ยาเช่นเดียวกันแต่ไม่เปิดเครื่องจ่ายไฟ

การประเมินผลแต่ละจุดทดลองใช้วิธี skin prick test โดยผู้ถูกทดลองจะประเมินความเจ็บปวดเป็นระดับ 1 ถึง 6 (1-6 pain rating scale)

ผลการทดลองพบว่า วิธี lidocaine iontophoresis นาน 30 นาที ลดความเจ็บปวดได้ดีที่สุด รองลงมาเป็น EMLA 60 นาที และ EMLA 30 นาทีตามลำดับ โดยวิธี iontophoresis นั้นพบว่าทำให้ชาสนิท (complete anesthesia) ถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วย ในขณะที่การปิด EMLA cream นาน 60 นาทีก่อให้เกิดการชาสนิทเพียง 20% ของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2002 Galinkin และคณะ⁽⁴³⁾ ได้ทำการทดลองเปรียบเทียบ lidocaine iontophoresis กับ EMLA ในการลดความเจ็บปวดระหว่างการแทงเส้นเลือดดำในเด็ก โดยมีกลุ่มตัวอย่าง 26 คน อายุ 7-16 ปี ทำการทดลอง 2 ครั้ง ห่างกัน 1 สัปดาห์ ครั้งแรกใช้ EMLA 2.5 กรัม ปิด

ด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที ครั้งที่ 2 ใช้ 2% lidocaine ผสม adrenaline 1:100,000 ขนาด 1 มิลลิลิตร iontophoresis ร่วมกับทำ iontophoresis โดยใช้กระแสไฟฟ้า 4 mA นาน 10 นาที แล้วจึงเจาะเลือด ประเมินระดับความเจ็บปวดโดยใช้ 100 มิลลิเมตร visual analog scale พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองวิธี ในด้านความพึงพอใจ ผู้ป่วยร้อยละ 50 เลือกวิธี lidocaine iontophoresis หากต้องเจาะเลือดครั้งต่อไป ร้อยละ 23 เลือกการทายาชา EMLA และร้อยละ 27 เลือกวิธีใดก็ได้ และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้นในระหว่างที่ทำการวิจัย

สรุปได้ว่าวิธี iontophoresis มีประโยชน์ในการลดความเจ็บปวดได้ ปลอดภัยและได้ผลดี โดยใช้เวลาเพียง 10 นาทีเท่านั้น ก็ให้ผลเทียบเท่ากับ EMLA ที่ต้องใช้เวลานานถึง 60 นาที

ในปี ค.ศ. 2004 รสญาและคณะ⁽⁴⁴⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของลิโดเคนไอออนโตโฟเรซิสกับเอมลาต่อความเจ็บปวดในการผ่าตัดเซบอริกเคอราโตซิสด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ โดยทำการทดลองในคนคนเดียว

ศึกษาทดลองในผู้ป่วยทั้งหมด 16 คน โดยก่อนหนึ่งใช้วิธี lidocaine iontophoresis เป็นเวลา 10 นาที ส่วนอีกก่อนหนึ่งใช้การทายา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที หลังจากนั้นจะทำการผ่าตัดด้วยวิธีคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ แล้วประเมินความเจ็บปวดด้วย 100 มิลลิเมตร VAS พบว่า lidocaine iontophoresis นาน 10 นาที มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดไม่ต่างจาก EMLA 60 นาที ($p\text{-value}=0.968$) และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง แต่พบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจในวิธี lidocaine iontophoresis มากกว่าวิธี EMLA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.005$) โดยมีผู้ป่วย 15 คนคิดเป็นร้อยละ 93.8 เลือกที่จะใช้วิธี lidocaine iontophoresis ในการผ่าตัดครั้งต่อไป

สรุปได้ว่า iontophoresis จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจใช้ลดความเจ็บปวดในการผ่าตัดเนื้องอกผิวหนังชนิดตื้นด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ได้

4.3 อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation)⁽⁴⁵⁾

เป็นกลไกทางกายภาพที่ช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาทางผิวหนังโดยการลดความต้านทานของผิวหนัง หลักการคือการให้ high voltage pulse ที่ประมาณ 50-1000 volt แก่ผิวหนังในระยะเวลาสั้นๆ คือ 0.0001-1 วินาที ทำให้ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงที่ส่วนของชั้นไขมันหรือในส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ เกิดเป็น aqueous pore ขึ้น ซึ่งรูที่เกิดขึ้นนี้สามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ ทำให้ช่วยเพิ่มการขนส่งที่มีประจุหรือสารโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนังได้มากขึ้น การใช้ electroporation สามารถเพิ่มการนำส่งยาเฉพาะที่ สำหรับยาที่ชอบน้ำ และยาที่ชอบไขมัน ยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจนถึงยาที่มีโมเลกุลใหญ่ เช่น เพปไทด์ และยีน ได้ เนื่องจากความต่างศักย์ที่สูง นอกจากจะสามารถเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังแล้ว ยังสามารถเพิ่มการซึมผ่านเซลล์ที่อยู่ในตำแหน่งต่ำกว่า stratum corneum ได้อีกด้วย⁽²⁹⁾

กลไกการเกิด skin electroporation

หลังจากให้กระแสไฟฟ้าแบบ high-voltage แก่ผิวหนังในช่วงระยะเวลาสั้นๆ (microseconds หรือ milliseconds) จะเกิด skin electroporation ชั่วคราวขึ้น สามารถอธิบายได้โดย 2 หลักการดังนี้ คือ

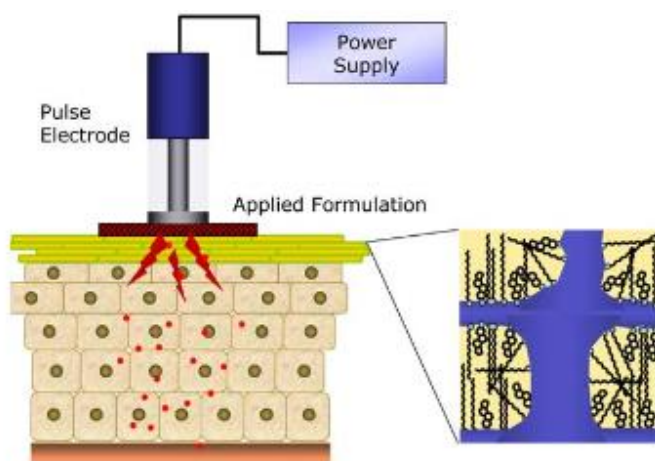
1. Electroporation เกิดที่ intercellular lipid bilayers ของ stratum corneum
2. Electroporation เกิดที่รอยร้าวบน corneocyte cell

จากหลักการเกิด skin electroporation ดังกล่าวข้างต้น ทำให้ทราบทิศทางการเกิด aqueous pathway ว่าเป็นทิศทางในแนวตรงๆ ไม่คดเคี้ยว จากด้านบนของ stratum corneum ลงไปจนถึงชั้น dermis

กลไกการ Transport ของสาร

ระหว่างการเกิด electroporation เชื่อว่าเกิดเหตุการณ์ตามลำดับดังนี้

1. เกิด aqueous pathways (skin electroporation) ขึ้นภายในระยะเวลา microseconds – milliseconds การเกิดการเปลี่ยนแปลงนี้ขึ้นกับ voltage ที่ใช้
2. electropore ที่เกิดขึ้นยังคงอยู่หรือ ขยายขนาด ขึ้นตอนนี้ขึ้นกับระยะเวลาและจำนวนครั้งในการให้ pulse และเกิดการเคลื่อนที่ของ โมเลกุลผ่าน pathways นี้โดยกระบวนการ หลักคือ electrophoresis และ electroosmosis เนื่องจาก local electric field ในผิวหนัง
 - electrophoresis คือ กระบวนการ transport เมื่อโมเลกุลที่มีประจุได้รับความต่างศักย์จะเกิดการเคลื่อนที่ไปยัง electrode ขั้วตรงข้าม
 - electroosmosis เป็นการเคลื่อนที่ของน้ำเมื่อให้กระแสไฟฟ้า ซึ่งจะเคลื่อนที่จากขั้วบวกไปขั้วลบ ดังนั้นสารที่มีประจุบวกก็จะเคลื่อนที่ได้ดียิ่งขึ้นหรือสารที่ polar แม้จะไม่มีประจุก็สามารถเคลื่อนที่ไปกับทิศทางการไหลของน้ำได้
 - passive diffusion เนื่องจาก skin permeabilized
3. หลังการให้ pulse แล้ว electroporesis ที่เกิดขึ้นจะปิดในช่วงเวลาจาก milliseconds หรือ อาจเป็นชั่วโมง



ภาพประกอบ 9 แสดงกลไกการทำงานของ electroporation

ในปี 2001 Wallace MS และคณะ⁽⁴⁶⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการนำส่งยาชา lidocaine ผ่านผิวหนังโดยวิธี electroporation, electroincorporation, และ iontophoresis ในการลดความเจ็บปวดในอาสาสมัครสุขภาพดีทั้งหมด 10 คน สุ่มเลือกลำดับวิธีการนำส่งยา ทำการทดลองที่ท้องแขนในคนคนเดียวกัน แต่ละวิธีห่างกัน 1 สัปดาห์ โดยมีความเข้มข้นของยาชา ระยะเวลา และพลังงานที่ใช้ดังนี้

1. Electroporation : 4% 10% หรือ 20% lidocaine solution with 1:100,000 epinephrine ปริมาณ 1.2 ml หรือ placebo (0.9% sodium chloride with 1:100,000 epinephrine) โดยใช้ voltage 80 Volt เป็นระยะเวลานาน 2 นาที

2. Electroincorporation : ผสม lidocaine suspension 0.4 ml เข้ากับ 4% lidocaine solution with 1:100,000 epinephrine ปริมาณ 0.8 ml ทำให้ตกตะกอนบางส่วนเป็น particle เล็กๆ ใช้ voltage 80 Volt เป็นระยะเวลานาน 2 นาที

3. iontophoresis: 2% lidocaine solution with 1:100,000 epinephrine ปริมาณ 1.5 ml ใช้กระแสไฟฟ้า 2.6 mA เป็นระยะเวลานาน 10 นาที

การประเมินผล

1. ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์(onset) ระยะเวลาชา(duration) โดยใช้ thermal sensory analyzer วัด warm sensation, cool sensation และ hot pain ที่ baseline , 3, 10, 20, 30 นาทีหลังการทดลอง

2. การวัดระดับความลึก (depth) ของการชา โดยใช้ modified Starrett Digital Height Gauge และ 27-gauge needle ที่ baseline , 3, 10, 20, 30 นาทีหลังการทดลอง

3. Plasma lidocaine absorption โดยการเจาะเลือดตรวจวัดระดับ lidocaine ที่ baseline, 10 นาที และ 30 นาที หลังทายาชาแต่ละวิธี

ผู้ถูกทดลองจะประเมินความเจ็บปวดลงบน 100 mm visual analog scale

ผลการทดลองพบว่า 4% lidocaine เป็นความเข้มข้นที่ให้ประสิทธิผลสูงสุดเมื่อนำส่งด้วย electroporation นอกจากนี้ยังพบว่า lidocaine electroporation และ electroincorporation นาน 2 นาทีให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้เทียบเท่ากับ lidocaine iontophoresis นาน 10 นาที แต่อย่างไรก็ตามวิธี iontophoresis มีระดับความลึก (depth) ของการชามากกว่าวิธีอื่น พบมีอาการระคายผิวเล็กน้อยหลังทำ iontophoresis ซึ่งหายสนิทในวันติดตาม 1 สัปดาห์ และไม่มีรอยใดพบผลข้างเคียงจาก electroporation หรือ electroincorporation

เมื่อปี 2011 Raisa H และคณะ⁽⁴⁷⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดของการนำส่งยาชา EMLA ด้วยวิธี electroporation นาน 10 นาที กับการทายาชา EMLA ร่วมกับปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที โดยทำการทดลองในอาสาสมัครคนเดียวกัน ทั้งหมด 31 คน ประเมินความเจ็บปวดโดยใช้ VAS score 1-10 หลังจาก electrofulguration stimulation พบว่าการทำ EMLA electroporation นาน 10 นาทีให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้ดีกว่า EMLA occlusion นาน 60 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Wilcoxon $p < 0.001$)

5. ระบบนำส่งยาในรูปแบบคอลลอยด์หรืออนุภาค (colloidal or particulate carrier systems)

ระบบนำส่งยาในรูปแบบคอลลอยด์หรืออนุภาค โดยเฉพาะระบบที่มีขนาดอยู่ในช่วงนาโนนั้น ได้รับความสนใจในการศึกษาและวิจัย สามารถเตรียมได้จากสารหลายกลุ่มที่แตกต่างกัน เช่น กลุ่มพอลิเมอร์ที่เข้าได้กับร่างกาย และสลายตัวได้ในร่างกาย และกลุ่มลิพิด (lipid base nanoparticles) เช่น ลิโปโซม solid lipid nanoparticles (SLN) และ nanostructured lipid carriers (NLC)

กลไกการช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของลิโปโซม ดังนี้

1. การแพร่ของตัวยาสระออกจากลิโปโซมแล้วซึมผ่านผิวหนัง เป็นการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังโดยตัวยาที่อยู่ในลิโปโซมจะแพร่ผ่านออกจากผนังของลิโปโซมก่อน แล้วตัวยาก็ค่อยถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง
2. อาศัยสารช่วยเพิ่มการดูดซึมชนิดต่างๆ เช่น สารลดแรงตึงผิว เอทานอล กลีเซอริน ยูเรีย
3. การหลอมรวมของถุงลิโปโซมกับชั้น stratum corneum เพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้
4. การซึมผ่านผิวหนังของลิโปโซมทั้งอนุภาค โดยถุงลิโปโซมจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้สามารถแทรกตัวผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ของผิวหนังได้

5. การซึมผ่านทางรูขุมขน เป็นการซึมผ่านผิวหนังโดยอุลตราไวโอเล็ตจะแทรกตัวผ่านรูขุมขนเข้าสู่ผิวหนังในชั้นหนังแท้

นอกจากนี้ระบบ high velocity particles โดยใช้เครื่องมือที่สามารถทำให้อนุภาคมีความเร็วสูง เพื่อใช้ความเร็วสูงนี้ในการนำส่งอนุภาคที่มีตัวยาผสมอยู่ด้วยนี้พุ่งเข้าสู่ผิวหนังได้

5. หลักการของเลเซอร์ปรับสภาพผิว (fractional laser resurfacing)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

เลเซอร์เป็นคำย่อมาจาก 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' หลักการของเลเซอร์ คือ การปล่อยพลังงานไปที่ต้นกำเนิดแสง เช่น ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ผลึกทับทิม และผลึก alexandrite เมื่อพลังงานไปกระตุ้นสสารนั้น ทำให้อิเล็กตรอนของสสารนั้นที่อยู่ในวงโคจรที่ระดับพลังงานต่ำสุด (resting stage) ได้รับพลังงานจากโปรตอนทำให้อิเล็กตรอนตัวนั้นมีพลังงานเพิ่มขึ้นและเคลื่อนไปอยู่วงโคจรที่สูงกว่าซึ่งเป็นระดับพลังงานที่ไม่เสถียร (excited stage) อิเล็กตรอนตัวนั้นก็จะคายพลังงานออกมากลับสู่ระดับพลังงานเดิม (resting stage) เรียกว่า spontaneous emission แต่ถ้ามีการกระตุ้นซ้ำจากโปรตอนด้วยช่วงคลื่นที่เหมาะสม จะทำให้อิเล็กตรอนตัวนั้นคายพลังงานออกมา 2 หน่วย โดยที่มีระยะทางและพลังงานเท่ากัน ต่อเนื่องกันไป เรียกกระบวนการนี้ว่า stimulated emission of radiation photon

คุณสมบัติเฉพาะตัวของเลเซอร์

1. Monochromaticity คือ แสงเลเซอร์จะมีความยาวคลื่นแคบๆ เพียงช่วงเดียว โดยถูกกำหนดจาก laser medium ทำให้เลเซอร์สามารถเจาะจงเป้าหมายได้จากการดูดซึม พลังงานที่ต่างกันของเป้าหมายแต่ละชนิด (specific absorption by chromophores: selectivity)
2. Coherence คือ การที่แสงเลเซอร์เดินทางไปอย่างสอดคล้องกันทั้งเวลาและระยะห่าง
3. Collimated คือ การเดินทางของแสงจะเป็นเส้นตรง มีการกระจายออกน้อยมากทำให้สามารถส่งผ่านแสงไปยังเป้าหมาย ผ่านระบบนำแสงทั้งชนิดกระจกและใยแก้ว โดยมีการสูญเสียพลังงานน้อยมากและสามารถรวมแสงไปยังเป้าหมายเพื่อพลังงานสูงสุดได้

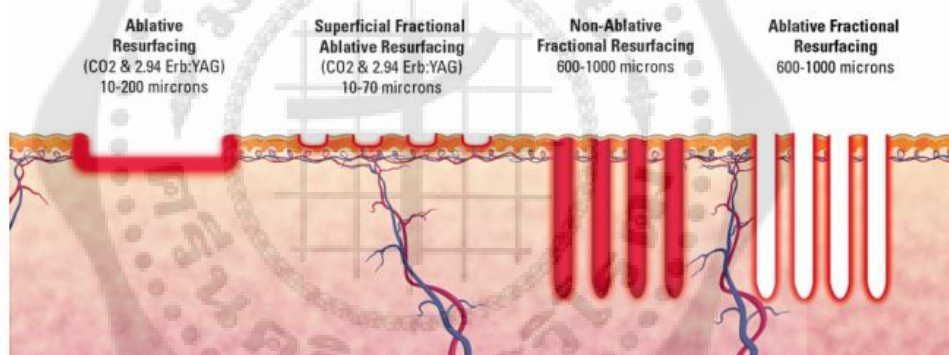
ปฏิกิริยาของแสงเลเซอร์ต่อเนื้อเยื่อ ได้แก่ ปฏิกิริยาความร้อน คือ เมื่อแสงเลเซอร์ถูกดูดซับจะเปลี่ยนรูปไปเป็นพลังงานความร้อน เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อเซลล์และเมื่อมีการนำความร้อนออกจากเซลล์นั้นๆ เรียกว่าเกิด thermal relaxation

Thermal relaxation time (TRT) คือเวลาที่เนื้อเยื่อใช้ในการลดอุณหภูมิลงครึ่งหนึ่งหลังจากได้รับพลังงานไป ปฏิกิริยาเชิงกล คือ เมื่อการส่งผ่านพลังงานด้วยช่วงระหว่างคลื่นสั้นกว่า TRT และพลังงานสูงพอ ทำให้เกิดการขยายตัวของเป้าหมาย (thermoelastic expansion) ทำให้เกิดปรากฏการณ์ photoacoustic ซึ่งส่งผลให้เกิดคลื่นกระแทกทำลาย อันตรายต่อเซลล์ข้างเคียง

หลักการของ Fractional photothermolysis

Fractional photothermolysis (FP) เป็นหลักการที่ผสมเอาข้อดีของ ablative และ non-ablative เข้าไว้ด้วยกัน คือ ablative laser จะสามารถปรับปรุงสภาพของผิวได้ดีกว่า แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า รวมทั้งมีระยะเวลาพักรักษาตัวนาน แต่ใน non-ablative laser จะให้ผลการฟื้นฟูผิวที่น้อยกว่า ต้องใช้การรักษาหลายครั้ง แต่พบผลข้างเคียงน้อยกว่า ไม่เกิดแผลและใช้เวลาพักรักษาตัวน้อย

1,550 nm fractional erbium fiber laser ใช้หลักการ Fractional photothermolysis ซึ่งมีเป้าหมายที่เนื้อเยื่อที่มีส่วนประกอบของน้ำ ตัวเลเซอร์สามารถปรับพลังงานและขนาดของลำแสงทำให้สามารถกำหนดความลึกของการรักษา ได้โดยเครื่องจะปล่อยแสงออกมาเป็นจุดที่มีระยะห่างเท่าๆกัน หลังจากปล่อยพลังงานแล้ว เนื้อเยื่อจะเกิด photocoagulation เป็นแถบลึกลงไป เรียกว่า microscopic treatment zone (MTZ) ซึ่งจะล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อที่ยังไม่ถูกทำลาย ทำให้มีการกระตุ้นการซ่อมแซมจากเนื้อเยื่อรอบข้างได้อย่างรวดเร็ว (ภาพประกอบ 10)



ภาพประกอบ 10 แสดงหลักการทำงานด้วยเทคนิค Fractional Photothermolysis (FP)

Microscopic treatment zone (MTZ) เป็นบริเวณเล็กๆของการเกิด thermal coagulation โดยเมื่อนำไปดูจะพบว่าลักษณะทางจุลกายวิภาคของ MTZ จะเป็นแถวของ collagen ที่เสียหายไป ตั้งแต่ชั้นหนังกำพร้าลงไปจนถึงหนังแท้ช่วงบน โดยเนื้อเยื่อที่ตายจะถูกส่งขึ้นมาทางชั้นหนังแท้ เกิดเป็นกลุ่มของเนื้อเยื่อที่เรียกว่า MicroEpidermal Necrotic Debris (MEND) โดยพบว่า FP สามารถกระตุ้นกระบวนการกำจัดของเสียผ่านหนังกำพร้า (transepidermal elimination) เพื่อที่จะนำเนื้อเยื่อที่เสียหายจากความร้อนออกมาจากชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า

การที่หนังกำพร้าเสียหายจาก FP จะไปกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ epidermal stem cell ที่บริเวณ basal layer เพื่อที่จะมาทดแทนส่วนที่ถูกทำลาย โดยความร้อนที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นการแสดง

ของ heat shock protein 70 ซึ่งเป็นผลให้มีการเพิ่มการทำงานของ transforming growth factor β ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในการจัดเรียงตัวใหม่ของชั้นหนังแท้โดยการเพิ่มการสร้างคอลลาเจน⁽⁵¹⁾ หลังจาก 72 ชั่วโมง ชั้นหนังกำพร้าจะมีการซ่อมเซลล์ที่ปกคลุมเสร็จและมีการซ่อมแซมบางส่วนของ basement membrane หลังจาก 7 วัน กลุ่มของ MEND ส่วนใหญ่จะหลุดออกไปและจะถูกทดแทนโดยคอลลาเจนใหม่โดยสมบูรณ์ใน 3 เดือน

Fractional photothermolysis สามารถนำไปรักษาโรคทางผิวหนังดังต่อไปนี้

1. รอยหลุมสิว
2. รุขุมขนกว้าง
3. ฝ้า, กระ ชนิดตื้น เม็ดสีผิวผิดปกติ
4. ริ้วรอยรอบดวงตา ทำให้ริ้วรอยตื้นขึ้น ผิวหน้ากระชับขึ้น
5. รอยแตกกลาย

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังจากรักษา⁽⁵²⁾ ดังตาราง 2

1. ผิวหนังมีอาการแดงเป็นระยะเวลานาน (prolonged erythema)

หลังทำแฟรคชันนอลเลเซอร์ทันที จะพบอาการแดงของผิวได้ ซึ่งมักหายเองได้ภายใน 3-4 วัน⁽⁵³⁾ prolonged erythema คืออาการแดงของผิวหลังทำเลเซอร์ที่เป็นอยู่นานกว่า 4 วันหลังได้รับการรักษาด้วย nonablative fractional laser resurfacing และนานกว่า 1 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วย ablative fractional laser resurfacing โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์กลุ่ม nonablative เกิด prolonged erythema น้อยกว่าร้อยละ 1⁽⁵⁴⁾ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษากลุ่ม ablative จะเกิด prolonged erythema มากกว่าร้อยละ 12.5 และมักหายได้เองภายใน 3 เดือน⁽⁵⁵⁾

2. การติดเชื้อ (infection)

ในช่วงสัปดาห์แรกหลังทำการรักษาด้วยเลเซอร์ อาจมีการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือเชื้อรา ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดแผลเป็น (scarring), แผลหายช้า (delayed wound healing), การติดเชื้อชนิดอื่น (co-infection)

3. การติดเชื้อเริม (herpes simplex virus infection) เป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดหลังจากการทำ fractional laser skin resurfacing โดยพบได้ร้อยละ 0.3-2 ของผู้ป่วย⁽⁵⁶⁾ ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับเลเซอร์แบบไม่แบ่งส่วนที่พบการติดเชื้อเริมร้อยละ 2-7 ของผู้ป่วย⁽⁵⁷⁾ การป้องกันการติดเชื้อเริม ทำได้โดยอาจให้ผู้ป่วยกินยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นเริม ซึ่งอาจให้วันที่รับการเลเซอร์หรือก่อนทำเลเซอร์ 1 วัน กินต่อเนื่อง 5-7 วัน แต่อย่างไรก็ตามไม่ควรทำเลเซอร์ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเริมอยู่เนื่องจากทำให้เป็นมากขึ้นได้

สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรีย มีรายงานการเกิด impetigo เพียงร้อยละ 0.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับ fractional laser⁽⁵⁶⁾ ซึ่งมักมีอาการหลังทำเลเซอร์ 1-3 วัน⁽⁵⁸⁾ การติดเชื้อราพบได้น้อยมาก มีรายงานการติดเชื้อ *Candida albicans* หลังทำเลเซอร์ 7-14 วัน⁽⁵⁸⁾

4. การเกิดสิว (Acne and Milia)

มีรายงานการเกิดสิวและมีเลียหลังทำเลเซอร์แบบไม่แบ่งส่วนได้บ่อยถึงร้อยละ 80 และ 14 ตามลำดับ ในขณะที่มีรายงานการเกิดสิวเพียงร้อยละ 2-10 หลังทำแฟรกชันคอลเลเซอร์ แต่อย่างไรก็ตามการเกิดมีเลียพบได้ถึงร้อยละ 19 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแฟรกชันคอลเลเซอร์^(53,56,59)

5. การเปลี่ยนแปลงของสีผิว (pigmentary alteration)

สำหรับ fractional laser resurfacing มีรายงานการเกิดรอยดำร้อยละ 1-32 ของผู้รับการรักษา ซึ่งพบน้อยกว่า ablative laser อย่างมาก การเกิดรอยดำขึ้นกับเครื่องมือที่ใช้, ค่าพลังงาน และชนิดของสีผิวด้วย^(56,60) ผู้ป่วยที่มีสีผิวคล้ำ (Fitzpatrick III-VI) มีความเสี่ยงต่อการรอยดำมากกว่า การหลบแดดก่อนและหลังทำเลเซอร์ 2 สัปดาห์ จะช่วยลดการเกิดรอยดำได้ การให้ยาทาลดรอยดำ (topical bleaching agents) เช่น retinoic, azelaic, ascorbic, glycolic acid และการใช้ครีมกันแดด จะช่วยให้รอยดำจางลงเร็วขึ้น

การเกิดรอยด่างขาว (hypopigmentation) เป็นอาการข้างเคียงที่พบน้อยมาก มักเกิดขึ้นช้า 6-12 เดือนหลังทำเลเซอร์ มีรายงานการเกิดในผู้ป่วย 1 ราย มีรอยด่างชั่วคราวหลังทำเลเซอร์ 15 วัน เนื่องจากทาวิตามินเอและไฮโดรควิโนนป้องกันรอยดำ⁽⁶¹⁾ หายเองหลังหยุดยา และอีก 2 ราย มีรอยดำนานหลายเดือน เกิดตำแหน่งแผลเป็นนูนที่คอดจากเลเซอร์⁽⁵⁸⁾

6. การเกิดแผลเป็น (scarring)

มีรายงานการเกิดแผลเป็นนูน (hypertrophic scar) หลังการทำเลเซอร์ปรับสภาพผิวแบบมีแผล^(58,62,63) อาจเกิดจากการใช้พลังงานสูงเกินไป ตามหลังการติดเชื้อหลังทำเลเซอร์ ตำแหน่งที่ง่ายต่อการเกิดแผลเป็นคือตำแหน่งที่มีรูขุมขนน้อย เส้นเลือดมาเลี้ยงน้อย หรือผิวบาง ได้แก่ คอ รอบดวงตา (periorbital) หรือ บริเวณกระดูกกราม (mandibular)

ผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดแผลเป็นได้แก่ ผู้ที่มีประวัติการฉายแสงหรือการผ่าตัดบริเวณลำคอหรือหนังตา มีประวัติการติดเชื้อหลังผ่าตัด ประวัติผื่นแพ้สัมผัส ประวัติแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์

7. รอยจ้ำเลือด (Delayed purpura)

มีรายงานการเกิดรอยจ้ำเลือดหลังจากทำแฟรกชันคอลเลเซอร์ 3 วัน ดังนั้นหลังเข้ารับการรักษาดูแลเลเซอร์ ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงยา nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดจ้ำเลือด^(58,64)

8. รอยถลอก (Superficial erosion)

พบเกิดรอยถลอกตามยาวประมาณ 2-16 mm หลังจากทำแฟรกชันคอลเลเซอร์ บริเวณที่เกิด รอยถลอกได้ง่าย เช่น ริมฝีปากบน, ขอบตาล่าง, หน้าผาก เชื่อว่าเกิดจากอุปกรณ์ไม่แนบกับผิว^(53,56)

ตาราง 2 ผลข้างเคียงของ fractional laser resurfacing

ความรุนแรงของผลข้างเคียง		
น้อย	ปานกลาง	มาก
-อาการแดงนาน -สิว -รอยจ้ำเลือด -รอยถลอก - ผื่นแพ้สัมผัส	- การติดเชื้อ -การเปลี่ยนแปลงของสีผิว	- แผลเป็นนูน - การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. รูปแบบการวิจัย (Research design)
2. การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
3. วิธีการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling and randomization technique)
4. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
5. ขั้นตอนการวิจัย
6. การเก็บรวบรวมข้อมูล
7. การประเมินผล
8. การวิเคราะห์ข้อมูล
9. การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน
10. งบประมาณที่ใช้ในงานวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาวิจัยในมนุษย์ (in vivo) เปรียบเทียบ แบบไปข้างหน้า ไม่ปกปิดทั้งสองฝ่าย และมีกลุ่มควบคุมร่วมด้วย (prospective, un-blinded, controlled study) โดยศึกษาวิจัยในอาสาสมัครคนเดียวกัน (intra-individual comparison study)

2. การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (Population and sample)

ประชากรเป้าหมาย (Targeted population)

อาสาสมัครสุขภาพดี เพศหญิงหรือชาย อายุ 18-40 ปี จำนวน 31 คน ที่มาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประชากรตัวอย่าง (Sampling population)

อาสาสมัครสุขภาพดี เพศหญิงหรือชาย โดยมีอายุระหว่าง 18-40 ปี และสามารถมาตรวจติดตามผลการรักษาตามนัดได้ อาสาสมัครต้องไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง, ไม่มีอาการปวดเรื้อรัง, ไม่มีผื่นบริเวณที่จะทดสอบ งานวิจัยนี้วางแผนทำการศึกษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

จากข้อมูลการศึกษาของแพทย์หญิงรศญาและคณะ⁽¹⁾ โดยทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ การเปรียบเทียบผลของลิโดเคนไฮดรอกไซด์โพเรซีกับเอมลาต่ออัตราชนิดความเจ็บปวดในการผ่าตัดเซบอเรอิกเคอราโตซิสด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์สามารถนำผลการศึกษามาคำนวณค่าทางสถิติ เพื่อหาขนาดตัวอย่างในการศึกษาวิจัยได้โดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาทดลองวัดผลการเปลี่ยนแปลงของค่าความเจ็บปวดแบบ Visual analog scale, VAS ซึ่งเป็นข้อมูลชนิด continuous data และทำการศึกษาวิจัยแบบ 2 กลุ่มเปรียบเทียบที่กระทำในผู้ป่วยคนเดียวกัน เป็นอิสระต่อกัน (two independent samples) จึงใช้สูตรคำนวณดังนี้⁽²⁾

$$n = \frac{2\sigma^2 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{D^2}$$

- ตั้งสมมติฐานเป็นแบบ two-tailed

α = type 1 error = 0.05 (5%)

ค่า $Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$ (จากตาราง Z)

β = type 2 error = 0.10 (Power = 90%)

$Z_\beta = 1.28$ (จากตาราง Z)

ค่า D = ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่มศึกษา

= different mean between 2 groups

= 3.25 mm (จากงานวิจัยของแพทย์หญิงรศญาและคณะ)

ค่า σ_p^2 = pooled variance = 12.79 (จากงานวิจัยของแพทย์หญิงรศญาและคณะ)

เมื่อแทนค่าลงไปตามสูตร

$$N = 2 \times [(1.96 + 1.28)^2] \times 12.79 / (3.25)^2$$

$$= 2 \times (3.24)^2 \times 12.79 / (10.56)$$

$$= 25.44 \text{ คน}$$

จากค่า N ที่คำนวณได้ คือใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 26 คน

กำหนดให้ Dropout rate เท่ากับ 15%

$$N = 26 / (1 - 0.15) \quad \text{คน}$$

$$= 30.59 \quad \text{คน}$$

ดังนั้นจึงเพิ่มจำนวนตัวอย่างเป็น 31 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อาสาสมัครสุขภาพดี
2. เพศหญิงหรือชาย อายุ 18-40 ปี
3. มีชนิดของผิวหนัง (skin type) III-IV ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสาร

ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent form)

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ปรับสภาพผิวหนังชนิดมีแผล (Ablative), ชนิดมีแผลน้อย (Semiablative) ลอกผิวด้วยสารเคมีแบบลึกบริเวณหลังในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนการรักษา
2. ได้รับยาสเตียรอยด์ ทั้งแบบรับประทานหรือทาเฉพาะที่ภายใน 1 เดือนก่อนการรักษา
3. กำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) เช่น Cyclosporin, Methotrexate
4. มีประวัติหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ฉายแสง
5. ได้รับอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอชนิดรับประทานภายใน 6 เดือนก่อนการรักษา หรือ ได้รับอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอแบบทาเฉพาะที่ภายใน 1 เดือนก่อนการศึกษา
6. ผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังบางชนิดแก่ มะเร็งผิวหนัง, หูด, solar keratosis, โรคต่างขา หรือ มีผิวหนังอักเสบ แผล บริเวณที่ทำการทดสอบ
7. มีการติดเชื้อที่ผิวหนัง เช่น Herpes infection, impetigo บริเวณที่ทำการทดสอบ
8. มีผิวหนังอักเสบรุนแรงบริเวณหลังที่ผู้วิจัยเห็นว่าไม่เหมาะต่อการทำเลเซอร์
9. มีประวัติแพ้แสงหรือเป็นโรคผื่นแพ้แสง ได้แก่โรคผื่นรูปัส (Systemic lupus erythematosus), xeroderma pigmentosum เป็นต้น
10. มีประวัติรอยแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์
11. มีรอยสักบริเวณที่ต้องการทำเลเซอร์
12. มีประวัติแพ้ยาชาเฉพาะที่มาก่อน
13. ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ (cardiac pacemaker) หรืออุปกรณ์อื่นๆ ที่จะถูกรบกวนจากกระแสไฟฟ้าได้ง่ายได้ เช่น cemented prosthesis, internal fixator

14. ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบปลายประสาทซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินโครงการวิจัยได้ เช่น โรคปลายประสาทอักเสบ ชนิด peripheral neuropathy, โรคเบาหวานที่มีอาการชา (diabetic neuropathy), mononeuritis multiplex และ ปลายประสาทอักเสบจากการขาดวิตามินบี 12 เป็นต้น

15. มีอาการปวดเรื้อรัง เช่น กล้ามเนื้ออักเสบเรื้อรัง

16. กำลังได้รับยาเกินจำเป็น เช่น paracetamol, non steroidal anti-inflammatory drugs

17. ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร

18. ไม่สามารถปฏิบัติตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ตลอดงานวิจัย

19. ผู้ป่วยไม่สามารถอ่าน ทำความเข้าใจ และลงลายมือในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

เกณฑ์ในการคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการรักษาในโครงการวิจัยที่ผู้วิจัยประเมินแล้วว่าไม่สมควรที่จะอยู่ในโครงการต่อไปโดยพิจารณาจากความปลอดภัยเป็นสำคัญ

2. ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดหรือเกณฑ์ของงานวิจัย

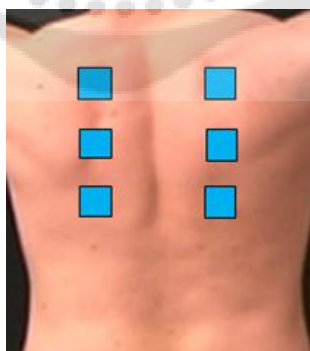
3. ผู้ป่วยสมัครใจออกจากโครงการวิจัย

4. เกิดภาวะตั้งครภ์ระหว่างเข้าร่วมโครงการ

3. วิธีการสุ่มตำแหน่งที่จะทำการทดลองวิจัยในแต่ละวิธี

อาสาสมัครทั้งหมด 31 คน จะถูกแบ่งหลังส่วนบนออกเป็น 6 ตำแหน่ง ดังภาพประกอบ 11 และทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบในอาสาสมัครคนเดียวกัน (intra-individual study)

บนสุดด้านซ้าย



ภาพประกอบ 11 แสดงตำแหน่งที่ทายาชาทั้ง 6 วิธี

โดยให้อาสาสมัครจับสลากสุ่มเลือกกว่าตำแหน่งหลังส่วนบนสุดด้านซ้ายจะได้รับการทายาชาวิธีใด ผู้วิจัยทำสลาก 6 ใบ โดยเขียนเลข 1-6 ใส่ในภาชนะเดียวกัน ให้อาสาสมัครจับสลากคนละ 1 ใบ ทีละคน โดยไม่ใส่สลากกลับเข้าภาชนะ เมื่อจับสลากจนครบ 6 คน จึงใส่สลากทั้ง 6 ใบนั้น กลับลงในภาชนะ เพื่อให้อาสาสมัครคนต่อไปจับ ทำเช่นนี้ไปเรื่อยๆจนครบ 31 คน หมายเลขที่จับได้คือวิธีการทายาชาในตำแหน่งหลังบนสุดด้านซ้าย และอีก 5 วิธีที่เหลือให้เรียงลำดับตามตำแหน่งทวนเข็มนาฬิกา การสุ่มตำแหน่งทายาชาวิธีนี้ เหตุผลเพื่อให้ทุกตำแหน่งมีโอกาสเท่ากันที่จะได้รับการทายาชาแต่ละวิธี

4. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. ยาชาเฉพาะที่ Eutectic mixture of local anesthetics (5%EMLA® , AstraZeneca, Sweden)
2. เครื่องเลเซอร์ non ablative 1550 nm fractional erbium fiber laser, Fine Scan® Pulse Pro (TNC Spectronics Co.,Ltd Bangkok Thailand) โดยตั้งค่าพลังงานที่จะใช้ในการเลเซอร์ให้เท่ากันทุกตำแหน่ง คือ Fluence 15 mJ/cm² , Mode shot , Hand piece 7 cm² , Density 214 MTZ/cm² จำนวน 1 รอบ
3. เครื่อง Phonophoresis (Computerized ultrasonic beauty charm®) โดยใช้ความถี่ 1200 กิโลเฮิร์ตซ์ ความเข้ม 2.5 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร
4. เครื่อง Iontophoresis (Lifetech®) โดยใช้กระแสไฟฟ้า 1 มิลลิแอมแปร์
5. เครื่อง electroporation (Derma Mag®) โดยใช้ความต่างศักย์ 9 โวลท์
6. สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง physiogel® ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อตลับ
7. ครีมสเตียรอยด์สำหรับทาผื่น 0.1%Triamcinolone acetonide® cream (0.1%TA cream)ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อตลับ พิจารณาให้เฉพาะรายที่เกิดผื่นแพ้ หรือบวมแดงมากหลังทำเลเซอร์
8. กล้องดิจิตอลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) Canon รุ่น EOS D 450
9. อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (Urine pregnancy test)
10. เสื้อยืดสีขาวมีซิปปข้างหลัง ขนาด M, L
11. ผ้าสีเขียวเจาะรู 6 ตำแหน่ง ขนาด 40X60 เซนติเมตร

5. ขั้นตอนการวิจัย

1. แพทย์ชี้แจงวัตถุประสงค์ อธิบายวิธีการวิจัยให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบอย่างละเอียด

2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในใบยินยอมรับการรักษา (Inform consent form)

3. วันคัดกรอง (Screening Visit, วันที่ -14 ถึงวันที่ 1)

3.1 ทำการคัดอาสาสมัครเพื่อรับเข้าหรือออกจากงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้ามามีการศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับ อาสาสมัครแต่ละคนจะมีหมายเลขการคัดกรอง (specific screening number)

3.2 ชักประวัติทั่วไป บันทึกอายุ เพศ ประวัติการใช้ยาต้านมะเร็ง การใช้ยาเฉพาะที่, ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตและปัจจุบัน, ประวัติการแพ้ยา, โรคประจำตัว

3.3 ตรวจร่างกายประเมินสภาพผิวที่หลัง ลักษณะชนิดของผิวหนัง (skin type) ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานเริ่มต้น (baseline information) ของอาสาสมัครแต่ละคน ตามลำดับเลขที่ตามหมายเลขการคัดกรอง (specific screening number)

3.4 อาสาสมัครเพศหญิงผู้วิจัยต้องทำการชักประวัติเรื่องการตั้งครรภ์และการให้นมบุตรทุกราย และตรวจการตั้งครรภ์โดยใช้อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) ทุกครั้ง

3.5 การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไม่เกิน 14 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

4. วันเริ่มวิจัย (Enrolment visit, วันที่ 1)

4.1 อาสาสมัครจะได้รับอุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ เพื่อตรวจการตั้งครรภ์ ทั้งนี้จะยกเว้นอาสาสมัครอยู่ในสภาวะที่หมดประจำเดือน หรือ ได้รับการผ่าตัดมดลูกแล้ว พร้อมนำเสื้อยืดสีขาวมีชิปข้างหลังที่ผู้วิจัยเตรียมให้ ไปเปลี่ยนในห้องน้ำ

4.2 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญตรวจร่างกายประเมินสภาพผิวที่หลังของอาสาสมัครภายในห้องวิจัย ซึ่งมีผู้ช่วยวิจัยอยู่ด้วย 1 คน ห้องวิจัยปิดหน้าต่าง ประตูมิดชิด ไม่สามารถมองเห็นจากภายนอก

4.3 อาสาสมัครจับสลากสุ่มเลือกว่าตำแหน่งหลังส่วนบนสุดด้านซ้ายจะได้รับการทายาชาวิธีใด และอีก 5 วิธีที่เหลือให้เรียงลำดับตามตำแหน่งทวนเข็มนาฬิกา

4.4 กำหนดตำแหน่งที่จะทายาชา โดยให้อาสาสมัครนอนคว่ำบนเตียง ผู้วิจัยนำผ้าสีเขียวขนาด 40 X 60 เซนติเมตร ที่ได้ตัดเป็นช่องไว้แล้ว 6 ตำแหน่ง วางคลุมที่หลังอาสาสมัครก่อนปลดชิปลง (ขออนุญาตอาสาสมัครก่อนทุกครั้ง) ปลดชิปลงถึงแค่บริเวณที่จะทำการทดลองเท่านั้น และจัดผ้า

เขียวให้แนบกับผิวที่หลัง ใช้ปากกากำหนดตามตำแหน่งที่จะทายาทั้ง 6 วิธี อาสาสมัครจะถูกแบ่งบริเวณหลังส่วนบนเป็น 6 ตำแหน่ง ดังภาพประกอบที่ 11 แต่ละตำแหน่งมีพื้นที่ 7 ตารางเซนติเมตร ห่างกัน 5 เซนติเมตรเท่าๆกัน บริเวณหลังส่วนอื่นนอกเหนือจากนี้ จะถูกปิดด้วยผ้าเขียว

4.5 ผู้วิจัยเช็คทำความสะอาดที่ละตำแหน่งที่จะทำการทดลองด้วย isopropyl alcohol จากนั้นผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 เริ่มทายาตามตำแหน่งที่กำหนด ทำทีละวิธี ตามลำดับดังนี้ (ผู้วิจัยคอยจับเวลาให้)

วิธีที่ 1 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม ร่วมกับปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที

วิธีที่ 2 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ phonophoresis เป็นระยะเวลานาน 10 นาที โดยใช้ โดยใช้ความถี่ 1200 กิโลเฮิรตซ์ ความเข้ม 2.5 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร

วิธีที่ 3 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ iontophoresis เป็นระยะเวลานาน 10 นาที โดยใช้ กระแสไฟฟ้า 1 มิลลิแอมแปร์

วิธีที่ 4 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation เป็นระยะเวลานาน 2 นาที โดยใช้ ความต่างศักย์ 9 โวลท์

วิธีที่ 5 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation เป็นระยะเวลานาน 5 นาที โดยใช้ ความต่างศักย์ 9 โวลท์

วิธีที่ 6 ทายาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation เป็นระยะเวลานาน 10 นาที โดยใช้ ความต่างศักย์ 9 โวลท์

ขณะที่ผู้ช่วยวิจัยทายาแต่ละวิธี ผู้วิจัยจะคอยระวัง ใช้ผ้าปิดหลังส่วนอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องไว้ตลอด เปิดแค่ 1 ตำแหน่งที่กำลังใช้เครื่องมือสัมผัสที่หลังอาสาสมัครเท่านั้น

4.6 เมื่อครบกำหนดเวลาของแต่ละวิธี เช็ดยาชาออกด้วยสำลี ประเมินและบันทึกผลข้างเคียงของวิธีการทายาของในตาราง 3 โดยแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 2 ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการทดลอง (ทำให้เสร็จภายใน 5 นาที) หากตำแหน่งใดเกิดผลข้างเคียงรุนแรงหรืออยู่ในระดับ 3 แพทย์จะพิจารณาไม่ทำเลเซอร์

การประเมินผลข้างเคียงหลังเช็ดยาชาออกทันที จะให้คะแนนความรุนแรงเป็นระดับ 0-3 ดังนี้

Grade 0 – none

Grade 1 – mild

Grade 2 – moderate

Grade 3 – severe

ตาราง 3 แบบประเมินผลข้างเคียงของการทายาวิธีต่างๆ หลังเช็ดยาชาออกทันที

อาการ	ความรุนแรง
ช้ำ	
แดง	
ผิวย่น	
ตุ่มแดง	
รู้สึกแสบๆ	
แสบ	
คัน	

4.7 ผู้วิจัยทำการเลเซอร์บริเวณที่ครบกำหนดระยะเวลาทายาแล้ว เพื่อทดสอบความเจ็บปวด ด้วย non ablative fractional 1550 nm. erbium fiber laser โดยตั้งค่าพลังงานที่จะใช้ในการเลเซอร์ให้เท่ากันทุกตำแหน่ง คือ พลังงานเท่ากับ 15 mJ/cm^2 , Mode shot , Hand piece 7 cm^2 , Density 214 MTZ/cm² จำนวน 1 รอบ

4.8 หลังทำเลเซอร์ทันที ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินระดับความเจ็บปวดบนเอกสาร 100 มิลลิเมตร visual analog scale (VAS) โดยใช้ปากกาขีดลงบนเส้นตรงที่ยาว 100 มิลลิเมตร โดยทางด้านซ้ายสุด (ที่ระดับ 0 มิลลิเมตร) หมายถึงไม่เจ็บเลย ส่วนทางด้านขวาสุด (ที่ระดับ 100 มิลลิเมตร) หมายถึงเจ็บจนทนไม่ได้ ดังภาพประกอบ 12

ไม่เจ็บเลย

เจ็บจนทนไม่ได้

ภาพประกอบ 12 แสดงกรณีวัดความเจ็บปวด 100 มิลลิเมตร Visual analog scale

4.9 เมื่อทายาและทดสอบความเจ็บปวดด้วยเลเซอร์ครบทั้ง 6 วิธีแล้ว ให้อาสาสมัครเลือกวิธีการทายาที่พึงพอใจมากที่สุด 1 วิธี ลงบันทึกไว้

4.10 ผู้วิจัยถ่ายภาพผิวหนังที่หลังบริเวณที่ทำการทดสอบของอาสาสมัคร ด้วยกล้องดิจิทัล ความคมชัดสูง (High resolution digital camera) Canon รุ่น EOS D 450 เป็นภาพหลังด้านตรง 1 ภาพ เห็นเฉพาะตำแหน่งที่ทำการทดสอบทั้ง 6 ตำแหน่ง (ไม่เห็นหน้า และใช้ผ้าปิดคลุมส่วนที่ไม่เกี่ยวข้อง) เพื่อประเมินผลข้างเคียงหลังทำเลเซอร์ ร่วมกับดูอาการทางคลินิกโดยแพทย์ผู้วิจัย บันทึกในตาราง 4 มีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการทดลอง และลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร

แบบประเมินผลข้างเคียงหลังทำเลเซอร์ ทันที (โดยแพทย์ผู้วิจัย) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

ตาราง 4 แบบประเมินผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร

อาการ	ความรุนแรง
แดง	
ตุ่มน้ำ	
บวม	
ผิวแห้ง	

4.11 หลังจากนั้นอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับ สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง physiogel® เป็นจำนวน 10 กรัม โดยทาบริเวณที่ทำเลเซอร์ เวลาเช้าและเย็น, ครีมทาผื่น 0.1%Triamsinolone acetonide cream ให้เฉพาะรายที่มีอาการผื่นแพ้รุนแรง ทาผื่นเช้าและเย็น เป็นเวลา 7 วัน

4.12 ระหว่างการศึกษาวิจัย ให้อาสาสมัครงดการใช้ผลิตภัณฑ์อื่นบริเวณที่ได้รับการทำเลเซอร์ เช่น ยาทารักษาสิว ยาทาลดรอยดำ หรือการรักษาผิวที่หลังใดๆ ที่มีผลต่องานวิจัยทุกชนิด เช่น การลอกผิว เลเซอร์ทุกชนิด และสามารถทายาหรือครีมทาเฉพาะที่ที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้เท่านั้น

4.13 ตลอดการทดลองจะทำในห้องวิจัยเพียงห้องเดียว ไม่มีการย้ายห้อง และทำการทดลองกับอาสาสมัครทีละคนให้เสร็จเป็นรายๆไป

4.14 อาสาสมัครออกจากห้องวิจัย เข้าห้องน้ำเปลี่ยนชุดคืนผู้วิจัย ผู้วิจัยระบุหมายเลขประจำตัวที่เสื้อของอาสาสมัครแต่ละคน เพื่อให้ผู้ป่วยอีกครั้งในวันนัดติดตาม

4.15 ผู้วิจัยให้คำแนะนำอาสาสมัครถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น และวิธีแก้ไข ดังนี้

- อาจมีอาการข้างเคียงได้ โดยพบอาการผื่นแดง บวม แสบ คัน บริเวณที่ทำเลเซอร์ หรือทาครีม ให้กลับมาพบแพทย์ แพทย์จะให้ผู้ป่วยทายาแก้แพ้ชนิดมีสเตียรอยด์จนอาการดีขึ้น

- ผู้ป่วยอาจมีอาการไม่สบายผิว รู้สึกเจ็บเล็กน้อย หรือ แสบ หลังยาชาหมดฤทธิ์แล้ว ส่วนใหญ่อาการไม่มาก มักหายไปภายใน 24 ชั่วโมง และไม่จำเป็นต้องรักษาหรือรับประทานยาใดๆ

- ผิวหนังบริเวณที่ทำเลเซอร์มีอาการแดง มักเป็นชั่วคราวและมักจะหายไปภายใน 2-3 วัน

- อาการบวมบริเวณที่ทำเลเซอร์ หากมีอาการสามารถใช้ความเย็นประคบ ซึ่งมักจะทุเลาลง ภายใน 24 ชั่วโมง

- อาจมีอาการผิวแห้ง แดง แสบหรือมีอาการคัน โดยถ้ามีอาการน้อย อาการอาจหายเอง แนะนำ หลีกเลี่ยงการอาบน้ำอุ่น สารระคายผิว การแกะเกา กรณีที่ทําจนเกิดอาการมาก แนะนำให้ท่านมาพบแพทย์ก่อนวันนัดเพื่อประเมินอาการ แพทย์ผู้วิจัยอาจพิจารณาให้ทายาแก้แพ้ชนิดมี สเตียรอยด์จนอาการดีขึ้น

- อาจมีรอยดำได้ โดยรอยดำส่วนใหญ่เกิดขึ้นน้อย มักหายเอง แนะนำให้ผู้ป่วย หลีกเลี่ยงแสงแดด และใช้ยาทากันแดด งดการว่ายน้ำ หากไม่ดีขึ้น แพทย์พิจารณาให้ยาทาลดรอยดำตามความเหมาะสม

- ท่านอาจเกิดผลข้างเคียงต่อเลเซอร์อื่นๆ อีกได้ เช่น การกลับเป็นซ้ำของโรคเดิม การติดเชื้อแบคทีเรีย การเกิดสิว การเกิดรอยคล้ำหรือด่างขาวชั่วคราว ผิวแดงหลังทำเลเซอร์เป็นระยะเวลานาน หรือการเกิดแผลเป็นได้ แต่พบได้น้อยมาก

4.16 หากมีผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาใดๆ ให้อาสาสมัครรีบติดต่อกับแพทย์ผู้วิจัย หรือมาที่ศูนย์วิจัยก่อนวันนัด เพื่อการรักษาตามมาตรฐานที่เหมาะสม

4.17 หากอาสาสมัครมีข้อข้องใจที่จะสอบถามเกี่ยวข้องกับการวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยดังกล่าว อาสาสมัครสามารถติดต่อแพทย์ผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง

4.18 นัดหมายอาสาสมัครให้มาติดตามในวันที่ 7 เพื่อติดตามอาการข้างเคียง หลังการทำเลเซอร์

5. วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit, วันที่ 7)

5.1 นัดหมายเพื่อติดตามอาการข้างเคียงหลังทำเลเซอร์ที่ 1 สัปดาห์

5.2 อาสาสมัครเข้าห้องน้ำเปลี่ยนชุดเป็นเสื้อยืดขาวมีชิปหลังที่ผู้วิจัยเตรียมให้ จากนั้นเข้าห้องวิจัย ซึ่งมีผู้ช่วยวิจัยอยู่อีก 1 คน

5.3 ผู้วิจัยถ่ายภาพผิวด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูงโดยเป็นภาพหลังด้านตรง 1 ภาพ เห็นเฉพาะตำแหน่งที่ทำการทดสอบทั้ง 6 ตำแหน่ง ไม่เห็นหน้าอาสาสมัคร มีการใส่รหัสภาพ วันที่ถ่ายภาพ และลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร ไม่ระบุชื่อ-สกุล เก็บไว้เป็นความลับในคอมพิวเตอร์ส่วนตัวที่มีรหัสป้องกันบุคคลอื่นไม่สามารถเปิดได้ หลังเสร็จสิ้นงานวิจัยจะลบออกทั้งหมด

5.4 ภาพถ่ายที่ได้จะนำไปเพื่อประเมินผลข้างเคียงหลังทำเลเซอร์ที่ 1 สัปดาห์ ร่วมกับดูอาการทางคลินิก โดยแพทย์ผู้วิจัย และบันทึกผลในตาราง 5

แบบประเมินผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ (โดยแพทย์ผู้วิจัย) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

ตาราง 5 แบบประเมินผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ในวันนัดติดตามที่ 1 สัปดาห์

[illegible]

5.5 อาสาสมัครที่ผิวหนังเป็นปกติแล้วจะถือว่าสิ้นสุดการวิจัย แต่หากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยอย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ทำการทดลอง แพทย์จะพิจารณาให้การรักษาตามมาตรฐานที่เหมาะสม และนัดติดตามต่อไปอีกอย่างใกล้ชิดเป็นรายๆไป จนหายสนิท

5.6 อาสาสมัครจะได้รับค่าตอบแทนในการเข้าร่วมการวิจัยเป็นจำนวน 1,000 บาท โดยแบ่งจ่าย 2 ครั้ง ครั้งละ 500 บาท คือในวันเริ่มวิจัย (Enrolment visit, วันที่ 1) และ วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit, วันที่ 7)

6. วันทำการทดลองวิจัยเพิ่มเติม (Enrolment visit step 2, วันที่ 1)

จากผลการทดลองที่ได้ ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจทำการทดลองวิจัยเพิ่มเติมในวิธีการทายาชาด้วย electroporation ที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที (วิธีที่ 7,8) ผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกอาสาสมัครชุดเดิม โดยการจับสลากมาจำนวน 6 คน จากอาสาสมัครทั้งหมด 31 คน มาทำการศึกษาวิธีการทำให้ผิวหนังชาเพิ่มเติมอีก 2 วิธี ดังกล่าว โดยมีขั้นตอนการวิจัยเพิ่มเติมดังนี้

6.1 แพทย์ให้คำอธิบายวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา รวมถึงความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นเมื่อเข้าร่วมการวิจัยให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบโดยละเอียด

6.2 ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามในใบยินยอมการรักษา

6.3 อาสาสมัครเปลี่ยนเสื้อที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ในห้องที่ปิดมิดชิด และนอนคว่ำบนเตียง ผู้วิจัยใช้ปากกา กำหนดตามตำแหน่งที่จะทายาชาทั้ง 2 วิธี อาสาสมัครจะถูกแบ่งบริเวณหลังส่วนบนเป็น 2 ตำแหน่ง ดังภาพประกอบ 13 แต่ละตำแหน่งมีพื้นที่ 7 ตารางเซนติเมตร



ภาพประกอบ 13 แสดงตำแหน่งที่ทายาชาวิธีที่ 7 และ 8

6.4 เช็ดทำความสะอาดที่ละตำแหน่งที่จะทำการทดลองด้วย isopropyl alcohol จากนั้นผู้วิจัยเริ่มทายาชาตามตำแหน่งที่กำหนด ทำทีละวิธี ตามลำดับดังนี้

วิธีที่ 7 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation เป็นระยะเวลา นาน 20 นาที โดยใช้ ความต่างศักย์ 9 โวลท์

วิธีที่ 8 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation เป็นระยะเวลา นาน 30 นาที โดยใช้ ความต่างศักย์ 9 โวลท์

6.5 เมื่อครบกำหนดเวลาของการทายาชาแต่ละวิธี

- เช็ดยาชาออกด้วยสำลี ประเมินและบันทึกผลข้างเคียงโดยแพทย์ (ตารางที่ 3)
- ทำแฟรกชันแนลเลเซอร์ (non ablative fractional 1550 nm. erbium fiber laser) 1 รอบ โดยตั้งค่าพลังงานที่จะใช้ในการเลเซอร์ให้เท่ากันทุกตำแหน่ง คือ Fluence 15 mJ/cm² , Mode Shot, hand piece 7 cm², Density 214 MTZ/cm² ซึ่งจะใช้เวลา 5 วินาทีต่อการยิงเลเซอร์ 1 รอบ
- หลังทำเลเซอร์ทันที ให้อาสาสมัครประเมินระดับความเจ็บปวดโดยใช้ปากกาขีด บนเอกซาร 100 มิลลิเมตร Visual analog scale

6.6 หลังทำเลเซอร์ครบทั้ง 2 วิธี ผู้วิจัยถ่ายภาพผิวที่หลังบริเวณที่ทำการทดสอบของ อาสาสมัคร ด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) Canon รุ่น EOS D 450 เป็นภาพหลังด้านตรง 1 ภาพ เห็นเฉพาะตำแหน่งที่ทำการทดสอบทั้ง 2 ตำแหน่ง (ไม่เห็นหน้า และใช้ผ้าปิดคลุมส่วนที่ไม่เกี่ยวข้อง) เพื่อประเมินผลข้างเคียงหลังทำเลเซอร์ ร่วมกับดูอาการทาง คลินิกโดยแพทย์ผู้วิจัย บันทึกในตารางที่ 4 มีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการทดลอง และลำดับเลขที่ของ อาสาสมัคร

6.7 อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้ดูแลแผลหลังการเลเซอร์ด้วยสารให้ความชุ่มชื้นผิวที่ ทางผู้วิจัยเตรียมไว้ให้ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และวิธีแก้ไข

7. วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit step 2, วันที่ 7)

7.1 นัดหมายเพื่อประเมินผลข้างเคียงที่ 1 สัปดาห์ หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร โดยถ่ายภาพร่วมกับดูอาการทางคลินิก โดยแพทย์ผู้วิจัย และ บันทึกผลในตาราง 5

7.2 สำหรับอาสาสมัครที่นัดมาทดลองเพิ่มเติม จะได้รับค่าตอบแทนในการเข้าร่วมการวิจัย เพิ่มอีก 1000 บาท โดยแบ่งจ่าย 2 ครั้ง ครั้งละ 500 บาท คือ วันทำการทดลองวิจัยเพิ่มเติม (Enrolment visit step 2, วันที่ 1) และวันนัดติดตาม (Follow-up visit step 2, วันที่ 7)

6. การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกรวบรวมในรูปแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (Case record form, CRF) บันทึกเกี่ยวกับวันเดือนปีที่เกิดข้อมูล, เพศ, อายุ, ประวัติโรคประจำตัว, ประวัติแพ้ยา, ระดับสีผิว, ผลตรวจการตั้งครรภ์, ระดับความเจ็บปวดจาก 100 มิลลิเมตร visual analog scale, ความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อยาชา, ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น รวมถึงพลังงานที่ใช้สำหรับยาชาและพลังงานที่ใช้เลเซอร์

นอกจากนี้ข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกบันทึกลงในโปรแกรม SPSS Statistics version 17 (โปรแกรมทางสถิติเพื่อใช้ในการวิจัย) โดยผู้วิจัยเพื่อที่จะนำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป

7. การประเมินผล

การประเมินผลของงานวิจัย (study endpoint) จะประเมินโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนังและการประเมินโดยอาสาสมัครดังนี้

7.1 ประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ได้แก่ ผลข้างเคียงจากการทายาชา, ผลข้างเคียงจากเลเซอร์

7.2 ประเมินโดยผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ประเมินระดับความเจ็บปวดบนเอกสาร 100-mm VAS, ระดับความพึงพอใจในการรักษา

8. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

8.1 โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for window version 17

8.2 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristic)

- ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (Percentage)
- ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) การกระจายปกติ (Normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean, $\bar{X}$) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ถ้าการกระจายไม่ปกติ (Not normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (Median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range)

8.3 การทดสอบสมมติฐาน

- ใช้ repeated measures ANOVA ในการพิสูจน์ค่าความต่างของระดับความเจ็บปวดจาก 100-มิลลิเมตร Visual analog scale
- ความพึงพอใจของอาสาสมัคร โดยให้เลือกรีวิวที่พึงพอใจมากที่สุด 1 วิธี รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (Percentage)

- ใช้สถิติ Pearson's chi square test กรณีเป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม
- 8.4 กำหนดค่า $p \text{ value} < 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant)
- 8.4 นำเสนอข้อมูลเป็นตาราง, แผนภูมิ และกราฟ

9. การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน

ตาราง 6 ตารางปฏิบัติงาน

[illegible]

10. งบประมาณที่ใช้ในงานวิจัย

ตาราง 7 งบประมาณที่ใช้ในงานวิจัย

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
1.ค่าตอบแทน	
1.1 ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย	
1.2 ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	1,000
1.3 ค่าตอบแทนผู้ป่วย (ค่าตอบแทนเป็นเงิน 1000 บาทต่อคน)	31,000
2.ค่าใช้สอย	
2.1 ค่าจ้างเหมาวิเคราะห์ข้อมูล	
3. หมวดค่าวัสดุและอุปกรณ์	
3.1 ค่าทำเลเซอร์ (1,000 บาทต่อคน ทั้งหมด 31 คน)	31,000
3.2 ค่าไฟโนไฟเรซิส (200 บาทต่อคน ทั้งหมด 31 คน)	6,200
3.3 ค่าไฮออนโตไฟเรซิส (200 บาทต่อคน ทั้งหมด 31 คน)	6,200
3.4 ค่าสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง (Physiogel® cream)	500
3.5 ค่าครีมสเตียรอยด์ (0.1%TA cream)	160
3.6 ค่ายาชาเฉพาะที่ (EMLA® 600 บาทต่อหลอด ทั้งหมด 5 หลอด)	3,000
3.7 ค่าอุปกรณ์ตรวจสอบการตั้งครรภ์ (20 บาทต่ออัน ทั้งหมด 15 อัน)	300
4.ค่าใช้จ่ายอื่นๆ	
4.1 ค่าตีพิมพ์ในวารสาร และ การนำเสนอผลงานวิจัย	-
4.2 ค่าการจัดทำเอกสารรายงาน ค่าถ่ายเอกสาร	640
รวมงบประมาณทั้งสิ้น	80,000

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนโฟเรซิส, ไฮออนโตโฟเรซิส และ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกในการลดความเจ็บปวด หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 7 ธันวาคม 2557 จนถึงวันที่ 25 ธันวาคม 2558 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. เพื่อศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 2, 5, 10 นาที กับ การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

2. เพื่อศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรชัน เป็นระยะเวลานาน 20, 30 นาที กับ การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, วิธีโฟโนโฟเรซิส และ วิธีไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที เท่ากัน ในการลดความเจ็บปวดหลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

4. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครระหว่างวิธีต่างๆ กัน หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

5. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างการนำส่งยาเฉพาะที่ ด้วยวิธีต่างๆ กัน หลังจากทดสอบความเจ็บปวดด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

ซึ่ง ผลการวิเคราะห์ข้อมูล แบ่งเป็น 3 ตอน ได้แก่

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูลระดับความเจ็บปวดในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบระหว่างวิธีการทายาต่างๆ

ตอนที่ 3 ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจ และผลข้างเคียงโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม วิธีการทายาชา

ตอน 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวนทั้งหมด 31 คน ระหว่างการศึกษาไม่มีอาสาสมัครที่ถอนตัวระหว่างการศึกษาก่อน แบ่งเป็นเพศหญิง 15 คน คิดเป็นร้อยละ 48.4 เพศชาย 16 คน คิดเป็นร้อยละ 51.6 อายุระหว่าง 18-36 ปี โดยอายุเฉลี่ย mean (standard deviation, SD) เท่ากับ 23.4 (5) ปี ส่วนใหญ่มีอาชีพเป็นนักเรียน และมีอาชีพนักศึกษาเป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 67.7 และมีข้อมูลพื้นฐานดังแสดงใน ตาราง 8

ตาราง 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ		
เพศหญิง	15	48.4
เพศชาย	16	51.6
อายุ (ปี)		
ค่าเฉลี่ย mean ของอายุ (ปี) ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)	23.4 ± 5	
อายุต่ำสุด-สูงสุด (ปี)	18-36	
อาชีพ		
นักเรียน	21	67.7
รับราชการ	1	3.2
พนักงานบริษัท	7	22.6
ธุรกิจส่วนตัว	2	6.5
มีประวัติโรคประจำตัว	6	19.4
มีประวัติโรคในครอบครัว	9	29.0
มีประวัติยาที่ใช้ประจำ	2	6.5
มีประวัติการแพ้ยา	3	9.7

ตาราง 8 (ต่อ)

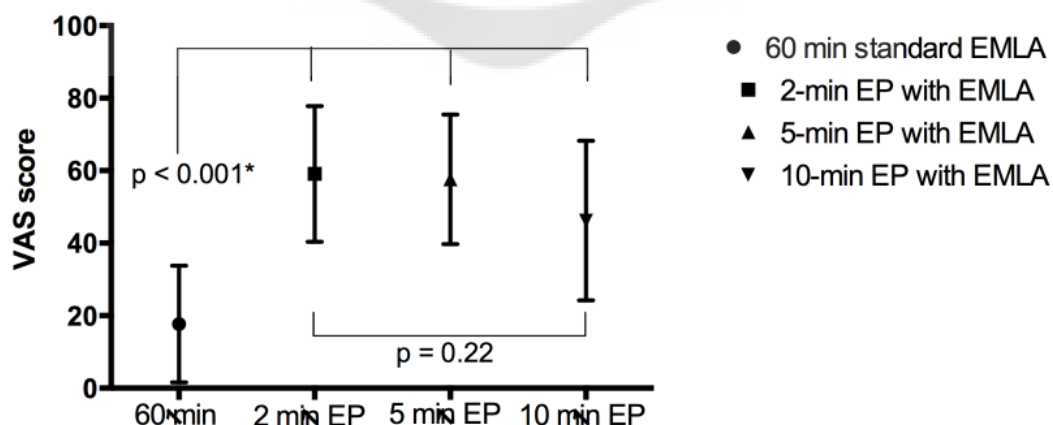
ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ชนิดของผิวหนัง		
ระดับ 3	16	51.6
ระดับ 4	15	48.4

ตอนที่ 2 ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูลระดับความเจ็บปวดในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบระหว่างวิธีการทายาชาต่างๆ

2.1 เปรียบเทียบการระงับความเจ็บปวดจากการทายาชาเฉพาะที่ ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาที กับวิธีมาตรฐาน

จากการประเมินระดับความเจ็บปวดด้วยวิธี 100 มิลลิเมตร visual analog scale โดยอาสาสมัคร หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร พบว่า คะแนนค่าเฉลี่ย mean (standard deviation ,SD) ของระดับความเจ็บปวด จากการทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที เท่ากับ 17.7 (16.1) มิลลิเมตรซึ่งมีระดับความเจ็บปวดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับการทายาชาด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาทีซึ่งมีค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวด เท่ากับ 59.1(18.7), 57.6 (17.9) และ 46.2 (22.0) มิลลิเมตร ตามลำดับ (ภาพประกอบ 14)

Pain score (VAS) in different local anesthesia methods



ภาพประกอบ 14 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ยด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาที กับวิธีมาตรฐาน

และเมื่อเปรียบเทียบเฉพาะการทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่น ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน คือ 2, 5 และ 10 นาที พบว่า ค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดมีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น จากค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดที่ระยะเวลา 2 นาที เท่ากับ 59.1 (18.7) เป็น 57.6 (17.9) มิลลิเมตร ที่ 5 นาที และลดลงเท่ากับ 46.2 (22.0) มิลลิเมตร ที่ 10 นาที อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่น เป็นระยะเวลานาน 2, 5, 10 นาที ($p=0.22$) ดังตาราง 9

ตาราง 9 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างกลุ่มอิเล็กโทรพอเรชั่น

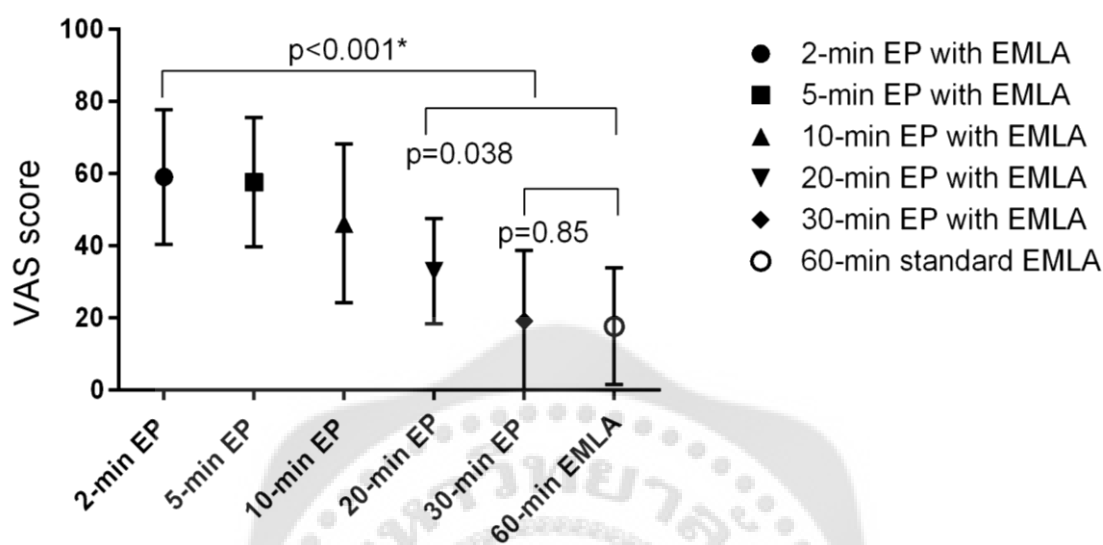
วิธีทำให้ผิวหนังชา	คะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย (SD)	ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด	p value*
อิเล็กโทรพอเรชั่น 2 นาที	59.1 (18.7)	13-95	0.22
อิเล็กโทรพอเรชั่น 5 นาที	57.6 (17.9)	18-94	
อิเล็กโทรพอเรชั่น 10 นาที	46.2 (22.0)	3-94	
EMLA 60 นาที	17.7(16.2)	0-55	<0.001

*P value ได้จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ ANOVA test

2.2 เปรียบเทียบการระบับความเจ็บปวดจากการทายาชาเฉพาะที่ ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที กับวิธีมาตรฐาน

จากการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยวิธี อิเล็กโทรพอเรชั่น ที่ระยะเวลานาน 20 และ 30 นาที ประเมินระดับความเจ็บปวดด้วยวิธี 100 มิลลิเมตร visual analog scale โดยอาสาสมัคร หลังการรักษาด้วยแฟรกชั่นแนลเลเซอร์ เส้นใยเบอร์เปียม 1,550 นาโนเมตร พบว่า คะแนนค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวด ที่ระยะเวลา 30 นาที ซึ่งมีค่าเท่ากับ 19.2 (19.6) มิลลิเมตร ระบับความเจ็บปวดได้ดีเทียบเท่า หรือไม่แตกต่างกับวิธีมาตรฐาน โดยการทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ซึ่งมีคะแนนค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดเท่ากับ 17.7 (16.1) มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.85$) แต่เมื่อเปรียบเทียบวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่น ที่ระยะเวลา 20 นาที กับวิธีมาตรฐาน พบว่า คะแนนค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวด จากการทายาชาด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่น

ที่ระยะเวลา 20 นาที เท่ากับ 33.0 (14.6) มิลลิเมตร ซึ่งมีระดับความเจ็บปวดมากกว่าหรือลดความเจ็บปวดได้น้อยกว่าวิธีมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.038$) (ภาพประกอบ 15, ตาราง 10)



ภาพประกอบ 15 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ยด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 2, 5, 10, 20 และ 30 นาที กับวิธีมาตรฐาน

ตาราง 10 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดของกลุ่มอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที

วิธีทำให้ผิวหนังชา	คะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย (SD)	ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด	p value*
อิเล็กโทรพอเรชั่น 20 นาที	33.0 (14.6)	16-50	0.038
อิเล็กโทรพอเรชั่น 30 นาที	19.2 (19.6)	3-58	0.85
EMLA 60 นาที	17.7(16.2)	0-55	

*P value ได้จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi square test

เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะการทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่น ที่ระยะเวลาต่างๆกัน คือ 2, 5, 10, 20 และ 30 นาที พบว่า ค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวด ของวิธีอิเล็กโทรพอเรชั่นที่ระยะเวลา 30 นาที มีค่าน้อยกว่าหรือลดความเจ็บปวดได้มากกว่าระยะเวลาอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (ภาพประกอบ 15)

2.3 เปรียบเทียบการระงับความเจ็บปวดจากการทายาเฉพาะที่ ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์, โฟโนโฟเรซิส และไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที กับวิธีมาตรฐาน

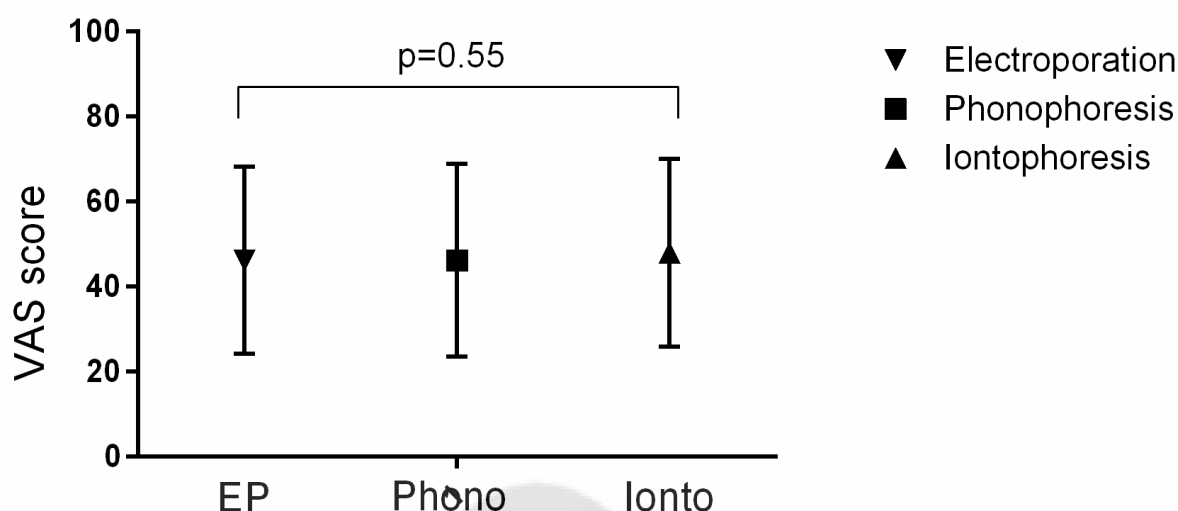
การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์, โฟโนโฟเรซิส และวิธีไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที มีค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวด เท่ากับ 46.2 (22.0) , 46.2(22.7) และ 48.0(22.1) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานโดยการทายาชา ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที พบว่า วิธีอิเล็กทรอนิกส์, โฟโนโฟเรซิส และวิธีไฮออนโตโฟเรซิส ให้ผลลดความเจ็บปวดได้น้อยกว่าวิธีมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังตาราง 11

ตาราง 11 แสดงค่าเฉลี่ย mean (SD) ของคะแนนความเจ็บปวดของวิธีอิเล็กทรอนิกส์, โฟโนโฟเรซิส และไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที

วิธีทำให้ผิวหนังชา	คะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย , SD**	ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด	p value*
อิเล็กทรอนิกส์ 10 นาที	46.2 (22.0)	3-94	0.55
โฟโนโฟเรซิส 10 นาที	46.2(22.7)	4-91	
ไฮออนโตโฟเรซิส 10 นาที	48.0 (22.1)	9-82	
EMLA 60 นาที	17.7(16.2)	0-55	<0.001

*p value ได้จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ ANOVA test โดยค่า p value น้อยกว่า 0.05 สรุปว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ, **SD หรือ standard deviation

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้เครื่องมือในการนำส่งยาต่างกันที่ระยะเวลาเท่ากัน ระหว่างการทายาเฉพาะที่ 5%ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กทรอนิกส์, โฟโนโฟเรซิสและไฮออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาที พบว่าค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 46.2 (22.0), 46.2(22.7) และ 48.0(22.1) มิลลิเมตร ตามลำดับ ($p=0.55$) ดังภาพประกอบที่ 16 (ตาราง 11)



ภาพประกอบ 16 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย เมื่อนำส่งทายาชาด้วยเครื่องมือต่าง ๆ กัน ในระยะเวลา 10 นาทีเท่ากัน

ตอนที่ 3 ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจ และผลข้างเคียงโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวิธีการทายาชา

3.1 การประเมินระดับความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร

การประเมินความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครโดยให้อาสาสมัครเลือกวิธีการทายาชาที่พึงพอใจมากที่สุดเพียง 1 วิธี เท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของอาสาสมัครที่มีความพึงพอใจต่อวิธีการระงับความเจ็บปวดพบว่า กลุ่มที่พบว่าพึงพอใจมากที่สุด ได้แก่ วิธีการทายาชาเฉพาะที่ด้วย 5% ลิโดเคน-พริโลเคนปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที โดยพบถึงร้อยละ 77.4 (24 คน) ด้วยเหตุผลว่าสามารถลดความเจ็บปวดได้ดี รองลงมา ได้แก่ วิธีอิเล็กโทรโพรเซส นาน 10 นาที พบ ร้อยละ 9.6 (3 คน) ด้วยเหตุผลว่า มีความรวดเร็วและลดความเจ็บปวดได้ดี และ ส่วนกลุ่มที่มีความพึงพอใจน้อยที่สุด ได้แก่ วิธีไฟโนเฟเรซินนาน 10 นาที และ วิธีไฮออนโตไฟเรซินนาน 10 นาที พบ ร้อยละ 6.5 (กลุ่มละ 2 คน) โดยสรุปว่า วิธีการทายาชาเฉพาะที่ด้วย 5% ลิโดเคน-พริโลเคนปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที เป็นวิธีที่มีความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร ดีที่สุดเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) โดยไม่พบว่ามีผู้ใดมีความพึงพอใจต่อวิธีอิเล็กโทรโพรเซส ที่ระยะเวลา 2 และ 5 นาที (ตาราง 12)

ตาราง 12 แสดงระดับความพึงพอใจต่อวิธีการของยาชาที่ทำให้ผิวหนังชา

วิธีทำให้ผิวหนังชา	จำนวนคนที่พึงพอใจ (ร้อยละ)	p value*
EMLA 60 นาที	24 (77.4)	< 0.001
อีเล็กโทรพอเรชั่น 10 นาที	3 (9.6)	
โฟโนโฟเรซิส 10 นาที	2 (6.5)	
ไอออนโตโฟเรซิส 10 นาที	2 (6.5)	

*p value ได้จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi square test

3.2 การประเมินผลข้างเคียงของการทายาชา

หลังจากที่มีการทายาชาเสร็จแล้ว และ ล้างออก ได้มีการประเมินผลข้างเคียงบริเวณผิวหนัง หลังจากล้างออกทันที ได้ผลการประเมินดังนี้

- รอยแดง (erythema)

การประเมินผลข้างเคียงของการทายาชาโดยแพทย์ ให้คะแนนเป็น 4 ระดับคือ 0 = ไม่แดงเลย, 1 = แดงเล็กน้อย, 2 = แดงปานกลาง และ 3 = แดงมาก

พบว่า ส่วนใหญ่มีผื่นรอยแดงหลังทายาชาโดยในกลุ่มที่ทำไอออนโตโฟเรซิส 10 นาที พบ บ่อยมากที่สุดถึงร้อยละ 77.4 และ รองลงมาในกลุ่มที่ทำอีเล็กโทรพอเรชั่น 10 นาที พบ ร้อยละ 29 และ พบในกลุ่มทายาชา 60 นาทีเพียงอย่างเดียวที่น้อยที่สุด ร้อยละ 3.2 และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) (ตาราง 13) และเมื่อพิจารณาระดับความแดงส่วนใหญ่พบเป็นรอยแดงน้อย (ระดับ 1) โดยกลุ่มที่ทำไอออนโตโฟเรซิสพบรอยแดงระดับปานกลาง (ระดับ 2) จำนวน 2 ใน 24 คน (ร้อยละ 8.3) ในขณะที่กลุ่มอื่น ไม่พบรอยแดงระดับ 2 เลย

- อาการข้างเคียงอื่นๆ

อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการรู้สึกลึบๆ กลุ่มที่ทำไอออนโตโฟเรซิส 10 นาที พบมากกว่ากลุ่มอื่น โดยพบ ร้อยละ 19.3 มากกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) รองลงมา ได้แก่ กลุ่มที่ทำอีเล็กโทรพอเรชั่น 10 นาที พบ ร้อยละ 9.7

นอกจากนี้ ยังพบอาการอื่นๆ อีก เช่น อาการผิวหนังมดิงตุ่มแดง, อาการแสบ และอาการคัน ที่เป็นระดับน้อย โดยพบในกลุ่มที่ทำไอออนโตโฟเรซิสมากกว่ากลุ่มอื่นๆ เช่นเดียวกัน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาการข้างเคียงดังกล่าวส่วนใหญ่หายได้เองโดยไม่ต้องรักษาภายในระยะเวลา 3 วัน และ ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง, ไม่หายขาด หรือเป็นแผลเป็นจากผลข้างเคียงดังกล่าว (ตาราง 13)

- **ความบวม (Edema)**

ระดับความบวมของผิวหนังได้ถูกแบ่งเป็น 4 ระดับ พบว่าส่วนใหญ่มีอาการบวมระดับ 1 หลังการทำเลเซอร์โดย ในกลุ่มที่ทายาชา 60 นาที เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ทำอิเล็กโทรพอเรชันนาน 2 นาที พบบวมมากที่สุดถึงร้อยละ 77.4 แต่เมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆแล้วพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.94$) ดังตาราง 15

ตาราง 15 แสดงความถี่และร้อยละของระดับความบวมหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร

บวม	EMLA 60 นาที	Phono 10 นาที	Ionto 10 นาที	EP 2 นาที	EP 5 นาที	EP 10 นาที	P value
ระดับ 1	24(77.4)	23 (74.2)	22 (75.9)	24 (77.4)	21 (67.7)	22 (71.0)	0.94

3.4 การประเมินผลข้างเคียงที่ 1 สัปดาห์ หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร

- **สะเก็ดแผล**

ระดับสะเก็ด ของผิวหนังได้ถูกแบ่งเป็น 4 ระดับ โดยแพทย์เป็นคนให้คะแนนพบว่า ส่วนใหญ่มีสะเก็ดระดับ 1 หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร ซึ่งหายเองภายใน 7-14 วัน และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างวิธีการทายาชาทั้งหมด 6 วิธีแล้วพบว่า การเกิดสะเก็ดหลังทำเลเซอร์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.69$) ดังตาราง 16

ตาราง 16 แสดงความถี่และร้อยละของระดับสะเก็ดที่ 1 สัปดาห์ หลังจากได้รับการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร

สะเก็ด	EMLA 60 นาที	Phono 10 นาที	Ionto 10 นาที	EP 2 นาที	EP 5 นาที	EP 10 นาที	P value
ระดับ 1	4 (12.9)	3 (9.7)	2 (8.4)	3 (9.7)	3 (9.7)	6 (19.4)	0.69

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

1. สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

ความเจ็บปวดที่เกิดจากการทำหัตถการทางผิวหนังเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อย ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับความทุกข์ทรมาน ความวิตกกังวล และแพทย์อาจไม่ได้รับความร่วมมือในการรักษา การระงับความเจ็บปวดจึงมีความจำเป็นเพื่อช่วยทำให้เกิดประสิทธิภาพและความพึงพอใจสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วย

ยาชาเฉพาะที่ชนิดทาเป็นวิธีระงับความเจ็บปวดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายก่อนทำหัตถการทางผิวหนังเนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงน้อย Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA, 5% lidocaine-prilocaine) เป็นยาชาชนิดทาที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and drug administration) ซึ่งการทายาชา EMLA ร่วมกับการปิดด้วยแผ่นพลาสติกถือเป็นวิธีมาตรฐานในการระงับความเจ็บปวดก่อนการทำหัตถการทางผิวหนัง แต่อาจมีข้อจำกัดคือ ใช้เวลาในการออกฤทธิ์นานถึง 1 ชั่วโมง ทำให้เสียเวลา อาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีเวลาจำกัด และมีการศึกษาพบว่า EMLA อาจยังให้ผลในการลดความเจ็บปวดไม่เพียงพอ

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องเพื่อหาวิธีที่จะช่วยให้ยาชาสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น และระงับความเจ็บปวดได้ดีขึ้น ซึ่งหนึ่งในวิธีการดังกล่าว คือ วิธีการนำส่งยาเข้าทางผิวหนังโดยใช้เครื่องมือช่วยในการนำส่ง (physical enhancement of transdermal drug delivery) เช่น phonophoresis , iontophoresis, electroporation ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับยาชาเฉพาะที่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวด ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง และเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาชาซึ่งอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงและความเจ็บปวดมากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับอิเล็กทรอนิกส์โทรพอเรชัน ไฟโนโฟเรซิสและไอออนโตโฟเรซิส ร่วมกับการทายาชา EMLA ในทางคลินิกยังมีค่อนข้างน้อย และยังไม่มีการศึกษาทดลองใดที่ได้ทำการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาด้วยอิเล็กทรอนิกส์โทรพอเรชันในระยะเวลาต่าง ๆ กัน และเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างเครื่องมือทั้ง 3 ชนิดที่ระยะเวลาเท่ากัน

ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์โทรพอเรชัน ที่ระยะเวลาต่างๆ เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที ในการลดความเจ็บปวด หลังการรักษาด้วยแฟรคชั่นแนลเลเซอร์ เส้นใยเบอร์เปียม 1,550 นาโนเมตร รวมทั้งเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างวิธีอิเล็กทรอนิกส์

พอร์เชน, ไฟโนไฟเรซิส และไฮออนโตไฟเรซิส ที่ระยะเวลาเท่ากัน ศึกษาความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครและผลข้างเคียงของวิธีการทายาชาต่างๆอีกด้วย โดยเป็นการศึกษาวิจัยแบบทดลองทางคลินิก ซึ่งข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์ด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาเฉพาะที่ในการรักษา และ นำมาใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่มีเวลาจำกัดได้

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาวิจัยในมนุษย์ (in vivo) เปรียบเทียบ แบบไปข้างหน้า ไม่ปกปิดทั้งสองฝ่าย และมีกลุ่มควบคุมร่วมด้วย (prospective , un-blinded, controlled study) โดยการใช้กลุ่มเปรียบเทียบ จะเปรียบเทียบภายในคนเดียว (intra-individual comparative study) ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 31 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการสุ่มเลือกตำแหน่งเพื่อทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน โดยใช้เครื่องนำส่งยาและระยะเวลาที่แตกต่างกันทั้งหมด 6 วิธี บริเวณผิวหนังหลังของอาสาสมัครแต่ละคน ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน 6 ตำแหน่ง วิธีการทำให้ผิวหนังชา ประกอบด้วย การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (กลุ่มควบคุม), การทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กโทรพอเรซิสนาน 2,5 และ 10 นาที , ไฟโนไฟเรซิสนาน 10 นาที และไฮออนโตไฟเรซิสนาน 10 นาที ทุกตำแหน่งที่ทดสอบจะได้รับการรักษาด้วย แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร โดยใช้พลังงาน 15 มิลลิจูลเท่ากัน และประเมินระดับความเจ็บปวดด้วยวิธี 100 มิลลิเมตร Visual analog scale นอกจากนี้ยังได้ประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัคร และอาการไม่พึงประสงค์ของการศึกษาอีกด้วย จากนั้นมีการสุ่มเลือกอาสาสมัครคนเดิมจำนวน 6 คน มาศึกษาต่อถึงประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรซิส ที่ระยะเวลานาน 20 และ 30 นาที โดยทำการทดลองบริเวณหลังอีก 2 ตำแหน่ง ประเมินความเจ็บปวดเช่นเดิม รวมใช้ระยะเวลาในการศึกษาทั้งสิ้น 1 เดือน

2. สรุปผลการวิจัย

2.1 การประเมินลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าโครงการมีจำนวน 31 คน เป็นเพศหญิง 15 คน (ร้อยละ 48.4) เพศชาย 16 คน (ร้อยละ 51.6) อายุเฉลี่ย เท่ากับ 23.4 ปี (ช่วงอายุน้อยสุด-มากที่สุด = 18-36 ปี)

2.2 ผลการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูลระดับความเจ็บปวดในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบระหว่างวิธีการทายาชาต่างๆ

จากการประเมินระดับความเจ็บปวดด้วยวิธี 100 มิลลิเมตร visual analog scale โดยอาสาสมัครพบว่าคะแนนเฉลี่ย mean ของระดับความเจ็บปวด จากการทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาที มีค่ามากกว่าหรือลดความเจ็บปวดได้น้อยกว่า เมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐานที่ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่เมื่อทำการศึกษาวิธีอิเล็กทรอนิกส์ต่อไปที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที พบว่า คะแนนเฉลี่ย mean ของระดับความเจ็บปวด ที่ระยะเวลา 30 นาที ไม่แตกต่างกับวิธีมาตรฐาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.85$)

เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะวิธีอิเล็กทรอนิกส์ที่ระยะเวลาต่างกัน คือ 2, 5 และ 10 นาทีพบว่า ค่าเฉลี่ย mean (SD) ของระดับความเจ็บปวดมีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.22$) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอิเล็กทรอนิกส์ที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาทีด้วย จะพบว่า อิเล็กทรอนิกส์ที่ระยะเวลา 30 นาที มีค่าเฉลี่ย mean ของระดับความเจ็บปวดน้อยกว่า หรือ สามารถลดความเจ็บปวดได้ดีกว่าที่ระยะเวลาอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้เครื่องมือในการนำส่งยาต่างกันที่ระยะเวลาเท่ากัน ระหว่างการทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กทรอนิกส์ โฟโนโฟเรซิสหรือไอออนโตโฟเรซิส เป็นระยะเวลานาน 10 นาทีเท่ากัน พบว่าค่าเฉลี่ย mean ของระดับความเจ็บปวดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.55$)

2.3 ผลการศึกษาข้อมูลความพึงพอใจ และผลข้างเคียงโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวิธีการทายา

การศึกษาเกี่ยวกับความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อวิธีการทำให้ผิวหนังชา ผู้ป่วยส่วนใหญ่พึงพอใจวิธี ทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที ร้อยละ 77.4 และแตกต่างกับวิธีอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ผลข้างเคียงที่พบบ่อย มักเกิดระหว่างทำไอออนโตโฟเรซิส ได้แก่ อาการแดง ร้อยละ 77.4 รู้สึกแปลบๆ ร้อยละ 19.3 และอาการบวมร้อยละ 12.9

สรุป การทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ที่ระยะเวลา 30 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้ดีเทียบเท่ากับวิธีมาตรฐาน 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก นาน 60 นาที หลังการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร และการทำไอออนโตโฟเรซิสนาน 10 นาที เป็นวิธีการทำให้ผิวหนังชาที่ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อย ได้แก่ อาการแดง, รู้สึกแปลบๆ และอาการบวม

3. การอภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยฉบับนี้มีลักษณะแบบ Experimental study, prospective controlled trial ชนิดไม่ปกปิด (un-blinded) ทั้งผู้วิจัยและอาสาสมัคร โดยเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรชัน, โฟโนไฟเรซิส และอิเล็กโทรพอเรชันเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน เพื่อลดระยะเวลาในการทายาชา ทำให้ยาชาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น หรือลดความเจ็บปวดได้มากขึ้น ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ในการรักษาและนำมาใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่มีเวลาจำกัดได้อีกด้วย เนื่องจากแต่ละวิธีการทายาชา มีการใช้เครื่องมือและระยะเวลาที่แตกต่างกัน และผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินความเจ็บปวดเองทำให้ไม่สามารถ blind ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นแล้ว มีลักษณะที่สอดคล้องกับการศึกษาของ รสญาและคณะ⁽¹⁾ ที่มีลักษณะแบบ experimental study, prospective controlled trial ที่เป็นชนิดไม่ปกปิด (un-blinded) ทั้งผู้วิจัยและอาสาสมัครเช่นเดียวกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อ bias ที่อาจเกิดขึ้นได้แตกต่างจากการศึกษาของ Greenbaum และคณะ⁽²⁾ ที่เป็นแบบ participants-blinded, randomized clinical trial และ Wallace MS และคณะ⁽³⁾ ที่เป็นแบบ double-blinded, randomized, crossover clinical trial ซึ่งจะมีความน่าเชื่อถือดีกว่า

งานวิจัยนี้มีกลุ่มควบคุมเป็นวิธีมาตรฐานเพื่อใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ต้องการศึกษา และทดลองภายในคนคนเดียวกัน ตำแหน่งที่ทำการทดลองส่วนเดียวกัน เช่นเดียวกับการศึกษาของ รสญาและคณะ⁽¹⁾, Raisa H และคณะ⁽⁴⁾, Greenbaum และคณะ⁽²⁾ และ Yi-Fang Lee และคณะ⁽⁵⁾ ซึ่งทำให้เกิดความเท่าเทียมในการวัดและลดอคติได้ดี แตกต่างจาก Wallace MS และคณะ⁽³⁾ และ Kim do และคณะ⁽⁶⁾ ที่ไม่ได้เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน ทำให้มีความน่าเชื่อถือน้อยกว่า

ผู้วิจัยเลือกใช้การรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร เพื่อทดสอบความเจ็บปวด ซึ่งไม่มีการศึกษาใดเคยทำมาก่อน โดยจะใช้พลังงานในการเลเซอร์เท่ากันทุกตำแหน่ง คือ 15 มิลลิจูล พลังงานระดับนี้ทำให้เลเซอร์ลงได้ลึก 675 ไมโครเมตร ถึงชั้น dermis ซึ่งเพียงพอต่อการกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด แต่ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรง เช่น รอยดำ หรือแผลเป็น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น พบว่าแตกต่างกับ การศึกษาของ รสญาและคณะ⁽¹⁾ ที่ใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ในการผ่าตัดเซบอเรอิกเคอราโตซิส ซึ่งเลเซอร์ลงลึกถึงแค่ epidermis ซึ่งอาจแยกแยะความเจ็บปวดได้น้อยกว่าการทำแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1550 นาโนเมตร อีกทั้งคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ ไม่สามารถควบคุมพลังงานให้เท่ากันทุกครั้ง ดังนั้นผลที่ได้จากการประเมินความเจ็บปวดจึงน่าเชื่อถือลดลง

การประเมินความเจ็บปวดโดยใช้วิธี 100 mm visual analog scale มีความละเอียด และเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการประเมินความเจ็บปวด เช่นเดียวกับ รสญาและคณะ⁽¹⁾ ซึ่งเป็น

continuous ถือว่ามีความละเอียด และ เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการประเมินความเจ็บปวด แต่แตกต่างกับ Raisa H และคณะ⁽⁴⁾ ที่ใช้ 1-10 ordinal Visual analog scale และ Yi-Fang Lee และคณะ⁽⁵⁾ ที่ใช้ ระดับ 0-4 ordinal visual analog scale ซึ่งมีความละเอียดในการประเมินน้อยกว่า

ในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 31 คน และทุกคนอยู่ในการศึกษาจนสิ้นสุดการศึกษา ซึ่งการที่ไม่มีการ drop out ของผู้ป่วยเลยนั้นอาจเกิดจากเป็นการทดลองที่ใช้เวลาสั้น สามารถทำการทดลองให้เสร็จสิ้นได้ภายในวันเดียว และไม่มีการติดตามในระยะยาว (follow up) นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการทำการทดลองก็พบน้อย และอยู่ในระดับต่ำทำให้ไม่มีผู้ป่วยคนใดถอนตัวระหว่างการทดลอง

ผลการศึกษา พบว่า วิธีการทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที มีค่าเฉลี่ย mean ของคะแนนความเจ็บปวดที่วัดจาก 100 mm VAS น้อยกว่า หรือลดความเจ็บปวดได้ดีกว่าวิธีการทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับอิเล็กโทรโพรเซส เป็นระยะเวลา 2, 5, 10, 20 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้ดีเทียบเท่ากับวิธีการอิเล็กโทรโพรเซสที่ระยะเวลา 30 นาที สอดคล้องกับการศึกษาของ Yi-Fang Lee และคณะ⁽⁵⁾ ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดของการนำส่งยาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน (EMLA) ด้วยวิธี phonophoresis ซึ่งใช้หลักการของคลื่นเสียงความถี่สูงศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 21 คน ทำการทดลองที่ท้องแขน พบว่าการทายาชา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดได้ดีกว่าการทายาชา EMLA ร่วมกับการทำ phonophoresis เป็นระยะเวลา 10 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยประเมินความเจ็บปวดเป็นระดับ 0-4 (ordinal scale) หลังการรักษาด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด Nd:YAG laser อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Yi-Fang Lee และคณะ พบว่า การทายาชา EMLA ร่วมกับการทำ phonophoresis เป็นระยะเวลา 10 นาที ดีเทียบเท่ากับการทายาชา EMLA ร่วมกับการปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 30 นาที แสดงว่า การใช้เครื่องมือ phonophoresis ช่วยในการนำส่งยาช่วยให้ยาชาออกฤทธิ์ในการลดความเจ็บปวดได้ดี สามารถลดระยะเวลาได้ แต่ระยะเวลา 10 นาทีอาจน้อยเกินไป ทำให้ประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดได้ด้อยกว่าเมื่อเทียบเท่าการทายาชา EMLA 60 นาที ซึ่งผลการศึกษามีความสอดคล้องกันกับงานวิจัยนี้

ส่วนการศึกษาที่ให้ผลแตกต่างกับผู้วิจัย คือ การศึกษาของ Raisa H และคณะ⁽⁴⁾ ได้ศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 31 คน โดยเปรียบเทียบผลการระงับความเจ็บปวดด้วยวิธีทำอิเล็กโทรโพรเซส พบว่า การทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคนแล้วทำอิเล็กโทรโพรเซสนาน 10 นาที มีค่าเฉลี่ย mean ของคะแนนความเจ็บปวดที่วัดจาก visual analog scale (score 1-10) น้อยกว่า หรือลดความเจ็บปวดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการทายาชา 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ผลที่แตกต่างกันนี้ อาจเป็นเพราะการใช้หัตถการในการรักษา

ต่างกัน โดยที่ Raisa H และคณะ ใช้การจี้ไฟฟ้า (electro-fulguration) โดยการจี้ไฟฟ้านั้นไม่ได้กำหนดพลังงาน ซึ่งหากยิ่งตื้นก็อาจทำให้ไม่สามารถกระตุ้นความเจ็บปวดได้เพียงพอ ส่วนแฟรกชันแนลเลเซอร์เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตรในการศึกษานี้ ผู้วิจัยใช้พลังงาน 15 มิลลิจูล ซึ่งลงไปได้ลึกเพียง 675 ไมโครเมตร อาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวต่างกันได้อีกประการหนึ่งคือตำแหน่งที่ทำการทดลองที่แตกต่างกันโดยที่ Raisa H และคณะ ทำการศึกษาที่ท้องแขน แต่ผู้วิจัยทำการศึกษาริเวณหลัง อาจจะได้รับรู้ความเจ็บปวดได้แตกต่างกัน และ การรับรู้ความเจ็บปวดในตำแหน่งต่างๆ กัน โดยที่แต่ละตำแหน่งซึ่งอยู่ใกล้กันมาก อาจเป็นไปได้ยาก และ ทำให้การประเมินมีความคลาดเคลื่อนได้มากอีกด้วย

ส่วนการศึกษาของ Greenbaum ⁽²⁾ และคณะ ได้เปรียบเทียบ lidocaine iontophoresis กับ EMLA ในการลดความเจ็บปวดโดยทำการทดลองในอาสาสมัครทั้งหมด 10 คน ทดลองบริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง หลังทำ skin prick test พบว่าวิธี lidocaine iontophoresis 30 นาที ลดความเจ็บปวดได้ดีกว่า วิธีการทายา EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 30 และ 60 นาที ทั้งนี้ การทำ iontophoresis ใช้หลักการของกระแสไฟฟ้าตรงความแรงต่ำในการนำส่งยาซึ่งต่างจาก electroporation ที่ใช้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง นอกจากนี้ผลที่ต่างกัน อาจเนื่องด้วยการศึกษาของ Greenbaum และคณะทำการทดลองโดยใช้ lidocaine ซึ่งอยู่ในรูปสารละลาย ซึ่งแตกต่างจากของผู้วิจัยที่ใช้ EMLA ในรูปแบบครีม รวมทั้งการใช้หัตถการ และตำแหน่งที่ทำการทดลองต่างกัน

การศึกษาของ รสญาและคณะ ⁽¹⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของการนำส่ง lidocaine ด้วยวิธี iontophoresis กับ 5% EMLA ต่อลดความเจ็บปวดในการผ่าตัดเซบอริกเคอราโตซิสด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ โดยศึกษาทดลองในคนคนเดียวกัน จำนวน 16 คน พบว่าการนำส่งยาชาลิโดเคนด้วยวิธีไอออนโตโฟเรซิสโดยใช้กระแสไฟ 2 มิลลิแอมแปร์ (mA) นาน 10 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดไม่ต่างจากการทายาชาเอมลานาน 60 นาที วัดจาก 100 มิลลิเมตร Visual analog scale แต่พบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจในวิธีลิโดเคนไอออนโตโฟเรซิสมากกว่าวิธีเอมลาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลที่แตกต่างจากของผู้วิจัย อาจเนื่องจาก หัตถการที่ต่างกัน โดย รสญาและคณะ ที่ใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ในการผ่าตัดเซบอริกเคอราโตซิส ซึ่งเลเซอร์ลงลึกถึงแค่ epidermis และไม่สามารถควบคุมพลังงานให้เท่ากันทุกครั้ง ดังนั้นผลที่ได้จากการประเมินความเจ็บปวดจึงน่าเชื่อถือลดลง นอกจากนี้ ตำแหน่งการทดลองที่ต่างกัน ชนิดของยาชาที่ใช้ต่างกัน โดย รสญาและคณะ เปรียบเทียบกับ lidocaine iontophoresis ขณะที่ผู้วิจัยใช้ EMLA iontophoresis

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของอิเล็กโทรพอเรชัน ในระยะเวลาต่างๆ กัน โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการทายาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กโทรพอเรชันนาน 2, 5 และ 10 นาที พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Donovan L และคณะ⁽⁷⁾ พบว่าการนำส่งยาชา lidocaine ด้วยวิธี phonophoresis เป็นระยะเวลา 5, 10 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดไม่แตกต่างกัน อาจเป็นเพราะ ระยะเวลาไม่แตกต่างกันมาก จึงไม่มีผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดของอาสาสมัคร แต่อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาต่อไปที่ระยะเวลา 20, 30 นาที พบว่า การทำอิเล็กโทรพอเรซันที่ 30 นาที มีค่าเฉลี่ย mean ของระดับความเจ็บปวดน้อยที่สุดในการหรือลดความเจ็บปวดได้ดีที่สุด เมื่อเทียบกับระยะเวลาอื่นๆ ดังนั้นจึงสังเกตได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดของการนำส่งยาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ด้วยวิธีอิเล็กโทรพอเรซัน จะมีค่าลดลงเรื่อยๆ เมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น ดังนั้นหากเพิ่มระยะเวลาในการนำส่งยาชา ก็จะทำให้มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดได้ดีขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้เครื่องมือในการนำส่งยาต่างกันที่ระยะเวลา 10 นาทีเท่ากัน ระหว่างการทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ร่วมกับการทำอิเล็กโทรพอเรซัน โฟโนโฟเรซิสหรือไฮออนโตโฟเรซิส พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Wallace MS และคณะ⁽⁸⁾ ในปี 2001 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดของการนำส่งยาชา lidocaine ผ่านผิวหนังบริเวณท้องแขน ระหว่างวิธี electroporation, electroincorporation, และ iontophoresis พบว่าการทายาชาด้วยวิธี electroporation นาน 2 นาที ให้ผลในการลดความเจ็บปวดไม่ต่างจากวิธี iontophoresis นาน 10 นาที โดยประเมินความเจ็บปวดลงบน 100 mm visual analog scale หลังทำ thermal sensory analyzer ผลที่แตกต่างกับของผู้วิจัย อาจเป็นเพราะ ชนิดของยาชาต่างกัน โดย Wallace MS และคณะ ทำการทดสอบกับ lidocaine ซึ่งเป็นสารละลาย ในขณะที่ผู้วิจัยใช้ EMLA ซึ่งอยู่ในรูปแบบครีม นอกจากนี้ความเข้มข้นที่ไม่เท่ากันของ lidocaine ระหว่างเครื่องมือแต่ละชนิด ทำให้เปรียบเทียบกันได้ยาก

จากการศึกษาด้านความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร พบว่า อาสาสมัครส่วนใหญ่มีความพึงพอใจวิธี ทายาชาเฉพาะที่ 5% ลิโดเคน-พริโลเคน ปิดด้วยแผ่นพลาสติก 60 นาที มากที่สุด โดยสอดคล้องกับผลการระบับความเจ็บปวดที่ดีกว่ากลุ่มอื่น

ผลข้างเคียงพบว่าสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยผลข้างเคียงมักเกิดระหว่างทำไฮออนโตโฟเรซิส ได้แก่ อาการแดง พบได้บ่อยที่สุด รองลงมา คือ รู้สึกแสบๆ และอาการบวม ซึ่งทั้งหมดหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง, ไม่หายขาด หรือเป็นแผลเป็น และไม่พบว่ามีผู้ป่วยคนใดทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้จนต้องออกจากการทดลอง สามารถอธิบายการเกิดผลข้างเคียงของไฮออนโตโฟเรซิส ที่มีมากกว่าเครื่องมือนำส่งยาชนิดอื่นได้ โดยมีหลักฐานข้อมูลว่าการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องของไฟฟ้ากระแสตรงที่เกิดจากไฮออนโตโฟเรซิส ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง

ความเป็นกรดเบส (pH) ของผิวหนัง ทำให้เกิดการระคายเคือง รู้สึกไม่สบาย และบาดเจ็บของผิวหนังได้ นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการหลั่ง histamine ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผิวหนังมีอาการแดง⁽⁹⁾

เมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองของ Galinkin และคณะ⁽¹⁰⁾ ซึ่งทำการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดระหว่าง lidocaine iontophoresis และ EMLA แต่ใช้เวลาในการทำการทดลองสองครั้งห่างกันถึง 1 สัปดาห์ ทำให้มีผู้ป่วยขอถอนตัวไปในระหว่างนี้ 4 คนจาก 26 คน นอกจากนี้ในการทดลองของ Galinkin และคณะ ใช้กระแสไฟในการลดความเจ็บปวดด้วยวิธี iontophoresis มากถึง 4 mA ซึ่งมากกว่าการทดลองนี้ถึงสี่เท่าเพราะการทดลองครั้งนี้ของผู้วิจัยใช้กระแสไฟเพียง 1 mA เท่านั้น สิ่งนี้จึงเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การทดลองของ Galinkin และคณะมีอาสาสมัครขอถอนตัวระหว่างการทดลอง เนื่องจากทนผลข้างเคียงที่เกิดจากการทำ iontophoresis ไม่ได้ 2 คนจาก 22 คน โดยพบว่า เป็นอาการคัน, เจ็บ และรำคาญ ในขณะที่การทดลองในครั้งนี้ของผู้วิจัยไม่พบว่ามีผู้ป่วยขอถอนตัวระหว่างการวิจัยเลย ทั้งนี้อาการข้างเคียงเหล่านี้จะพบว่ามีมากขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณกระแสไฟที่ใช้ โดยยิ่งใช้กระแสไฟมาก อาการข้างเคียงเหล่านี้จะมากขึ้นอย่างชัดเจน

โดยสรุปแล้วจากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า การทายาชา 5% EMLA ด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 30 นาที จึงเพียงพอที่จะทำให้ยาชามีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดจากการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเบอร์เบียม 1550 นาโนเมตร เทียบเท่ากับวิธีมาตรฐาน และวิธีการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังนี้ ถือเป็นวิธีการในการลดความเจ็บปวดที่มีประโยชน์มากกว่าวิธีหนึ่ง โดยมีประสิทธิภาพดี ไม่ต้องอาศัยการฉีดยาและไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง จึงเป็นทางเลือกที่ดีอีกทางเลือกหนึ่ง โดยเฉพาะในกรณีที่มีเวลาจำกัด

ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือ

1. งานวิจัยนี้ทำการทดลองเปรียบเทียบภายในคนคนเดียวกัน ตำแหน่งที่ทำการทดลองส่วนเดียวกันคือ บริเวณหลังส่วนบนในทุกวิธีการทายาชา รวมทั้งการตั้งค่าพลังงานของ แฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเบอร์เบียม 1550 นาโนเมตร ให้เท่ากันทุกตำแหน่งการทดลอง ทำให้มีความเท่าเทียมกันในการวัด และ ลดอคติได้ดี

2. งานวิจัยนี้มีกลุ่มควบคุม (control) คือ 5% EMLA ปิดด้วยแผ่นพลาสติกเป็นระยะเวลา 60 นาที ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานในการลดความเจ็บปวดสำหรับหัตถการชนิดตื้น เพื่อใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ต้องการศึกษา

3. งานวิจัยนี้ใช้เครื่องมือมาตรฐานในการประเมินความเจ็บปวด คือ การประเมินความเจ็บปวดโดยใช้วิธี 100 mm Visual analog scale ซึ่งมีความละเอียด มีหลักฐานยืนยันถึงความถูกต้องแม่นยำ (Validity) และ ความน่าเชื่อถือ (Reliability) ของเครื่องมือ

4. จากการวิเคราะห์ข้อมูลและผลลัพธ์ของงานวิจัยพบว่า งานวิจัยนี้มีการศึกษาวิธีอิเล็กทรอนิกส์พอเรชั่นที่ระยะเวลา 2, 5 และ 10 นาที วิธีไฟโนไฟเรซิสและไอออนโตไฟเรซิส โดยใช้จำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษาเพียงพอ และมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

4. ข้อเสนอแนะ

4.1 งานวิจัยควรทำการทดสอบผลในการลดความเจ็บปวดโดยใช้วิธีอิเล็กทรอนิกส์พอเรชั่น, ไฟโนไฟเรซิส, และไอออนโตไฟเรซิส ที่ระยะเวลานานขึ้น เช่น ที่ระยะเวลา 20 และ 30 นาที โดยมีอาสาสมัครที่มากพอ หรือให้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูงขึ้น เพิ่มปริมาณกระแสไฟให้มากขึ้น จะทำให้ประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดดียิ่งขึ้นหรือไม่ รวมทั้งควรเพิ่มระยะห่างในแต่ละช่วงเวลามากขึ้นเพื่อให้เห็นความแตกต่างของคะแนนความเจ็บปวดได้มากขึ้น

4.2 ควรมีการศึกษาในหัตถการอื่น ๆ เช่น การผ่าตัดเล็ก หรือ เลเซอร์และโรคชนิดอื่น เพื่อดูว่าวิธีอิเล็กทรอนิกส์พอเรชั่นนี้ใช้ได้กับหัตถการแบบใด และผลที่ได้เป็นอย่างไร

4.3 ควรมีการศึกษาที่ติดตามผลในระยะยาว (follow up) เพื่อดูว่ายาชาที่ใช้มีผลต่อการหายของบาดแผลหรือไม่ อย่างไร และสัมพันธ์กับวิธีการทายาชาแบบใด อย่างไร

4.4 ในงานวิจัยต่อไป อาจใช้การประเมินผลความเจ็บปวดอื่นๆ เช่น thermal sensory analyzer อาจมีการประเมินเป็นระยะ ๆ เพื่อหาระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration) ของยาชาแต่ละวิธี ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร เช่น อาจใช้วิธี pinprick test ประเมินเป็นระยะ ใช้ modified Starrett Digital Height Gauge และ 27-gauge needle ประเมินความลึกของการออกฤทธิ์ของยาชาแต่ละวิธีว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร

4.5 อาจทำการทดลองวิธีการทำให้ผิวหนังชาแบบอื่นๆ เช่น เครื่องทำความเย็น น้ำแข็ง เครื่องเป่าลมเย็น หรือยาชาชนิดอื่น



บรรณานุกรม

1. Gaitan S, Markus R. Anesthesia methods in laser resurfacing. *Semin Plast Surg.* 2012;26(3):117-24.
2. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology.* 1990;72(4):711-34.
3. Sobanko JF, Miller CJ, Alster TS. Topical anesthetics for dermatologic procedures: a review. *Dermatologic Surgery.* 2012;38(5):709-21.
4. McCafferty D, Woolfson A, Handley J, Allen G. Effect of percutaneous local anaesthetics on pain reduction during pulse dye laser treatment of portwine stains. *British journal of anaesthesia.* 1997;78(3):286-9.
5. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology.* 2008;26(11):1261-8.
6. Wong TW, Ko SF, Hui SW. Enhancing transdermal drug delivery with electroporation. *Recent patents on drug delivery & formulation.* 2008;2(1):51-7.
7. Raisa H. Comparison of the occlusive method of EMLA cream application with the electroporation method of EMLA application for 10 minutes to reduce pain after electrofulguration stimulation. *Perpustakaan Pusat UGM, Gadjah Mada university, Indonesia.* 2011:33.
8. Byl NN. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis. *Physical therapy.* 1995;75(6):539-53.
9. Yi-Fang Lee. The Antinociceptive Effect of Transdermal EMLA Delivery Using Sonophoresis. *Taiwan electronic periodical services.* 2002;20(4):280-5.
10. Galinkin JL, Rose JB, Harris K, Watcha MF. Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA®) for IV placement in children. *Anesthesia & Analgesia.* 2002;94(6):1484-8.
11. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71.
12. Hruza GJ. Anesthesia. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al, eds. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2012:chap 143.

13. Sumaira Z. Anatomy and approach in dermatologic surgery. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. Mc Graw Hill 2012.
14. Strichartz GR, Ritchie J. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. *Local anesthetics*: Springer; 1987. p. 21-52.
15. Berkman S, MacGregor J, Alster T. Adverse effects of topical anesthetics for dermatologic procedures. *Expert opinion on drug safety*. 2012;11(3):415-23.
16. Kundu S, Achar S. Principles of office anesthesia: part II. Topical anesthesia. *American family physician*. 2002;66(1):99-102.
17. Wildsmith JAW, Strichartz GR. Local anaesthetic drugs-an historical perspective. *Br J Anaesth*. 1984;56:937-9.
18. Whealton EG. Advances in office anesthesia. *J Am Board Fam Pract*. 1998;11(3):200-6.
19. Sims C. Thickly and thinly applied lignocaine-prilocaine cream prior to venepuncture in children. *Anaesth Intensive Care*. 1991;19(3):343-5.
20. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth*. 1989;63(6):655-60.
21. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2001;27(12):1019-26.
22. 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.
23. FDA Prescribing information. EMLA :side effect Revised: 11/2012.
24. Lener EV, Bucalo BD, Kist DA, Moy RL. Topical anesthetic agents in dermatologic surgery. A review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 1997;23(8):673-83.
25. Bucalo BD, Mirikitani EJ, Moy RL. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 1998;24(5):537-41.

26. Shipton EA. New delivery systems for local anaesthetics-part 2. *Anesthesiology research and practice* 2012.
27. Barry BW. Structure, function, diseases, and topical treatment of human skin. In: Barry, BW (Ed), *Dermatological formulations*, Marcel Dekker, Inc, New York, 1983; 1-48.
28. Daniels R. Strategies for skin penetration enhancement. *Strategies*. 2010;10:14.
29. ประณีต โอปนระโสภิตม. ระบบนำส่งยา (Drug delivery systems). *โรงพยาบาลศิริราช* 2557.
30. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2001;14(2):101-14.
31. Smith NB. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery. *International journal of nanomedicine*. 2007;2(4):585.
32. Merino G, Kalia YN, Guy RH. Ultrasound-enhanced transdermal transport. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2003;92(6):1125-37.
33. Polat BE, Hart D, Langer R, Blankschtein D. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends. *Journal of Controlled Release*. 2011;152(3):330-48.
34. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Drug discovery today*. 2004;9(15):670-6.
35. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. *Pharm Res*. 1996;13(3):411-20.
36. Cagnie B, Vinck E, Rimbaut S, Vanderstraeten G. Phonophoresis versus topical application of ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. *Physical therapy*. 2003;83(8):707-12.
37. Bommannan D, Okuyama H, Stauffer P, Guy RH. Sonophoresis. I. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. *Pharm Res*. 1992;9(4):559-64.
38. Bommannan D, Menon GK, Okuyama H, Elias PM, Guy RH. Sonophoresis. II. Examination of the mechanism(s) of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. *Pharm Res*. 1992;9(8):1043-7.

39. Tachibana K, Tachibana S. Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. *J Pharm Pharmacol*. 1991;43(4):270-1.
40. Tachibana K. Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. *Pharm Res*. 1992;9(7):952-4.
41. Merino G, Kalia YN, Delgado-Charro MB, Potts RO, Guy RH. Frequency and thermal effects on the enhancement of transdermal transport by sonophoresis. *J Control Release*. 2003;88(1):85-94.
42. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science*. 1995;269(5225):850-3.
43. Katz NP, Shapiro DE, Herrmann TE, Kost J, Custer LM. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device. *Anesth Analg*. 2004;98(2):371-6, table of contents.
44. Kim do K, Choi SW, Kwak YH. The effect of SonoPrep(R) on EMLA(R) cream application for pain relief prior to intravenous cannulation. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):985-8.
45. Tadicherla S, Berman B. Percutaneous dermal drug delivery for local pain control. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006;2(1):99.
46. Irsfeld S, Klement W, Lipfert P. Dermal anaesthesia: comparison of EMLA cream with iontophoretic local anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993;71(3):375-8.
47. Greenbaum SS, Bernstein EF. Comparison of iontophoresis of lidocaine with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA) for topically administered local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20(9):579-83.
48. Galinkin JL, Rose JB, Harris K, Watcha MF. Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) for IV placement in children. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1484-8.
49. Phahonthep R, Sindhuphak W, Sriprajittichai P. Lidocaine iontophoresis versus EMLA cream for CO₂ laser treatment in seborrheic keratosis. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(2):15-8.
50. Wallace MS, Ridgeway B, Jun E, Schulteis G, Rabussay D, Zhang L. Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or

- iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2001;26(3):229-38.
51. Tanzi EL. Skin Resurfacing: Ablative Lasers, Chemical Peels, and Dermabrasion.
In: Woff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 2364-71.
 52. Wanner M, Tanzi EL, Alster TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatologic surgery*. 2007;33(1):23-8.
 53. Hantash BM, Mahmood MB. Fractional photothermolysis: a novel aesthetic laser surgery modality. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2007;33(5):525-34.
 54. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson R, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers in surgery and medicine*. 2006;38(2):142-9.
 55. Metelitsa AI, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2010;36(3):299-306.
 56. Fisher GH, Geronemus RG. Short-term side effects of fractional photothermolysis. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2005;31(9 Pt 2):1245-9.
 57. Graber EM, Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(3):301-7.
 58. Rahman Z, MacFalls H, Jiang K, Chan KF, Kelly K, Tournas J, et al. Fractional deep dermal ablation induces tissue tightening. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(2):78-86.
 59. Graber EM, Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2008;34(3):301-5.

60. Alster TS, Nanni CA. Famciclovir prophylaxis of herpes simplex virus reactivation after laser skin resurfacing. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 1999;25(3):242-6.
61. Fife DJ, Fitzpatrick RE, Zachary CB. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: four cases. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(3):179-84.
62. Wanner M, Tanzi EL, Alster TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2007;33(1):23-8.
63. Chan HH, Manstein D, Yu CS, Shek S, Kono T, Wei WI. The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(5):381-5.
64. Tan KL, Kurniawati C, Gold MH. Low risk of postinflammatory hyperpigmentation in skin types 4 and 5 after treatment with Fractional CO₂ laser device. 2008.
65. Ross RB, Spencer J. Scarring and persistent erythema after fractionated ablative CO₂ laser resurfacing. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2008;7(11):1072-3.
66. Avram MM, Tope WD, Yu T, Szachowicz E, Nelson JS. Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(3):185-8.
67. Fife DJ, Zachary CB. Delayed pinpoint purpura after fractionated carbon dioxide treatment in a patient taking ibuprofen in the postoperative period. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2009;35(3):553.
68. Dupont WD, Plummer WD. Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression', *Controlled Clinical Trials* 1998; 19:589-601.
69. Wallace MS, Ridgeway B, Jun E, Schulteis G, Rabussay D, Zhang L. Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2001;26(3):229-38.

70. Donovan L, Selkow NM, Rupp K, Saliba E, Saliba S. The anesthetic effect of lidocaine after varying times of phonophoresis. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2011;90(12):1056-63.
71. Costello CT, Jeske AH. Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery. *Physical therapy*. 1995;75(6):554-63.







ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

ใช่ ☐

ไม่ใช่ ☐

ถ้าไม่, ต้องมีการลงนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้ความยินยอม:

วัน/เดือน/ปี

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย – (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. อาสาสมัครสุขภาพดี อายุตั้งแต่ 18-40 ปี	☐	☐
2. มีชนิดของผิวหนัง (skin type) III-IV ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick	☐	☐
3. เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ	☐	☐
4. สามารถมาตรวจติดตามหลังทำเลเซอร์ 1 สัปดาห์ตามนัดได้	☐	☐

เกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย- (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ปรับสภาพผิวชนิดมีแผล (Ablative), ชนิดมีแผลน้อย (Semiablative) หรือลอกผิวด้วยสารเคมีแบบลึกบริเวณหลังในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนการรักษา	☐	☐
2. ได้รับยาสเตียรอยด์ ทั้งแบบรับประทานหรือทาเฉพาะที่ภายใน 1 เดือนก่อนการรักษา	☐	☐
3. กำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) เช่น Cyclosporin, Methotrexate	☐	☐
4. มีประวัติหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือฉายแสง	☐	☐
5. ได้รับอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอชนิดรับประทานภายใน 6 เดือนก่อนการรักษา	☐	☐

หรือได้รับอนุพันธุ์ของกรดวิตามินเอแบบทาเฉพาะที่ภายใน 1 เดือนก่อนการศึกษา		
6. ผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังบางชนิด ได้แก่ มะเร็งผิวหนัง, หูด, โรคต่างขา, โรคสะเก็ดเงิน หรือ มีผื่นผิวหนังอักเสบ แผล บริเวณที่ทำการทดสอบ	☐	☐
7. มีสิวอักเสบรุนแรงบริเวณหลังที่ผู้วิจัยเห็นว่าไม่เหมาะต่อการทำเลเซอร์	☐	☐
8. มีการติดเชื้อที่ผิวหนัง เช่น Herpes infection, impetigo บริเวณที่ทำการทดสอบ	☐	☐
9. มีประวัติรอยแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์	☐	☐
10. มีรอยสักบริเวณที่ต้องการทำเลเซอร์	☐	☐
11. มีประวัติแพ้ยาเฉพาะที่มาก่อน	☐	☐
12. ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ (cardiac pacemaker) หรืออุปกรณ์อื่นๆ ที่จะถูกรบกวนจากกระแสไฟฟ้าได้ง่าย ได้แก่ cemented prosthesis, internal fixator	☐	☐
13. ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบปลายประสาทซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินโครงการวิจัยได้ เช่น โรคปลายประสาทอักเสบ ชนิด peripheral neuropathy, โรคเบาหวานที่มีอาการชา (diabetic neuropathy), mononeuritis multiplex และ ปลายประสาทอักเสบจากการขาดวิตามินบี 12 เป็นต้น	☐	☐
14. มีอาการปวดเรื้อรัง เช่น ภาวะกระดูกเสื่อม, โรคข้อกระดูกอักเสบ	☐	☐
15. ได้รับยาเกินหรือฉีดแก้ปวดใดๆ ภายใน 1 สัปดาห์ก่อนการศึกษา	☐	☐
16. ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร	☐	☐
17. ผู้ป่วยไม่สามารถอ่าน ทำความเข้าใจ และลงลายมือในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยได้	☐	☐

ลงข้อมูลเกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออกเรียบร้อยแล้วใช่หรือไม่

ไม่ ☐ ผู้ป่วยไม่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ใช่ ☐ ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

วันเดือนปีเกิด วัน/เดือน/ปี พ.ศ.

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง

อายุ ปี

อาชีพ

☐ นักเรียน/นักศึกษา

☐ รับราชการ

☐ พนักงานบริษัท

☐ ธุรกิจส่วนตัว

☐ อื่นๆ.....

สัญญาณชีพ

น้ำหนัก: กิโลกรัม ส่วนสูง: เมตร

ประวัติโรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

ประวัติโรคในครอบครัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

ยาที่ใช้กำลังอยู่ ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

ระยะเวลา.....

ประวัติแพ้ยา ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

ระบุวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย.....

ตรวจร่างกายทางผิวหนัง

ตรวจผิวหนังที่หลัง ☐ ปกติ ☐ ไม่ปกติ ระบุ _____

การประเมินระดับของสีผิวโดย Fitzpatrick's skin type

☐ 3 ☐ 4

ผลตรวจการตั้งครรภ์ ☐ ตั้งครรภ์ ☐ ไม่ตั้งครรภ์

มีประสบการณ์ได้รับการรักษาด้วยแฟรกชันแนลเลเซอร์ เส้นใยเออร์เบียม 1,550 นาโนเมตร มาก่อนหรือไม่

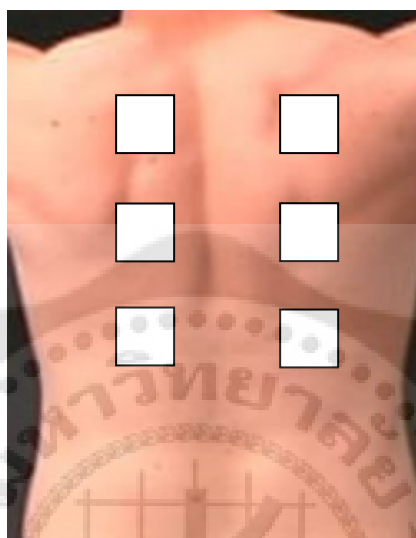
☐ เคย จำนวน..... ครั้ง

☐ ไม่เคย



ส่วนของแพทย์- Baseline visit (Day 1, ครั้ง 1) วันที่

ระบุตัวเลขวิธีการทายาชาในช่อง ☐ ตามตำแหน่งต่างๆในรูป



ทายาชาตามลำดับวิธีดังนี้

วิธีที่ 1 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม ร่วมกับปิดด้วยแผ่นพลาสติกนาน 60 นาที

วิธีที่ 2 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ phonophoresis นาน 10 นาที โดยใช้
Frequency 1200 kHz Intensity 2.5 W/cm^2

วิธีที่ 3 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ iontophoresis นาน 10 นาที โดยใช้
กระแสไฟฟ้า 1 mA

วิธีที่ 4 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation นาน 2 นาที โดยใช้
ความต่างศักย์ 9 volt

วิธีที่ 5 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation นาน 5 นาที โดยใช้
ความต่างศักย์ 9 volt

วิธีที่ 6 ทายาชาเฉพาะที่ 5 %EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation นาน 10 นาที โดยใช้
ความต่างศักย์ 9 volt

ประเมินผลข้างเคียงหลังฉีดยาชาออกทันที (โดยแพทย์ผู้ช่วยวิจัย 1 คน) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

วิธีที่ 1

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 2

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 3

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 4

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 5

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 6

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

การทำเลเซอร์

ค่าระดับพลังงานที่ใช้ Fluence 15 mJ/cm² , Mode shot

Hand piece 7 cm² , Density 214 MTZ/cm²

จำนวน 1 รอบ

ประเมินผิวหลังทำ laser ทันที (โดยแพทย์ผู้วิจัย) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

วิธีที่ 1

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 2

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 3

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 4

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 5

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 6

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

ส่วนของอาสาสมัคร- Baseline visit (Day 1, ครั้ง 1)

วันที่.....

ประเมินความเจ็บปวดหลังทำ laser ทันที (โดยอาสาสมัคร)

1. จงทำเครื่องหมาย X ลงบนเส้นตรง โดยปลายซ้ายมือคือไม่รู้สึกรู้เจ็บ (0) ระดับความเจ็บปวดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนสุดปลายเส้นตรงด้านขวามือ คือเจ็บมากที่สุด (100)

วิธีที่ 1

ไม่รู้สึกรู้เจ็บ _____ เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 2

ไม่รู้สึกรู้เจ็บ _____ เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 3

ไม่รู้สึกรู้เจ็บ _____ เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 4

ไม่รู้ลึกเจ็บ_____เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 5

ไม่รู้ลึกเจ็บ_____เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 6

ไม่รู้ลึกเจ็บ_____เจ็บมากที่สุด

ประเมินความพึงพอใจหลังเสร็จสิ้นการทดลอง (โดยอาสาสมัคร)

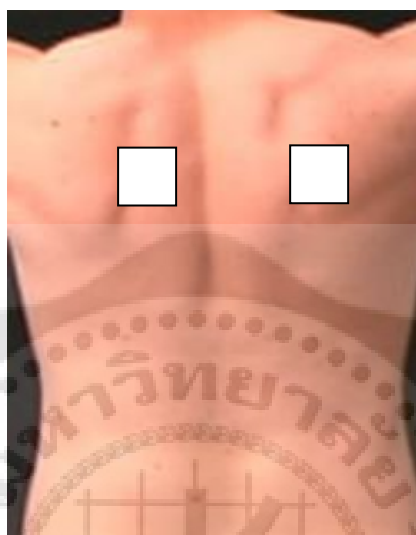
วิธีการทายาชาที่พึงพอใจมากที่สุด (ให้เลือก 1 วิธีเท่านั้น)

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

[illegible]

ส่วนของแพทย์- Baseline visit (Day 1, ครั้ง 2) วันที่

ระบุตัวเลขวิธีการทายาชาในช่อง ☐ ตามตำแหน่งต่างๆในรูป



ทายาชาตามลำดับวิธีดังนี้

วิธีที่ 7 ทายาชาเฉพาะที่ 5% EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation นาน 20 นาที โดยใช้ความต่างศักย์ 3 volt

วิธีที่ 8 ทายาชาเฉพาะที่ 5 %EMLA จำนวน 1 กรัม แล้วทำ electroporation นาน 30 นาที โดยใช้ความต่างศักย์ 3 volt

ประเมินผลข้างเคียงหลังฉีดยาชาออกทันที (โดยแพทย์ผู้ช่วยวิจัย 1 คน) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

วิธีที่ 7

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

วิธีที่ 8

Symptoms	Grade
Pallor	
Erythema	
Edema	
Papule/Vesicle/Bullae	
Tingling	
Burning	
Iching	

ประเมินผิวหลังทำ laser ทันที (โดยแพทย์ผู้วิจัย) (grade 0-3)

Grade 0 –none, grade 1-mild, grade 2 – moderate, grade 3-severe

วิธีที่ 7

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

วิธีที่ 8

Symptoms	Grade
Erythema	
Vesicle/Bullae	
Edema	
Dryness	

ส่วนของอาสาสมัคร- Baseline visit (Day 1, ครั้ง 2)

วันที่.....

ประเมินความเจ็บปวดหลังทำ laser ทันที (โดยอาสาสมัคร)

1. จงทำเครื่องหมาย X ลงบนเส้นตรง โดยปลายซ้ายมือคือไม่รู้สึเจ็บ (0) ระดับความเจ็บปวดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนสุดปลายเส้นตรงด้านขวามือ คือเจ็บมากที่สุด (100)

วิธีที่ 7

ไม่รู้สึเจ็บ _____ เจ็บมากที่สุด

วิธีที่ 8

ไม่รู้สึเจ็บ _____ เจ็บมากที่สุด



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	แพทย์หญิง พัสมน สุภาพาศิษย์
วันเดือนปีเกิด	11 มิถุนายน พ.ศ. 2529
สถานที่เกิด	สงขลา
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	คอนโดเดอะรूम 99/249 ซอยสุขุมวิท 79 ถนนสุขุมวิท แขวงพระโขนงเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	-
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2544	มัธยมศึกษาตอนต้น จากโรงเรียนวรนาธิเฉลิม จังหวัดสงขลา
พ.ศ. 2547	มัธยมศึกษาตอนปลาย จากโรงเรียนมหาวชิราวุธ จังหวัดสงขลา
พ.ศ. 2553	แพทยศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา
พ.ศ. 2558	บัณฑิตวิทยาลัย ระดับปริญญาโท สาขาคจวิทยา คณะ แพทยศาสตร์ จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ