บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคออทิสซึ่ม

โรคออทิสซึ่ม เป็นโรคที่ได้รับการกล่าวถึงมาเป็นเวลาหลายปี โดยเริ่มแรกได้รับการจัดจำแนกให้เป็นโรคจิตเวชเด็กโรคหนึ่ง อยู่ในกลุ่มโรคความผิดปกติทางพัฒนาการแบบแผ่กระจาย (Pervasive Developmental Disorder; PDD) ซึ่งอาการที่เฉพาะเจาะจงของโรค คือ มักพบในวัยทารก หรือเด็กเล็ก มีพฤติกรรมที่ชอบอยู่กับตนเองคนเดียว มีภาษาของตนเอง และไม่มีปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น

คำนิยามของโรค

โรคออทิสซึ่ม (Autism, Childhood Autism, Early Infantile Autism, Autistic Spectrum Disorder, Kanner Syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่มีการกล่าวถึงครั้งแรก โดย Leo Kanner ในปี ค.ศ. 1943 รายงานผู้ป่วย 11 ราย ซึ่งเขาตรวจพบความผิดปกติเฉพาะของเด็กเหล่านี้ คือ ความผิดปกติทางด้านพฤติกรรม 2 ลักษณะเด่น ได้แก่ ชอบอยู่ลำพัง และมีพฤติกรรมซ้ำๆ ซึ่ง Kanner ได้ให้ชื่อโรคที่เขาพบนี้ว่า "Early Infantile Autism"[61]

ต่อมาได้มีการศึกษาเรื่องโรคออทิสซึ่มที่ Kanner ได้รายงานไว้อย่างมากมาย มีการพยายามนิยามความหมาย ธรรมชาติของโรค สาเหตุ และเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างแพร่หลาย จนกระทั่งปี ค.ศ. 1978 มีการจัดตั้งสมาคมสากลเกี่ยวข้องกับโรคออทิสซึ่ม (National Society for Children and Adult with Autism; NSAC) ในปี ค.ศ.1980 กลุ่มอาการของโรคออทิสซึ่มนี้ ก็ได้ถูกจัดจำแนกไว้เป็นโรคหนึ่งในการจัดจำแนกโรคสากล ฉบับที่ 9 (International Classification 9th Revision; ICD-9- CM) โดย US Department of Health and Human Services (USDHHS) ให้ชื่อว่า โรคออทิสซึ่มในวัยเด็ก (Children Autism) โดยได้มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคขึ้นมาเฉพาะด้วย[62] ซึ่งเป็นช่วงเวลาเดียวกับสมาคมจิตเวชแห่งสหรัฐอเมริกา (American Psychiatric Association) ได้จำแนกโรคนี้ไว้ในคู่มือการวินิจฉัย และสถิติของกลุ่มอาการทางจิต ฉบับที่ 3 (Diagnostic And Statistic Manual of Mental Disorder; DSM –III) โดยให้ชื่อโรคว่า Infantile Autism ในปี ค.ศ.1980[63] และปรับปรุงฉบับใหม่อีกครั้งในปี ค.ศ.1987 ใช้ชื่อโรคว่า "Autistic

Disorder" ซึ่งก็จะมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น และจัดให้โรคออทิสซึ่มเป็นโรคหรือความเบี่ยงเบนของพัฒนาการทางสังคม การเรียนรู้ และการสื่อสาร โดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ โรคออทิสซึ่ม และโรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพัฒนาการที่นอกเหนือจากออทิสซึ่ม (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified; PDDNOS) จนกระทั่งปี ค.ศ. 1993 USDHHS ได้มีการจัดจำแนกโรคต่างๆ ขึ้นใหม่เป็น International Classification of Diseases,10thVision (ICD-10)[1] ซึ่งในฉบับนี้โรคออทิสซึ่มวัยเด็กถูกจัดไว้ในกลุ่มความผิดปกติทางพัฒนาการแบบแผ่กระจาย ซึ่งมีทั้งสิ้น 8 โรค ได้แก่ 1.) โรคออทิสซึ่มวัยเด็ก 2.) Atypical Autism 3.) Asperger Syndrome 4.) Rett Syndrome 5.) Childhood Disintegrative Disorder 6.) Overactive Disorder Associated with Mental Retardations and Stereotype Movement 7.) Other Pervasive Disorder และ 8.) Unspecified Pervasive Disorder

การวินิจฉัยโรค

เกณฑ์การวินิจฉัยของโรคออทิสซึ่มตามที่ USDHHS กำหนดไว้ใน ICD-10[1] ได้แก่

1. มีความบกพร่องในการมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคม โดยแสดงออกอย่างน้อย 2 จาก 4 ข้อ ต่อไปนี้

1.1 ไม่สามารถใช้วิธีการสบตา การแสดงออกทางสีหน้า ภาษากาย และท่าทางเพื่อสื่อสาร

1.2 ไม่สามารถสร้างความสัมพันธ์แบบเพื่อน หมายรวมถึงการแบ่งปันความสนใจ หรือมีกิจกรรมต่างๆ

1.3 ขาดการตอบสนองเชิงอารมณ์-สังคม

1.4 ขาดความสนใจในกิจกรรม สิ่งที่น่าสนใจ หรือความสำเร็จต่างๆ

2. มีความบกพร่องในการสื่อสาร โดยแสดงออกอย่างน้อย 1 จาก 4 ข้อต่อไปนี้

2.1 มีความล่าช้า หรือขาดพัฒนาการด้านการพูด โดยไม่รวมถึงการพยายามใช้วิธีอื่นในการสื่อสารแทน

2.2 ไม่สามารถโต้ตอบสื่อสารในรูปแบบบทสนทนา

2.3 พูดติดอ่าง หรือพูดซ้ำคำ ใช้คำหรือวลีซ้ำๆ

2.4 ขาดการรับรู้ หรือลอกเลียนเรื่องบทบาททางสังคม

3. มีพฤติกรรม ความสนใจ หรือ กิจกรรมแบบยึดติด ทำซ้ำๆ หรือ เป็นกิจวัตร โดยแสดงออกอย่างน้อย 1 จาก 4 ข้อ ต่อไปนี้

3.1 หมกมุ่น หรือ สนใจในเรื่องเดิมๆ ซ้ำๆ

3.2 ยึดติด หรือ กระทำพฤติกรรมบางอย่างเป็นประจำ หรือไม่สมเหตุสมผล

3.3 ยึดติด หรือ ทำลักษณะท่าทางที่ควบคุมโดยระบบประสาทสั่งการบางท่าทางซ้ำๆ

3.4 หมกมุ่นกับวัตถุ หรือของเล่นที่ไม่มีความหมาย หรือไม่สมเหตุสมผล

4. มีอาการแสดงออกอย่างน้อย 6 ใน 12 อาการจากสามหัวข้อข้างต้น และแสดงอาการก่อนอายุ 3 ปี

ระบาดวิทยา

1.ความชุก (Prevalence)

จากการศึกษาในทวีปอเมริกาเหนือ เอเชีย และยุโรป โดยงานวิจัยหลายๆ งาน พบว่ามีอัตราการเกิดโรค 2-15 ต่อ10,000 ของจำนวนประชากรเกิดใหม่[3,4] ซึ่งเป็นช่วงกว้าง เนื่องจากในงานวิจัยเหล่านั้นมีเกณฑ์การวินิจฉัยเพื่อศึกษาความชุกของโรคที่แตกต่างกัน และยังมีการรวมโรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพัฒนาการอื่นๆ ไว้ด้วย โดยปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการเกิดของโรคเพิ่มขึ้นอีกด้วย

2.อัตราส่วนเพศของผู้ป่วย (Sex ratio)

งานวิจัยส่วนใหญ่จะมีการสรุปอัตราส่วนของเพศผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มใกล้เคียงกัน คือ ชาย : หญิง ประมาณ 3 - 4 : 1 หรือสูงกว่านี้ [3,4]

3.ระดับทางสังคม (Social Class)

Tsai[3] ได้รวบรวมงานวิจัยที่ทำการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคออทิสซึ่มไว้ และสรุปว่ามักพบในเด็กที่อยู่ในครอบครัวที่มีระดับเศรษฐกิจและสังคมอยู่ในระดับสูง และกลุ่มผู้ปกครองที่มีการศึกษาดี และประสบความสำเร็จในอาชีพ รวมทั้งมีการพบในผู้ป่วยเขตเมืองมากกว่าในชนบท ซึ่งการวิจัยเหล่านี้ยังคงมีอคติในการศึกษาอยู่สูง

สาเหตุของโรค

ยังคงไม่สามารถหาและสรุปสาเหตุของโรคได้อย่างชัดเจน โดยปัจจุบันผู้วิจัยมากมายยังคงทำการศึกษาวิจัยเพื่อหาข้อสรุปในเรื่องสาเหตุของโรค โดยสาเหตุที่มีการกล่าวถึงสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ปัจจัยทางด้านจิตใจ (Psychogenic Factors)

Kanner[61] ได้ให้ข้อสรุปว่าปัจจัยนี้เป็นสาเหตุของโรค ตั้งแต่ที่เขารายงานถึงโรคออทิสซึ่มไว้ในปี ค.ศ.1943 โดยเชื่อว่าผู้ป่วยออทิสซึ่มมักเกิดในครอบครัวที่ผู้ปกครองมีความสามารถทางสติปัญญาสูงๆ แต่จำกัดในเรื่องความสนใจ มีอารมณ์เย็นชา และขาดความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างพ่อแม่ กับลูก แต่ก็พบว่าสมมติฐานด้านจิตใจยังถูกแย้ง และยังไม่พบหลักฐานสนับสนุนที่แน่นอนว่าปัจจัยนี้จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคออทิสซึ่ม

2. ปัจจัยทางชีวภาพ (Organic Factors)

เนื่องจากปัจจัยที่มีความผิดปกติทางชีวภาพ หรือปัจจัยภายในร่างกายนั้นดูจะเป็นปัจจัยที่มีหลักฐานสนับสนุนหนักแน่นกว่าปัจจัยทางด้านจิตใจหรือการเลี้ยงดู โดยปัจจัยทางชีวภาพนี้ยังแบ่งได้ออกอีกหลายปัจจัย ได้แก่

2.1) ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic Factors)

โดยปัจจัยนี้ดูจะเป็นปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นสาเหตุของโรคออทิสซึ่ม ในขณะนี้ จากการศึกษาวิจัยมากมายที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของพันธุกรรมกับโรคออทิสซึ่ม พบว่า ในกรณีผู้ป่วยที่มีบุคคลในครอบครัวเป็นโรคนี้มีโอกาสเกิดโรคสูงกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 50 เท่า[3] และการศึกษาวิจัยคู่ฝาแฝดจากไข่ใบเดียวกัน และฝาแฝดจากไข่คนละใบ

ของ Folstein และ Rutter[64] พบว่าฝาแฝดจากไข่ใบเดียวกัน มีคู่ที่เป็นโรคออทิสซึ่มทั้งคู่อยู่ 4 คู่ ใน 11 คู่ (ร้อยละ 36) แต่ไม่พบเลยในฝาแฝดที่เกิดจากไข่คนละใบ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Ritvo และคณะ[65] พบว่าฝาแฝดจากไข่ใบเดียวกันที่เขาศึกษาและเป็นโรคออทิสซึ่มทั้งคู่มีสูงถึง 22 คู่จาก 23 คู่ ส่วนฝาแฝดจากไข่คนละใบมีเพียง 4 คู่จาก 17 คู่ และมีงานวิจัยอีกจำนวนหนึ่งที่สนับสนุนปัจจัยพันธุกรรมนี้โดยการศึกษาคู่พี่น้องหรือฝาแฝดที่เป็นโรคออทิสซึ่ม[66,67]

Gillberg และ Wahstom[66] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของโรคทางพันธุกรรมบางประเภท เช่น การพบจีน (gene) ที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มร้อยละ 47 ของกลุ่มตัวอย่างที่เขาศึกษา ได้แก่ ลักษณะ Fragile X syndrome หรือโรคทางพันธุกรรมอย่าง Phenylketonuria และ Tuberous Sclerosis เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Coplan[67] ที่ทำการศึกษาวิจัยในลักษณะเดียวกันและสนับสนุนปัจจัยทางพันธุกรรมเช่นกัน โดยการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยด้านพันธุกรรมนี้ยังคงดำเนินต่อไปในประเด็นต่างๆ เช่น การพยายามสืบค้นถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคออทิสซึ่มกับการถ่ายทอดผ่านโครโมโซมเพศ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศชาย เป็นต้น

2.2) ปัจจัยด้านการตั้งครรภ์ การคลอด และภาวะหลังคลอด (Obstetric, Perinatal and Postnatal Factors)

โรคเกี่ยวกับประสาท เช่น โรคสมองพิการ โรคลมชัก และ Toxoplasmosis เป็นต้น มักมีสาเหตุเกิดจากสภาวะการตั้งครรภ์ การคลอด และสภาวะหลังคลอดที่ไม่เหมาะสม หรือมีปัญหาแทรกซ้อน โดยงานวิจัยของ Steffenburg, Gillberg และ Hellgren[68] ทำการศึกษาฝาแฝดจากไข่ใบเดียวจำนวน 11 คู่ พบว่ามีเพียงคู่เดียวที่เป็นโรคออทิสซึ่ม และฝาแฝดคู่ที่พบว่าเป็นโรคออทิสซึ่มนั้นมีประวัติของปัญหาแทรกซ้อนระหว่างคลอดและภายหลังคลอด ดังนั้นปัจจัยในข้อนี้น่าจะเป็นปัจจัยที่เป็นไปได้สำหรับการเป็นสาเหตุของโรคออทิสซึ่มเช่นกัน

ความผิดปกติหรือการแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่น่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคออทิสซึ่ม ได้แก่ มารดาตั้งครรภ์เมื่ออายุมาก บุตรที่เกิดในลำดับครรภ์ครั้งหลังๆ (บุตรคนที่สี่ขึ้นไป) ภาวะตกเลือดภายหลังไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และการใช้ยาบางชนิดระหว่างการตั้งครรภ์[3,5,68] ส่วนภาวะแทรกซ้อนระหว่างการคลอด และภาวะภายหลังการคลอดที่น่าจะมีผล ได้แก่ การติดเชื้อ และการบาดเจ็บที่ส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของสมอง[3,68] แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจัยในข้อนี้ยังคงไม่มีการศึกษาวิจัยที่สนับสนุนมากเท่ากับปัจจัยด้านพันธุกรรมจึงยังจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาต่อไป

3. ปัจจัยด้านระบบประสาท (Neurologic Factors)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท โดยเฉพาะความผิดปกติแบบต่างๆ นั้นน่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคออทิสซึ่ม โดยมีการแบ่งสาเหตุทางด้านระบบประสาทออกเป็นหลายปัจจัยดังนี้ ได้แก่

3.1) ปัจจัยด้านประสาทกายวิภาค (Neuroanatomic Factors)

มีความเชื่อว่าโรคออทิสซึ่มน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพในสมองส่วนใดส่วนหนึ่ง และมีการพยายามศึกษาถึงความผิดปกติทางกายวิภาคของสมองและการเกิดของโรค ได้แก่ การศึกษาของ Buaman และ Kemper[69] ได้รายงานถึงผลการชันสูตรศพผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม พบความผิดปกติในระดับโครงสร้าง และระดับเซลของสมอง เช่น มีการลดลงของเซลเพอร์กินเจ (Purkinje cell) ในสมองส่วนฮิปโปแคมพัส (Hippocampus) อะมิกดาลา (Amygdala) และซีรีเบลลัม (Cerebellum) ต่อมา Ritvo และคณะ[70] รายงานผลการชันสูตรศพผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม 4 ราย พบว่ามีการลดลงอย่างมากของสมองส่วนซีรีเบลลัม และรายงานการชันสูตรศพผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม พบว่าในสมองส่วนหน้า (Forebrain) ของผู้ป่วยมีขนาดลดลง แต่กลับมีความหนาแน่นของการเรียงตัวของเซลประสาทเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในส่วนฮิปโปแคมพัส อะมิกดาลา เอนโทไร-นอลคอร์เทก (Entorhinal cortex) และมีเดียล เซพทัล นิวคลีไอ (Medial septal nuclei) นอกจากนั้นยังพบการลดลงของเซลเพอร์กินเจ และเซลแกรนูล (Granular cell) ในซีรีเบลลัม[71,72] แม้จะมีการศึกษาถึงพยาธิสภาพในสมองถึงการเป็นสาเหตุของโรคออทิสซึ่ม แต่ก็ยังไม่ชัดเจน และนักวิจัยก็ยังต้องทำการศึกษาเพื่อเพิ่มหลักฐานในการสนับสนุนปัจจัยนี้โดยเฉพาะการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ทันสมัยมากขึ้นเพื่อการศึกษา

3.2) ปัจจัยด้านประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiologic Factors)

มีสมมติฐานของปัจจัยด้านประสาทสรีรวิทยาอยู่ 2 สมมติฐาน ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคออทิสซึ่ม ได้แก่ สมมติฐานแรกคือ "Primary Cortical Dysfunction" ซึ่งนำเสนอครั้งแรกโดย Prior[73] เนื่องจากผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม มักมีความผิดปกติทางด้านภาษา และการสื่อสาร เขาเชื่อว่าน่าจะเกิดความผิดปกติในสมองส่วนคอร์เทกซึ่งควบคุมด้านภาษาและการสื่อสาร ส่วน Ornitz[74] ได้ตั้งสมมติฐานที่สอง คือ สมมติฐานที่เชื่อในผลของพยาธิสรีรวิทยาของสมองในส่วนก้านสมอง และส่วนไดเอนเซพาลิก (Diencephalic) โดยเฉพาะส่วนของพอนส์(Pons) สมองส่วนกลาง (Midbrain) ซับสแตนเทียไนกรา (Substantia nigra) และธาลามัส (Thalamus) โดยสรุปจาก

การสังเกตพฤติกรรมของผู้ป่วยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนสิ่งที่รับรู้หรือสัมผัส แล้วตอบสนองออกมาได้อย่างเหมาะสม

4. ปัจจัยทางชีวเคมี (Biochemical Factors)

ปัจจุบันมีการให้ความสนใจกับสารสื่อประสาท (Neurotransmitter) และสารเคมีในระบบประสาท (Neurochemical substances) ซึ่งน่าจะมีผลต่อความผิดปกติที่แสดงออกในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม เนื่องจากขาดหลักฐานยืนยันถึงพยาธิสภาพที่แน่นอนของสมองแต่กลับมีหลักฐานแสดงถึงความผิดปกติของระบบจุลภาค และการทำงานของสมองมากกว่า อีกทั้งยังพบผลสำเร็จของการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม ประกอบกับความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ในการศึกษาเกี่ยวกับระบบประสาท ทำให้นักวิจัยมุ่งประเด็นไปที่สารสื่อประสาท และสารเคมีในระบบประสาทว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคออทิสซึ่ม[3] แต่ก็ยังคงมีข้อโต้แย้งของการทำงานของสารเหล่านี้อยู่ โดยสารที่ได้รับความสนใจ ได้แก่

4.1) ซีโรโทนิน (Serotonin, 5-hydroxy tryptamine) โดยปกติซีโรโทนินมักทำหน้าที่ในการควบคุมอารมณ์ ความเจ็บปวด การรับความรู้สึก การนอนหลับ ความอยากอาหาร การเรียนรู้ และความจำ Anderson, Freedman และCohen[75] ได้รายงานว่าพบภาวะสูงเกินของซีโรโทนินในเลือด (Hyperserotonin) ของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม แต่ยังมีการวิจัยที่แย้งผลของเขาอยู่ เช่น การวิจัยของ Minderaa, Anderson และ Volkmar[76] ซึ่งไม่พบความแตกต่างของระดับสารซีโรโทนินในเลือดของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม และในกลุ่มผู้ควบคุมทำให้ยังไม่สามารถสรุปกลไกและความสัมพันธ์ของซีโรโทนินกับการเกิดโรคออทิสซึ่มได้

4.2) โดพามีน (Dopamine) ทำหน้าที่ควบคุมในการเรียนรู้ การสั่งการ ความอยากอาการและกระหายน้ำ พฤติกรรมทางเพศ ควบคุมระบบประสาทและระบบต่อมไร้ท่อ Young และคณะ[77] ได้รายงานในผลของการใช้ยาในกลุ่ม dopamine receptor-blocking-agents ในการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มจะมีอาการสงบลง และยอมรับการเรียนในชั้นเรียนพิเศษมากขึ้น ในทางตรงข้ามในการใช้ยาที่มีฤทธิ์เหมือนโดพามีน (Dopamine agonist) จะทำให้พฤติกรรม เช่น ซน ไม่อยู่นิ่ง ก้าวร้าวและชอบทำอะไรซ้ำๆ มีความรุนแรงมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงมีงานวิจัยที่โต้แย้งผลของโดพามีนที่มีต่อการเกิดโรคออทิสซึ่มอยู่ เช่น การวิจัยของ Cohen และคณะ[78] ซึ่งไม่พบความแตกต่างของสารออกฤทธิ์ของโดพามีนในน้ำหล่อเลี้ยงสมองของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม และเด็กปกติที่เป็นกลุ่มควบคุมทำให้ยังคงไม่อาจสรุปถึงความสัมพันธ์ของโดพามีนกับโรคนี้ได้

4.3) อีพิเนพริน (Epinephrine) และนอร์อีพิเนพริน (Norepinephine) ซึ่งสารทั้งสองตัวนี้มักถูกนำมากล่าวถึงร่วมกันเนื่องจากความซ้อนเหลื่อมของหน้าที่ของมัน โดยทั่วไป สารทั้งสองจะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด ความสนใจและสมาธิ ความจำ ความกังวล และการเรียนรู้ Lake และคณะ[79] พบว่าระดับนอร์อีพิเนพรินในเลือดของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมีระดับสูงกว่าปกติ ในทางตรงข้าม Launay และคณะ[80] กลับพบว่าผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมีระดับของสารดังกล่าวต่ำกว่าปกติ ทำให้ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้เช่นเดียวกัน

4.4) สารชีวเคมีอื่นๆ นอกจากสารชีวเคมีดังที่กล่าวมาข้างต้น การศึกษาวิจัยที่ผ่านมายังคงให้ความสนใจกับสารชีวเคมีอีกหลายชนิด ได้แก่ เปปไทด์ (Peptide), 3-metroxy-4-hyproxyphenylethylene-glycol, ครีเอทีน ฟอสโฟไคเนส (Creatine phosphokinase) เป็นต้น

5. ปัจจัยด้านภูมิคุ้มกัน (Immunologic Factors)

Chess[81] รายงานถึงความสัมพันธ์ของการเกิดโรคออทิสซึ่มกับภาวะโรคหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์ ส่วน Deykin และ Macmahon[82] พบว่าโรคออทิสซึ่มมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหัดเยอรมัน และไข้หวัดใหญ่ขณะตั้งครรภ์ ประมาณร้อยละ 5 ของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา รวมถึงความเชื่อว่าวัคซีนคางทูม หัด และหัดเยอรมัน (Mump-Measle-Reubella; MMR) มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคออทิสซึ่ม และทำให้มีการถดถอยของอาการของโรค แต่ก็มีการศึกษาเพื่อโต้แย้งเรื่องสมมติฐานนี้ เช่นการศึกษาของ Taylor และคณะ[83] ที่พบว่าวัคซีนนี้ไม่ได้มีผลต่อการเกิดโรคและการถดถอยของโรคออทิสซึ่ม ดังนั้นจึงยังไม่อาจสรุปความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันกับโรคออทิสซึ่มได้เช่นกัน

ลักษณะทางคลินิกของโรค

โรคออทิสซึ่มมีความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคซึ่งเป็นลักษณะทางพฤติกรรมและการแสดงออก คือ การพบความบกพร่องสามประการ (Triad of impairments)[3] ดังต่อไปนี้

1. ความบกพร่องในการสร้างความสัมพันธ์กับสังคม (Impairment of social interaction) มักพบว่าผู้ป่วยไม่สร้างปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น ไม่สบตา ไม่แสดงออกถึงความรัก และการรับความรัก เช่น ทารกไม่ตอบสนองต่อการกอดหรืออุ้มของพ่อแม่ หรือเด็กเล็กไม่ร้องเรียกหาผู้ดูแลเมื่อได้รับอุบัติเหตุ ไม่สามารถแยกระหว่างผู้ปกครองกับคนแปลกหน้าได้ ไม่มีการพัฒนาพฤติ-กรรมการยึดติดกับผู้ใกล้ชิดเหมือนในเด็กปกติ และมักปฏิบัติต่อบุคคลต่างๆ เหมือนสิ่งของ ไม่ตอบสนองต่อบุคคลต่างๆ ทำให้ในระยะแรกพ่อแม่มักสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคหูหนวก ซึ่งกว่าจะมีการวินิจฉัย ยอมรับและเข้าใจว่าเด็กเป็นโรคออทิสซึ่มนั้นมักจะอยู่ในช่วงที่ผู้ป่วยมีอายุสองขวบปีขึ้นไปแล้ว

2. ความบกพร่องในการสื่อสาร (Impairment of social communication) ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมักไม่มีหรือมีความล่าช้าและเบี่ยงเบนในพัฒนาการทางภาษา มักใช้ภาษาที่ไม่มีความหมาย และพูดเลียนแบบหรือพูดซ้ำในคำสุดท้ายที่ได้ยิน (Echolalia) พูดด้วยประโยคที่ผิดหลักไวยกรณ์ มักจะแสดงออกถึงอารมณ์ต่างๆ ของตน เช่น โกรธ ดีใจ หรือ กลัวด้วยท่าทางหรืออารมณ์ที่รุนแรงเกินพอดี และผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะขาดความเข้าใจในภาษาที่บุคคลทั่วไปใช้กันด้วย

3. ความบกพร่องในเรื่องจินตนาการ (Impairment of imagination) ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมักไม่มีจินตนาการตามวัยเช่นเดียวกับเด็กปกติ ชอบเล่น หรือทำกิจกรรมซ้ำๆ แม้กระทั่งการรับประทานอาหาร และชอบอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดิมๆ ไม่ชอบการเปลี่ยนแปลง มีความสนใจ และยึดติดกับสิ่งของหรือเรื่องราวที่ไม่สมควรตามปกติของเด็ก เช่น สนใจสิ่งของชิ้นเล็กๆ หมุนได้ หรือสนใจเรื่องตัวเลข อย่างมากเกินพอดี ที่สำคัญเด็กกลุ่มนี้มักมีความไวต่อเสียง แสง กลิ่นและสัมผัสมากกว่าเด็กปกติ แต่พบว่ามีความทนต่อความเจ็บปวดสูงกว่าเด็กปกติ[5,10] ซึ่งยังสัมพันธ์กับพฤติกรรมก้าวร้าว และชอบทำร้ายตนเองของผู้ป่วยอีกด้วย และผู้ป่วยโรคนี้มักมีสมาธิและความสนใจในช่วงสั้นๆ รวมถึงภาวะความบกพร่องในการเรียนรู้ด้วย โดยการศึกษาของ Rutter[9] พบว่ามีเพียงร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มที่มีระดับสติปัญญาสูงกว่า 50 และมีเพียงร้อยละ 20-30 ที่ระดับสติปัญญาสูงกว่า 70

โรคออทิสซึ่มมักเกิดในเด็กเล็กโดยทั่วไปมักพบก่อนอายุ 3 ปี โดยที่อาการผิดปกติต่างๆ จะเริ่มแสดงออกไม่พร้อมกันซึ่งการตรวจพบและวินิจฉัยได้อย่างทันท่วงทีมีความสำคัญอย่างมากต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค

การบำบัดรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง และเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับโรคออทิสซึ่ม โดยมีวิธีในการรักษาอยู่หลายวิธี เช่น การรักษาทางร่างกาย การใช้ยาเพื่อการรักษา การบำบัดทางจิต การปรับพฤติกรรม และการศึกษาพิเศษ พบว่ารูปแบบของการบำบัดผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มที่ได้ผลมักต้องประกอบไปด้วยการรักษาทั้งทางร่างกายและพฤติกรรม การฝึกทักษะ การศึกษาที่สร้างพื้นฐานทางสังคม การเรียนรู้ การสื่อสารและการปรับตัวให้แก่ผู้ป่วยโดยต้องอาศัยบุคลากรหลายแขนงร่วมกัน เช่น นักการศึกษาพิเศษ นักฝึกพูด ผู้สอนทักษะและวิชาชีพ ครู แพทย์ รวมถึงการมีส่วนร่วมของผู้ปกครองนั้นมีความสำคัญที่สุด พบว่าการตรวจวินิจฉัยโรคโดยรวดเร็ว และเข้าทำการบำบัดรักษาได้ทันท่วงที และต่อเนื่องจะมีผลสำเร็จในการรักษาสูง

โดยทั่วไปมักสนับสนุนให้ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มอยู่ร่วมกับคนในครอบครัว และชุมชนของตนเองมากกว่าอยู่ในสถานบำบัด แต่ในกลุ่มที่มีความผิดปกติมาก หรือระดับสติปัญญาอยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก มักต้องเข้ารับการรักษาหรืออยู่ในสถาบันเพื่อการบำบัด

การรักษาโดยการใช้ยาซึ่งมักเป็นยาในกลุ่มยากล่อมประสาท (Transquilizer) แพทย์มักเลี่ยงในการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงของยาเหล่านี้ แต่จะนำมาใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมที่รุนแรงหรือไม่เหมาะสม เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วยเองและบุคคลรอบข้าง และการรักษาโดยวิธีอื่นๆ ไม่ได้ผล โดยที่ผ่านมามีการใช้ยาบำบัดทางจิตเวชในทางที่ผิดมากมาย จนกระทั่งปัจจุบันการใช้ยาเพื่อการรักษามักเป็นทางเลือกสุดท้าย หรือกรณีที่จำเป็นจริงๆ เท่านั้น พฤติกรรมบางประเภทของผู้ป่วยที่มีการนำยาเข้าไปรักษานั้น Tsai[3] ได้สรุปรวบรวมไว้แบ่งตามพฤติกรรมเช่น

1. พฤติกรรมย้ำคิดย้ำทำหรือทำอะไรซ้ำๆ มีการแนะนำให้ใช้ยาฮาโลเพอริดอล (Haloperidol) คลอมิพรามีน (Clomipramine) หรือ ฟลูออซิทีน (Fluoxetine)

2. พฤติกรรมขาดสมาธิอย่างรุนแรง ไม่อยู่นิ่ง (Hyperactivity) และหุนหันพลันแล่นนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสติปัญญาสูง นิยมใช้ยาเพื่อควบคุม โดยยาที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นตัวแรก คือ ยาเมธิพีนิเดต (Methyphenidate) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองยาดังกล่าว อาจจะร่วมกับการมีพยาธิสภาพของระบบประสาทด้วย แนะนำให้ใช้ยาฮาโลเพอริดอล คลอนิดีน (Clonidin)

และ อิมิพรามีน (Imipramine) แทน แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสติปัญญาปานกลางหรือต่ำ มีการแนะนำให้เลือกใช้ยาฮาโลเพอริดอล เป็นตัวแรกและถ้าไม่ตอบสนองในการแนะนำให้ใช้ ยาคลอนิดีน หรือ อิมิพรามีนต่อไป

3. พฤติกรรมแปลกแยก ไม่สังคม ควรพิจารณาใช้ยานาลทรีโซน (Naltrexone) รวมถึงการใช้ยาชนิดนี้ในการบำบัดรักษาพฤติกรรมการทำร้ายตนเองด้วย

4. พฤติกรรมก้าวร้าว พบว่ายาตัวแรกที่ควรใช้ คือ ยาฮาโลเพอริดอล และถ้าไม่ตอบสนองมีการแนะนำให้ใช้ลิเธียม (Lithium) หรือ โพรพาโนลอล (Propanolol) แทน

5. พฤติกรรมการหลับที่ผิดปกติของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม กล่าวคือมักจะมีการหลับในช่วงกลางวัน และตื่นในเวลากลางคืน ยาที่นิยมนำมาใช้ในผู้ป่วยผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม เพื่อแก้ไขการนอนหลับผิดปกติ ได้แก่ ยาคลอรัลไฮเดรต และพบว่าผู้ป่วยบางรายมีอาการตอบสนองที่ดีต่อยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต้านฮีสทามีน (Antihistamine) เช่น ไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine)

ในปัจจุบันนี้การรักษาโดยวิธีใดวิธีหนึ่งมักไม่ได้ผลสำเร็จในการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม งานวิจัยส่วนใหญ่จึงพยายามเน้นไปที่ผลการรักษาร่วมระหว่างหลายๆ วิธี เช่น การบำบัดรักษาทางพฤติกรรม ร่วมกับการใช้ยา เป็นต้น

การพยากรณ์โรค

โรคออทิสซึ่มเป็นความผิดปกติที่จะเป็นอยู่ตลอดชีวิต โดยมักจะไม่มีการถดถอย แต่พบว่าอาจมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับสติปัญญาสูง และได้รับการรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม จะสามารถเรียนหรือดำรงชีวิตอยู่ได้ ภายใต้การดูแลช่วยเหลือเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

สภาวะช่องปากและความต้องการการรักษาทางทันตกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม

Klien และ Nowak[5] ได้นำเสนอว่าผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมักมีพฤติกรรมในการบริโภคอาหารหวาน ชอบรับประทานอาหารซ้ำๆ ชนิด ประกอบกับการประสานงานของกล้ามเนื้อบดเคี้ยวที่ไม่ค่อยดี และมีความลำบากในการดูแลทันตสุขภาพโดยผู้ดูแลและทันตแพทย์ ทำให้ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม มีความเสี่ยงต่อโรคปริทันต์และฟันผุมากกว่าเด็กปกติ แต่การศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยา เช่น การวิจัยของ Kamen และ Skier[10] และงานวิจัยของ Morinushi และคณะ[84] ที่ได้สำรวจปัญหาทันตสุขภาพและความต้องการการรักษาทางทันตกรรมในกลุ่มผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม พบว่าผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มไม่ได้มีปัญหาโรคในช่องปากสูงกว่าเด็กปกติเลย ส่วน Shapira และคณะ[85] พบว่าผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มโดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่ได้เข้ารับการบำบัดในสถาบันจะพบปัญหาของโรคปริทันต์มาก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เข้ารักษาอยู่ตามสถาบัน หรือ เด็กปกติ แต่รายงานค่าฟันผุ ถอน อุดของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นกลับต่ำกว่าในเด็กปกติ

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าปัญหาโรคในช่องปากของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นไม่ใช่ปัญหาที่แตกต่างจากผู้ป่วยเด็กปกติ แต่ปัญหาด้านพฤติกรรมและความร่วมมือของผู้ป่วยนั้นกลับเป็นปัญหาที่สำคัญกว่า ดังที่ได้กล่าวมาแล้วถึงพฤติกรรมและลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม ซึ่งย่อมแสดงให้เห็นถึงปัญหาทางด้านพฤติกรรมที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยเด็กปกติอย่างแน่นอน เช่น ปัญหาในการสื่อสารและการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างทันตแพทย์และผู้ป่วย ปัญหาสมาธิและความอดทนสั้น ต่อต้านการรักษา ไวต่อเสียง แสง กลิ่น และสัมผัสมากกว่าเด็กปกติ และไม่ชอบความเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมักมีความบกพร่องของระบบกล้ามเนื้อ และการประสานงานกันของกล้ามเนื้อมัดต่างๆ ไม่ดี รวมถึงกล้ามเนื้อบดเคี้ยวด้วย[5,10,11] ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดการกระตุกโดยไม่เจตนาระหว่างการรักษาได้

การรักษาทางทันตกรรมที่จำเป็นอย่างมากสำหรับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้น คือ งานทันตกรรมป้องกันต่างๆ และการส่งเสริมทันตสุขภาพ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษาได้ และมีพฤติกรรมที่เป็นอุปสรรคต่อการรักษา ดังนั้นทันตแพทย์ควรจะให้ทันตสุขศึกษาแก่ผู้ดูแล แนะนำเรื่องอาหารกับทันตสุขภาพ และตรวจเพื่อคงสภาพเป็นระยะทุก 3 เดือน[5,11,12,13] แต่ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องให้การรักษา กุญแจที่สำคัญสำหรับการรักษาทันตกรรมผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้น ก็คือ การจัดการกับพฤติกรรมของผู้ป่วยที่เป็นอุปสรรคขัดขวางการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และเกิดความปลอดภัยแก่ตัวผู้ป่วยเอง

การจัดการพฤติกรรมผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม

จากปัญหาด้านพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มดังกล่าวมาแล้วข้างต้น ได้ทำให้ทันตแพทย์พยายามหาวิธีการเพื่อจัดการพฤติกรรมของผู้ป่วยกลุ่มนี้หลากหลายวิธี โดยได้รวบรวม และสรุปรูปแบบการจัดการพฤติกรรม จากการศึกษาวิจัยหลายๆ งานโดยพิจารณาในหลายแง่มุมของปัญหาดังต่อไปนี้

1. ปัญหาที่เกิดจากความบกพร่องในการสื่อสารและการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างทันตแพทย์ และผู้ป่วย ; Klien และ Nowak[5] , Wright[12] และ Kopel[15] ได้นำเสนอสอดคล้องกันว่าวิธีการปรับพฤติกรรมต่างๆ ที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กปกติหลายวิธีสามารถนำมาใช้ได้ดีในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มเพื่อก่อให้เกิดการสื่อสารและเข้าใจกันมากที่สุด โดยควรเน้นที่วิธีบอก–แสดง–ทำ การใช้คำพูดที่ชัดเจน สั้นๆ เข้าใจง่ายและเหมาะสมกับเด็ก และการส่งเสริมพฤติกรรมเชิงบวก เช่น การพูดชม การตบมือหรือการให้รางวัล เหล่านี้ยังคงใช้ได้ผลดีเสมอแม้กระทั่งกับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม เช่นเดียวกับงานวิจัยเชิงทดลองในคลินิกของ Lowe และ Lindermann[13] ใช้วิธีการปรับพฤติกรรมเชิงบวกกับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มในการรักษาทางทันตกรรม และสรุปว่าได้ผลเป็นอย่างดี นอกจากนี้มีงานวิจัยที่พยายามศึกษาถึงการสื่อสารกับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มด้วยการใช้สื่อรูปภาพ (Visual pedagogy) ซึ่งก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ผู้วิจัยสรุปว่าให้ผลดีในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มได้[14] แต่การศึกษาวิจัยและรายงานเหล่านี้สามารถทำการรักษาทางทันตกรรมได้เพียงแค่การตรวจภายในช่องปาก การถ่ายภาพรังสี และงานทันตกรรมป้องกัน เช่น การขัดฟันเท่านั้น ซึ่งยังคงไม่มีรายงานถึงการปรับพฤติกรรมเชิงบวก ที่มีต่อการรักษาทางทันตกรรมหัตถการอื่นๆ

2. ปัญหาเนื่องจากการไม่ชอบความเปลี่ยนแปลง และชอบอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดิมๆ ของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้น Wright[12] และ Kopel[15] ได้แนะนำว่าการนัดผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างสม่ำเสมอและบ่อยกว่าการนัดผู้ป่วยเด็กปกติ เป็นการสร้างความคุ้นเคยที่ดี นอกจากนี้การลองซักซ้อม หรือจำลองสถานการณ์การมาพบทันตแพทย์ที่บ้าน การพาผู้ป่วยไปคลินิกทันตกรรมพร้อมผู้ปกครองหรือพี่น้อง หรือการยอมสละเวลาเพื่อนัดผู้ป่วยมาเพื่อสร้างความคุ้นเคยกับคลินิกทันตกรรมและทันตแพทย์ จะเป็นวิธีในการปรับพฤติกรรมที่ดีสำหรับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มร่วมกับการปรับพฤติกรรมเชิงบวก แต่ยังคงไม่มีการศึกษาวิจัยถึงผลของวิธีการนี้ต่อระดับความร่วมมือทางทันตกรรม

3. บรรยากาศของคลินิกทันตกรรม เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่ควรพิจารณาเนื่องจากผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มไม่ชอบความเปลี่ยนแปลง ชอบอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่คุ้นเคย จึงควรจัดให้เด็กได้มารับการรักษาในคลินิกที่มีลักษณะเดิมๆ และเด็กกลุ่มนี้มักถูกเบี่ยงเบนความสนใจได้ง่าย สมาธิสั้น มักถูกกระตุ้นได้ง่าย ไวต่อเสียง แสง กลิ่น และสัมผัสต่างๆ ดังนั้นในการจัดคลินิกควรให้อยู่ในบริเวณที่สงบ ไม่มีเสียงรบกวน การใช้เครื่องมือต่างๆ ที่มีเสียงดัง เช่น high power suction ควรใช้เท่าที่จำเป็น ไม่ควรมีการปรับไฟที่ใช้ในคลินิกบ่อย และควรจัดเก็บวัสดุอุปกรณ์ต่างๆ ที่มีกลิ่นให้เรียบร้อย

4. รูปแบบการนัด เนื่องจากผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มมักมีภาวะสมาธิสั้น และความอดทนต่ำ ถูกเบี่ยงเบนความสนใจได้ง่าย ดังนั้นการจัดระบบนัดให้ผู้ป่วยควรทำอย่างมีระบบ คือ การนัดแต่ละครั้งไม่ควรนัดนานเกินไป นัดในช่วงเวลาเดิมๆ ที่เด็กเคยมา และไม่ควรให้รอนานเกิน 10 – 15 นาที [5,10,11,12]

5. ในการรักษาทางทันตกรรมแก่เด็กพิเศษทุกกลุ่ม รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยโรคออทิส-ซึ่มนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้วิธีการเชิงลบหรือการบังคับต่างๆ เช่น การใช้เสียงเพื่อควบคุม หรือการใช้มือปิดปาก เนื่องจากมักใช้ไม่ได้ผล และก่อให้เกิดความฝังใจในทางที่ไม่ดีแก่ผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยดิ้นหรือสะบัด ควรใช้การจับยึดผู้ป่วยแบบง่ายๆ โดยผู้ช่วยทันตแพทย์หรือผู้ปกครอง หรือการใส่เครื่องมือช่วยอ้าปาก ซึ่งยังเป็นการป้องกันอันตรายจากการรักษาที่จะเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยอีกด้วย[12,18] นักวิจัยบางคนเชื่อว่าการสัมผัสร่างกายด้วยสัมผัสที่มั่นคง และหนักแน่นสามารถเพิ่มความเชื่อมั่นให้แก่ผู้ป่วยได้[16,17] ในขณะเดียวกันมีการคัดค้านการใช้วิธีการรุนแรงในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มอยู่มากมาย[5,6,7,10,13,14,15] โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาของ Lindermann และ Henson[6] สรุปว่าการใช้วิธีจัดการพฤติกรรมด้วยการบังคับ การใช้เสียงเพื่อควบคุม รวมถึงการปรับพฤติกรรมเชิงลบต่างๆ จะเป็นการทำให้ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มเกิดพฤติกรรมการทำร้ายตนเองเพิ่มมากขึ้น เช่นเดียวกับรายงานของ Saemundsson และ Robert[7] ได้กล่าวไว้ว่าการใช้วิธีปรับพฤติกรรมในเชิงลบต่างๆ กับผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นมีผลทำให้พฤติกรรมบางอย่าง เช่น พฤติกรรมการทำร้ายตนเองของผู้ป่วยรุนแรงมากขึ้น

6. การปรับพฤติกรรมโดยการใช้ยา ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาคลายกังวล หรือการดมยาสลบเพื่อช่วยในการจัดการกับพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นสามารถทำได้ในกรณีที่จำเป็นโดยมีการคำนึงถึงผลดี-ผลเสียที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยอย่างรอบคอบแล้ว ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มถือเป็นผู้ป่วยประเภทหนึ่งที่ตรงตามข้อบ่งชี้ของแนวทางการรักษาภายใต้การใช้ยาคลายกังวล การ

ทำให้หลับ และการดมยาสลบในผู้ป่วยทางทันตกรรมสำหรับเด็ก ของชมรมทันตกรรมสำหรับเด็กแห่งสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1998 (The American Academy of Pediatric Dentistry 's Guidelines for the Elective Use of Conscious Sedation, Deep Sedation and General Anesthesia in Pediatric Dental Patients; Revised May,1998)[86] กล่าวคือผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นไม่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษาได้ เนื่องจากความพิการทางการเรียนรู้ และความผิดปกติของอารมณ์และจิตใจ ซึ่งการปรับพฤติกรรมโดยการใช้ยาคลายกังวลนั้น นอกจากจะช่วยลดปัญหาพฤติกรรมต่อต้าน และเพิ่มประสิทธิภาพทางการรักษาทางทันตกรรมแล้ว ยังเป็นการส่งเสริมความรู้สึกทางด้านบวกให้แก่ผู้ป่วยอีกด้วย เนื่องจากไม่ต้องมีการต่อต้าน ขัดขืน หรือใช้กำลังเข้าควบคุมจึงไม่ส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นมักไม่พบว่ามีปัญหาโรคทางระบบอื่นๆ อยู่ ซึ่งเป็นข้อดีเพราะไม่เป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการรักษาทางทันตกรรมภายใต้การใช้ยาคลายกังวล ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ามีหลายการวิจัยที่ได้เสนอการใช้ยาคลายกังวลเป็นทางเลือกหนึ่งในการจัดการพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มซึ่งวิธีปรับพฤติกรรมโดยไม่ใช้ยานั้นไม่เพียงพอ[5,10,15,19,20] เริ่มมีการกล่าวถึงครั้งแรกโดย Kopel[15] ในปี ค.ศ.1977 เขาได้เสนอบทความเกี่ยวกับการจัดการพฤติกรรมผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มสำหรับการรักษาทางทันตกรรม และคัดค้านการใช้วิธีการบังคับต่างๆ โดยสนับสนุนวิธีการส่งเสริมพฤติกรรมในเชิงบวก และมีการเสนอวิธีการใช้ยาคลายกังวลในผู้ป่วยที่มีปัญหาพฤติกรรมรุนแรงและยากจะจัดการได้

ในปี ค.ศ.1979 Braff และ Nealon[21] ได้เสนองานวิจัยที่ศึกษาย้อนหลังถึงผลของยาคลายกังวลที่ใช้ในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มจำนวน 14 ราย โดยใช้ยาคลายกังวลต่างชนิดกันไป พบว่ามี 10 รายที่สามารถให้การรักษาจนเสร็จสิ้นได้ ผู้วิจัยสรุปว่า การตอบสนอง และผลของยาคลายกังวลในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มนั้นไม่สามารถคาดการณ์ได้แน่นอน ส่วนมากการใช้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิดจะให้ผลดีกว่าการใช้เพียงชนิดเดียว แต่ก็ยังไม่มีการระบุว่ายาชนิดใดที่ให้ประสิทธิภาพในการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยอย่างเป็นที่น่าพอใจอย่างโดดเด่น โดยในการวิจัยนี้แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจน แต่ก็พบว่า 5 ใน 10 รายของผู้ป่วยที่รับการรักษาทางทันตกรรมจนเสร็จสิ้นนั้น เป็นการใช้ยาไนเซนทิล (Nisentil) ร่วมกับยาฟีเนอร์แกน (Phenergan) หรือยาวิสทาริล ซึ่งเป็นการบริหารยาด้วยวิธีการฉีดทั้งสิ้น อีกทั้งยาไนเซนทิลนี้เป็นชื่อทางการค้าของยาแอลฟาโพรดีน (Alphaprodine) ที่มีการรายงานถึงผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของยาและทางบริษัทผู้ผลิตได้เรียกคืนยาและเลิกผลิตยาชนิดนี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980[22] และยาที่ประสบความสำเร็จรองจากยาไนเซนทิลนั้น คือ ยาแวเลี่ยม (Valium) ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ร่วมกับยาวิสทาริล หรือยาคลอรัลไฮเดรต ให้ผลดีในการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มเช่นกัน

ซึ่งแวเลี่ยมนั้นเป็นชื่อทางการค้าของยาไดอะซีแปม จึงนับว่ายาไดอะซีแปมนั้นเป็นยาคลายกังวลที่น่าสนใจสำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มอีกชนิดหนึ่งต่อไป

สำหรับยาคลายกังวลที่ได้รับความนิยมในทางทันตกรรมสำหรับเด็ก นั่นก็คือยาคลอรัลไฮเดรต ร่วมกับยาไฮดรอกไซซีนชนิดรับประทาน และ/หรือ การสูดดมก๊าซไนทรัสออก-ไซด์ / ออกซิเจน กลับไม่สามารถให้ผลเป็นที่น่าพอใจในการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มระหว่างการรักษาได้[19,20,21,23]

ดังนั้นแม้การรักษาทางทันตกรรมภายใต้การใช้ยาคลายกังวลจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยโรคออทิสซึ่ม แต่ก็ยังไม่อาจหาข้อสรุปถึงชนิดของยาคลายกังวลที่เหมาะสมและให้ประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

การรักษาทางทันตกรรมภายใต้การใช้ยาคลายกังวล

วัตถุประสงค์ของการใช้ยาคลายกังวลระหว่างการรักษาทางทันตกรรมตามแนวทางการรักษาภายใต้การใช้ยาคลายกังวล การทำให้หลับ และการดมยาสลบในผู้ป่วยทางทันตกรรมสำหรับเด็ก ของชมรมทันตกรรมสำหรับเด็กแห่งสหรัฐอเมริกา[86] กำหนดไว้ว่า เพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบ ลดพฤติกรรมอันเป็นอุปสรรคต่อการรักษา ส่งเสริมประสิทธิภาพของการรักษาทางทันตกรรมให้ดีขึ้น โดยที่ผู้ป่วยยังคงมีกลไกการป้องกันตนเองโดยอัตโนมัติ (Protective reflex) อยู่อย่างครบถ้วน สร้างทัศนคติและความรู้สึกที่ดีต่อการรักษาทางทันตกรรม และส่งเสริมความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วยอีกด้วย ดังนั้นการใช้ยาคลายกังวลจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่วงการทันตกรรมนิยมนำมาใช้ในการจัดการพฤติกรรมผู้ป่วย เพราะนอกจากประโยชน์ตามวัตถุประสงค์ที่กล่าวไปแล้ว การใช้ยาคลายกังวลนั้นก็ยังสามารถทำได้โดยทันตแพทย์ที่ผ่านการฝึกฝนมาแล้ว ภายในคลินิกทันตกรรมที่มีเครื่องมือพร้อมสำหรับการรักษาภายใต้การใช้ยาคลายกังวล และยังเหมาะกับการทำหัตถการทางทันตกรรมที่มีความยุ่งยากน้อย และใช้เวลาไม่มาก

การปรับพฤติกรรมโดยการใช้ยาคลายกังวลนั้น ปัจจุบันเริ่มมีบทบาทมากขึ้นในการจัดการพฤติกรรมของผู้ป่วยเด็กปกติที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษาได้ เนื่องมาจากอายุที่น้อยเกินไป หรือมีความกลัวและความกังวลอยู่สูง และไม่สามารถปรับพฤติกรรมแบบไม่ใช้ยาได้ Nathan[87] ได้ทำการสำรวจวิธีการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาไม่ให้ความร่วมมือต่อการรักษา พบว่าวิธีการมัดหรือห่อตัวเด็กมีแนวโน้มในการใช้ที่ลดลงมาก คือ เหลือเพียงร้อยละ 4 ของทันตแพทย์ทั่วประเทศสหรัฐอเมริกาที่เข้าร่วมงานวิจัย และในกรณีที่ใช้วิธีการห่อตัว คือ กรณีผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีพัฒนาการตามปกติ แต่มีพฤติกรรมต่อต้านการรักษา และต้องการรับการรักษาเพียงเล็กน้อย เช่น บรูณะฟันเพียงซี่เดียว เป็นต้น และในการศึกษาครั้งนี้ก็ยังไม่สนับสนุนวิธีการใช้มือปิดปาก และการใช้เสียงเพื่อควบคุมอีกด้วย นอกเหนือจากงานวิจัยนี้พบว่าในคณะทันตแพทยศาสตร์ ของบางมหาวิทยาลัยในต่างประเทศห้ามมิให้มีการใช้วิธีปรับพฤติกรรมเชิงลบต่างๆ กับผู้ป่วยเด็กเลยอีกด้วย[57] โดยแนวโน้มส่วนใหญ่หันมาให้ความสนใจกับการปรับพฤติกรรมโดยการใช้ยา เนื่องจากคำนึงถึงผลต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยที่ดีกว่าการใช้วิธีบังคับ หรือวิธีการเชิงลบ ซึ่งการศึกษาของ Nathan[87] นั้นก็ยังพบด้วยว่าทันตแพทย์ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจกับประสิทธิภาพของการรักษาภายใต้การใช้ยาคลายกังวล โดยยาคลายกังวลที่นิยมใช้กันมากที่สุดเพื่อปรับพฤติกรรมผู้ป่วย คือ การสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน[88-90] ซึ่งมีทั้งแบบที่ใช้เพียงลำพังหรือใช้ร่วมกับการให้ยาคลายกังวลชนิดรับประทาน โดยวิธีการรับประทานเป็นวิธีการบริหารยาคลายกังวลที่นิยมใช้กันมากที่สุดในวงการทันตกรรมสำหรับเด็ก[88,89] เนื่องจากวิธีการรับประทาน

นั้นสามารถทำได้สะดวกโดยทันตแพทย์ภายในคลินิกทันตกรรม มีความปลอดภัยสูง และเกิดความผิดพลาดน้อย ในขณะที่การบริหารยาโดยวิธีฉีดนั้นแม้จะได้ผลที่ชัดเจน และออกฤทธิ์ได้รวดเร็วกว่า แต่ทางทันตกรรมสำหรับเด็กนั้นยังมีข้อจำกัดในการใช้อยู่มาก เช่น ความไม่ชำนาญของทันตแพทย์ ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่อาจแสดงได้เร็วกว่า เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วยมากกว่า อีกทั้งยังเป็นการยากที่จะทำการฉีดยาให้แก่เด็กที่มีพฤติกรรมต่อต้าน หรือในเด็กที่มีความพิการต่างๆ และที่สำคัญการให้ยาคลายกังวลโดยวิธีการรับประทานนั้นบางกรณียังสามารถออกฤทธิ์ได้ไม่แพ้วิธีการฉีด แต่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิตน้อยกว่า มีความต้องการในการใช้เครื่องมือพิเศษเพื่อสังเกตค่าสถิติชีพ และบุคลากรเพื่อดูแลผู้ป่วยเป็นพิเศษน้อยกว่าอีกด้วย

ในการเลือกใช้ยาคลายกังวลนั้นควรคำนึงถึงคุณสมบัติของยาที่ใช้ด้วย โดยคุณสมบัติของยาคลายกังวลในอุดมคตินั้นควรเป็นไปดังนี้ คือ มีประสิทธิภาพในการลดความกลัวและความวิตกกังวล ทำให้ผู้ป่วยสงบในระหว่างการรักษาได้ดี มีความปลอดภัยในการใช้สูง ไม่ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียกลไกการป้องกันตนเองโดยอัตโนมัติ บริหารยาได้ง่ายดูดซึมได้ดี ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว และผู้ป่วยสามารถฟื้นคืนสภาพได้เร็วโดยปราศจากอาการตกค้างจากฤทธิ์ยา

ยาคลายกังวลที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุดในวงการทันตกรรมสำหรับเด็กนั้น คือ การสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน[88,89] เนื่องจากคุณสมบัติที่ดีหลายประการ ได้แก่ สามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว ปรับเพิ่ม-ลดขนาดยาได้ระหว่างการใช้ มีฤทธิ์แก้ปวด และมีความปลอดภัยในการใช้สูง แต่ก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจนนั้นก็มีข้อเสียและข้อจำกัดในการใช้อยู่มากเช่นกัน ได้แก่ ประสิทธิภาพของยานั้นค่อนข้างต่ำเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความกลัวหรือกังวลเพียงเล็กน้อย และต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยในการสูดดมก๊าซจากหน้ากากครอบจมูกด้วย อีกทั้งในปัจจุบันยังมีการตระหนักถึงผลข้างเคียงของก๊าซไนทรัสออกไซด์ที่มีต่อบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องทำงานเกี่ยวข้องกับก๊าซนี้เป็นเวลานาน ผลข้างเคียงดังกล่าว ได้แก่ การมีผลรบกวนหรือลดการทำงานของระบบเลือด ระบบหายใจ และระบบสืบพันธุ์[33,34,53] สำหรับยาคลายกังวลชนิดรับประทานที่ได้รับความนิยมสูงสุด คือ ยาคลอรัลไฮเดรต ที่ใช้ร่วมกับยาไฮดรอกไซซีน เนื่องจากมีความปลอดภัยสูงสำหรับการใช้ในผู้ป่วยเด็ก แต่รายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยาคลายกังวลร่วมกับการรักษาทางทันตกรรมครั้งล่าสุดในปี ค.ศ.1988[90] พบว่าผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ปี รับการรักษาทางทันตกรรมภายใต้การใช้ยาคลายกังวลดังนี้ คือ ยาคลอรัลไฮเดรต 1500 มก. ร่วมกับยาไฮดรอกไซซีน 25 มก.และการสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจนอัตราส่วน 50/50 ซึ่งถือว่าเป็นการใช้ยาที่สูงเกินขนาด เพราะยาคลอรัลไฮเดรตนั้นมีการแนะนำให้ใช้ได้ในขนาด 50 มก./กก. (น้ำหนักตัว) และขนาดสูงสุดไม่เกิน 1,000 มก. นอกจากจะให้ยาคลอรัลไฮเดรตเกิน

ขนาดแล้วยังมีการเสริมฤทธิ์ด้วยยาไฮดรอกไซซีนอีกด้วย ซึ่งถือว่าเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยยิ่งขึ้น ผู้ป่วยรายนี้ถูกกดการทำงานของระบบหายใจ หัวใจหยุดเต้น และเสียชีวิตในที่สุด นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าการใช้ยาคลอรัลไฮเดรตในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก (มากกว่า 20 กก.) จะใช้ได้ยาก เนื่องจากต้องใช้ในขนาดสูงสุดที่แนะนำไว้เท่านั้น และอาจไม่ให้ผลเท่าที่ควร อีกทั้งยาที่ผู้ป่วยต้องรับประทานก็จะมีปริมาณมากด้วย ส่งผลต่อปัญหาความร่วมมือในการรับประทานยาตามมา และการใช้ยาในปริมาณมากก็อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้ Saamivaara และคณะ[45] ได้ทำการเปรียบเทียบผลของยาคลอรัลไฮเดรต กับยามีดาโซแลมชนิดรับประทานในผู้ป่วยเด็กที่จะต้องเข้ารับการผ่าตัดอวัยวะช่องหูและคอ พบว่าผู้ป่วยมีการยอมรับยามีดาโซแลมมากกว่า ส่วนเรื่องผลของยาต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยนั้น พบว่าต้องใช้ยาคลอรัลไฮเดรตขนาดสูงถึง 75 มก./กก. (น้ำหนักตัว) จึงจะให้ผลที่ดีในผู้ป่วยเด็กเล็ก (อายุน้อยกว่า 5 ปี) และให้ผลได้ในระดับปานกลางเมื่อใช้ในขนาด 25 – 50 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ส่วนยามีดาโซแลมนั้นมีการใช้ในขนาด 0.4 – 0.6 มก./กก.(น้ำหนักตัว) ออกฤทธิ์ได้ในระดับปานกลางในกลุ่มเด็กเล็ก แต่กลับให้ผลในการทำให้ผู้ป่วยเด็กโตสงบได้ดีมาก นอกจากนี้ยาคลอรัลไฮเดรตยังต้องใช้ในปริมาณที่มากกว่า โดยเฉพาะในเด็กโตที่มีน้ำหนักตัวมาก นำมาซึ่งความยุ่งยากในการบริหารยาอีกด้วย อีกทั้งผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ของยาคลอรัลไฮเดรตก็มีมากมาย เช่น รสชาดขม เฝื่อน ไม่เป็นที่ยอมรับของผู้ป่วย และระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการเป็นสารก่อมะเร็งของยาคลอรัลไฮเดรต เนื่องมาจากสารออกฤทธิ์ที่ได้หลังการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยาคลอรัลไฮเดรตนั้นมีความเป็นพิษอยู่สูง และในกรณีที่มีการได้รับสารนั้นอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมในร่างกายได้[49]

นอกเหนือจากยาคลอรัลไฮเดรต และก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจนแล้ว ยังมีการพยายามศึกษาถึงผลของยาในกลุ่มอื่นๆ เพื่อหาชนิดของยาคลายกังวลที่มีประสิทธิภาพสูงสุด เพราะปัจจุบันยังคงไม่สามารถหายาคลายกังวลที่มีคุณสมบัติเหมือนยาคลายกังวลในอุดมคติได้ โดยยาในกลุ่มยาลดความเจ็บปวดและออกฤทธิ์เสพติด เช่น เมดเพอริดีน (Meperidine) นั้น มีคุณสมบัติในการทำให้ผู้ป่วยสงบได้ดีมาก แต่ก็มีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ และมีอันตรายต่อผู้ป่วยมากด้วย

ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน เป็นยากลุ่มที่มีความปลอดภัยในการใช้ และไม่ควรมองข้ามอีกกลุ่มหนึ่ง ยาเบนโซไดอะซีพีนนี้เป็นยากลุ่มระงับความกังวลและยานอนหลับที่นิยมใช้ในวงการแพทย์ในปัจจุบันทดแทนยานอนหลับในกลุ่มบาร์บิทูเรท (Barbiturate) ซึ่งมีผลข้างเคียงและทำให้เกิดการติดยาได้มากกว่า โดยยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนนี้มีความเฉพาะเจาะจงในการ

ทำงานที่สมองมากกว่ายาบาร์บิทูเรท จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดี และมีความปลอดภัยในการใช้สูงกว่า ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญและเป็นที่รู้จักกันดี ได้แก่ ยาไดอะซีแปม และยามีดาโซแลม เป็นต้น

ยาเบนโซไดอะซีพีน

เป็นยาที่น่าสนใจสำหรับการใช้เป็นยาคลายกังวลเนื่องจากมีการออกฤทธิ์หลัก 3 ประการ คือ การคลายกังวล การทำให้ง่วงซึมหรือเป็นยานอนหลับ และการทำให้ลืมเหตุการณ์ได้ชั่วขณะ จึงเป็นยาที่น่าสนใจกลุ่มหนึ่งสำหรับการใช้เป็นยาคลายกังวลในผู้ป่วยที่ต้องรับการรักษาทางการแพทย์หรือทันตกรรมต่างๆ แบบไม่พักค้างคืน ยาเบนโซไดอะซีพีนนี้เริ่มมีการกล่าวถึงครั้งแรกในปี ค.ศ. 1957 โดยยาตัวแรกที่มีการสังเคราะห์ขึ้นเป็นยาต้นแบบของยาในกลุ่มนี้ คือ ยาคลอไดอะซีพอกไซด์ (Chlordiazepoxide) จนกระทั่งปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มีด้วยกันหลายชนิด แตกต่างกันไปในส่วนของโครงสร้างและโมเลกุลประกอบ ซึ่งทำให้คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยานั้นแตกต่างกันด้วย เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิดและมีคุณสมบัติหลายประการที่แตกต่างกัน จึงมีการจัดแบ่งยาในกลุ่มนี้ออกเป็นกลุ่มย่อยๆ ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ ได้แก่

- ยาที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์นาน ได้แก่ ไดอะซีแปม คลอไดอะซีพอกไซด์ และฟลูราซีแปม (Flurazepam) เนื่องจากภายหลังการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา (Metabolism) ในร่างกายแล้วจะได้สารออกฤทธิ์ (active metabolite) ที่มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า 30 ชั่วโมง

- ยาที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์ปานกลาง ได้แก่ ลอราซีแปม (Lorazepam) ทีมาซี-แปม (Temazepam) และออกซาซีแปม (Oxazepam) ยากลุ่มนี้ส่วนใหญ่มักถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ที่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5 – 30 ชั่วโมง

- ยาที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ มีดาโซแลม และไตรอะโซแลม (Triazolam) ยากลุ่มนี้มักถูกเปลี่ยนเป็นสารที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า 5 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนมีอวัยวะเป้าหมายที่สำคัญ คือ ระบบประสาทส่วน-กลาง (Central Nervous System) มักจะไม่มีการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนปลาย โดยการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้จะเกิดที่ตัวรับซึ่งเฉพาะเจาะจงต่อยา คือ ตัวรับเบนโซไดอะซีพีน (Benzodiazepine receptor) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ GABA (Gamma Amino Butyric Acid) receptor – chloride ion channel macromolecular complex ซึ่งมักจะอยู่ที่สมองส่วนธาลามัส

ระบบลิมบิก (Limbic system) ไฮโปธาลามัส (Hypothalamus) ซีรีบรัลคอร์เทก (Cerebral cortex) ซีรีเบลลัม (Cerebellum) สมองส่วนกลาง (Midbrain) ฮิปโปแคมพัส (Hippocampus) เมดัลลา ออบลองกาตา (Medulla oblongata) พอนส์ และไขสันหลัง (Spinal cord) โดยเฉพาะในระบบลิมบิก ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมเรื่องความกังวลและอารมณ์ต่างๆ โดยส่งกระแสประสาทต่อไปยังสมองส่วนหน้าเพื่อให้เกิดการแปรกระแสประสาทนั้น และตอบสนองเป็นการแสดงออกของอารมณ์ในแบบต่างๆ เช่น การร้องไห้ วิตกกังวล กลัว หรือตื่นตระหนก ซึ่งเมื่อเบนโซไดอะซีพีนจับกับตัวรับของมันแล้ว จะส่งผลให้ GABA จับกับ GABA-receptor ได้มากขึ้น มีผลต่อการเปิด chloride channel เพิ่มขึ้น และยับยั้งการนำกระแสประสาทในส่วนนั้นได้

ผลในการเป็นยานอนหลับนั้นเกิดจากการยับยั้งการนำกระแสประสาท และลดความวิตกกังวลมากกว่าเป็นการยับยั้งโดยตรงที่ศูนย์กลางการตื่นตัว (Center of Alertness) ผลในการเป็นยากันชักนั้นเกิดจากการยับยั้งการนำกระแสประสาทหรือปิดการส่งกระแสประสาทในส่วนของจุดควบคุมการชัก (Epileptic focus) ผลในการเป็นยาคลายกล้ามเนื้อนั้นเกิดจากการยับยั้งการทำงานในส่วนเซลประสาทสั่งการของไขสันหลัง (Spinal motor nerve) และสุดท้ายในเรื่องผลการทำให้ลืมเหตุการณ์ชั่วขณะที่ยาออกฤทธิ์นั้นเป็นผลที่แปรตามขนาดของยา โดยมีการออกฤทธิ์ที่ส่วนของฮิปโปแคมพัสซึ่งควบคุมในเรื่องความทรงจำ

นอกจากการออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลางแล้วยาเบนโซไดอะซีพีนยังมีการออกฤทธิ์บางส่วนกับระบบหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย แต่มีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งผลของยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนต่อระบบหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นไปดังต่อไปนี้

ผลที่มีต่อระบบหายใจนั้น การใช้ยาในขนาดปกติเพื่อเป็นยาคลายกังวล และการใช้ในผู้ป่วยปกติที่ไม่มีโรคของระบบหายใจอยู่ มักจะไม่มีผลประการใด หรือเพียงแต่กดการทำงานของระบบหายใจเล็กน้อยเท่านั้น[91-93] แต่การใช้ยาในขนาดที่สูงเกินที่ได้รับการแนะนำไว้ หรือใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคของระบบหายใจอยู่แล้ว หรือการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ออกฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาท เช่น ยาแก้ปวดกลุ่มเสพติด หรือแอลกอฮอลล์ จะทำให้ยามีผลการกดการทำงานของระบบหายใจ การตอบสนองต่อก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ลดลง และอาจทำให้หยุดหายใจได้ โดยเฉพาะการบริหารยาด้วยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ จากการศึกษาของ Foster และคณะ[94] พบว่ายามีดาโซแลมที่ใช้เกิน 0.15 มก./กก. (น้ำหนักตัว) โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ จะกดการทำงานของระบบหายใจได้และมีอาการทางคลินิกอย่างชัดเจน สำหรับไดอะซีแปมนั้นมีรายงานการกด

การหายใจอยู่น้อยมาก ซึ่งมักเป็นผลตามจากการฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำเช่นกัน[94] แต่การบริหารยาโดยวิธีรับประทาน และใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม ยังไม่พบว่ามีรายงานถึงอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้ต่อระบบหายใจ

ส่วนผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นก็เช่นเดียวกับระบบหายใจ คือ ถ้าใช้ในขนาดที่เหมาะสม และใช้ในผู้ป่วยที่ปกติแข็งแรงดี ไม่มีปัญหาของระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ ยาเบนโซไดอะซีพีนก็จะไม่มีผลข้างเคียง หรือมีเพียงแค่กดการทำงานของระบบนี้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น[48,91-93] กล่าวคือ ความดันโลหิต และปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (Cardiac output) จะลดลง และมักจะมีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ โดยผลดังกล่าวนี้มักพบภายหลังการใช้ยามีดาโซแลมชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำอีกเช่นกัน ซึ่งเป็นผลทางอ้อมจากการลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย และจะรุนแรงมากขึ้นถ้าผู้ป่วยมีปัญหาของระบบหัวใจและหลอดเลือดสืบเนื่องอยู่ก่อน Foster และคณะ[95] พบว่าการใช้ยามีดาโซแลมขนาด 0.15 มก./กก.(น้ำหนักตัว) โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ มีผลในการลดความดันโลหิต แต่ไม่มีผลในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนยาไดอะซีแปมนั้นไม่พบรายงานถึงอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเลย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Pharmacological effects)

1. ลดความกังวล (Antianxiety) ในขนาดยาต่ำๆ จะมีฤทธิ์ในการคลายกังวล โดยมักจะออกฤทธิ์กับสมองส่วนลิมบิก และสมองส่วนอื่นที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์

2. ระงับประสาท (Sedative) ต้องใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าระดับที่ใช้ในการเป็นยาคลายกังวล ยานี้จะทำให้ผู้ที่ได้รับสงบ ง่วงซึม และหลับ ซึ่งเป็นผลตามจากการลดการนำกระแสประสาทโดยทั่วไป และการผ่อนคลายความกังวล

3. กันชัก (Anticonvulsant) ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนหลายชนิด นิยมใช้เป็นยากันชัก ในการรักษาโรคลมชัก ซึ่งต้องใช้ในขนาดยาสูง หรือให้ทางเส้นเลือดดำ

4. คลายกล้ามเนื้อ (Muscle relaxant) ยาในกลุ่มนี้สามารถใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อได้แต่ต้องใช้ในขนาดยาสูงๆ จึงไม่เป็นที่นิยมนัก

5. ลืมเหตุการณ์ในขณะที่ยาออกฤทธิ์ (Anterograde amnesia) ซึ่งการออกฤทธิ์ในการทำให้ลืมเหตุการณ์นี้มักเกิดในการใช้ยาเพื่อระงับประสาท หรือทำให้ง่วงซึม และผลในการลืมเหตุการณ์นี้จะแปรตามขนาดยาที่ใช้

ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ของยา (Adverse reactions)

1. คลื่นไส้ อาเจียน จากรายงานของ Reves[91] ว่ามีการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนขึ้นประมาณร้อยละ 15 - 19 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยามีดาโซแลมในการศึกษาของเขา ซึ่งเป็นผลตามของการบริหารโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำทั้งสิ้น ส่วนยาไดอะซีแปมนั้นมีรายงานการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนน้อยมากและมักเป็นผลตามของการฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำเช่นกัน Litchfield[96] ได้ทำการศึกษากรณีผู้ป่วยย้อนหลังจำนวน 2,468 คน ที่ได้รับยาไดอะซีแปมโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ พบว่าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนอยู่ประมาณร้อยละ 4.5 เท่านั้น

2. การกดระบบประสาทส่วนกลาง อาการที่พบมาก ได้แก่ อาการสลึมสลือ ง่วงซึม ตาพร่า ระบบประสาทสั่งการ (Psychomotor System) บกพร่อง หรือทำงานไม่ประสานกัน เห็นภาพหลอน หรือเกิดอาการตกค้างของฤทธิ์ยา ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งภายหลังการใช้ยาไดอะซีแปม และยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ได้ยาวนาน

3. Paradoxical effect คือ อาการตรงข้ามกับฤทธิ์ยา ได้แก่ อาการสับสน ก้าวร้าว หรือตื่นเต้น ซึ่งมักเกิดในผู้สูงอายุ หรือในผู้ป่วยที่มีอาการตื่นกลัวอยู่มาก

4. ภาวะดื้อยาและติดยา (Drug tolerance and dependence) การดื้อยานั้นมักเกิดในกรณีที่มีการใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานประมาณ 4 เดือนขึ้นไป ส่วนการติดยานั้น มักเกิดในกรณีที่มาใช้ยาขนาดสูงๆ และเป็นเวลานานร่วมด้วย โดยเมื่อหยุดยาจะทำให้เกิดอาการถอนยา (Withdrawal symptoms) เช่น นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย วิตกกังวล สั่น คลื่นไส้อาเจียน หรือ ชักได้ ซึ่งผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ในข้อนี้มักเกิดในกรณีการใช้ยาผิดวิธี

5. กดการทำงานของระบบหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังที่ได้กล่าวไว้ในเรื่องผลของยาต่อระบบทั้งสองแล้ว แต่ในการนำมาใช้เพื่อเป็นยาคลายกังวล หรือเป็นยานำสลบนั้นมักไม่พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่อันตรายใดๆ ของยาในกลุ่มนี้[48,91-93] ซึ่งรายงานส่วนใหญ่ก็มักเป็นผลข้างเคียงต่อสองระบบนี้ภายหลังการใช้ยามีดาโซแลม แต่จากการศึกษาของ

Litman[97] ถึงผลข้างเคียงที่มีต่อระบบหายใจของยามีดาโซแลมชนิดรับประทานขนาด 0.7 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ร่วมกับการสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน อัตราส่วน 40/60 พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มตัวอย่างคนใดที่เกิดการลดลงของออกซิเจนในกระแสเลือด หรือถูกกดการทำงานของระบบหายใจ และยังมีรายงานที่แสดงถึงการใช้ยามีดาโซแลมในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคของระบบหายใจอยู่ แต่ก็ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงหรืออันตรายใดๆ เกิดขึ้นกับผู้ป่วยถ้าใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องเหมาะสม[98,99] และแม้จะดูเหมือนว่ายาไดอะซีแปมนั้นมีรายงานถึงผลข้างเคียงต่อทั้งสองระบบนี้อยู่น้อยมาก แต่จากการศึกษาของ Donaldson[100] ที่ได้รวบรวมกรณีผู้ป่วยที่เกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาไดอะซีแปม พบภาวะกดการทำงานของระบบหายใจในผู้ป่วยเด็กเล็ก (อายุ 33 เดือน) และเสียชีวิตในที่สุด และในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ก็สามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นและเสียชีวิตได้เช่นกัน ซึ่งทั้งหมดเกิดภายหลังการฉีดยาไดอะซีแปมเข้าเส้นเลือดดำในปริมาณที่สูง อย่างไรก็ตามรายงานการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยในการใช้ยาไดอะซีแปมและยามีดาโซแลมหลายๆ งานวิจัยนั้นไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงต่อระบบการหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือดของยาทั้งสอง[101-104]

6. ปฏิกิริยาระหว่างยากับยา โดยเฉพาะกับยาที่มีฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางเหมือนกัน จะส่งผลให้มีการเสริมฤทธิ์กันในการกดการทำงานของระบบประสาทมากขึ้น หรือใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบอยู่แล้ว อาจส่งผลให้เกิดภาวะกดการทำงานของระบบหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

ดังจะเห็นได้ว่ายาเบนโซไดอะซีพีนนี้เป็นยาที่มีความเป็นพิษ และผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์น้อยมาก โดยมักเป็นผลตามมาจากการบริหารยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือใช้ยาเกินขนาด อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกินขนาดที่มีรายงานถึงส่วนมาก ได้แก่ อาการสับสน สลึมสลือ มึนงง และกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน และในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคของระบบหายใจหรือระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้วจะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ของยามากขึ้น และจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาก็ยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงต่อระบบอื่นๆ ของร่างกายนอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น[48,91,92,105] และยากลุ่มเบนโซไดอะซีพีนนี้มียาต้านฤทธิ์ คือ ยาฟูลมาซีนิล (Flumazenil) ซึ่งสามารถนำมาเป็นยาแก้อาการไม่พึงประสงค์ของยาเบนโซไดอะซีพีนในกรณีฉุกเฉินได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากคุณสมบัติที่ดีต่างๆ ของยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน คือ การละลายในไขมันได้ดี จึงสามารถถูกดูดซึมได้รวดเร็วในทางเดินอาหาร และกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี มี

ความปลอดภัยในการใช้ และประสิทธิภาพสูง ทำให้มีการนำยาเบนโซไดอะซีพีนมาใช้เป็นยาคลายกังวลร่วมกับการรักษาทางการแพทย์ เช่น ศัลยกรรม การดมยาสลบ และการรักษาทางทันตกรรม ซึ่งการนำยาไปใช้งานนั้นขึ้นกับการเลือกคุณสมบัติของยาให้ใกล้เคียงกับความต้องการของผู้ใช้และงานที่ทำให้มากที่สุด โดยทางการแพทย์นิยมนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ก่อนการดมยาสลบแล้วทำการรักษาหรือทำหัตถการต่างๆ แต่ทางทันตกรรมนั้นกลับนิยมใช้เป็นยาคลายกังวล เพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบและยังคงอยู่ในระดับที่รู้สึกตัวร่วมกับการรักษามากกว่า ซึ่งต่างจากทางการแพทย์ เนื่องด้วยลักษณะของหัตถการทางทันตกรรมนั้นใช้เวลาไม่นาน มีความยุ่งยากและซับซ้อนน้อย และการใช้ยาคลายกังวลสามารถทำได้เองโดยทันตแพทย์ภายในคลินิกทันตกรรม อีกทั้งการรักษาภายใต้การดมยาสลบย่อมไม่สะดวกสำหรับทันตแพทย์ เพราะต้องทำในห้องผ่าตัดของโรงพยาบาล ต้องมีบุคลากร และเครื่องมือพิเศษในการดมยาสลบมากขึ้น

สำหรับผู้ป่วยเด็กนั้น ยาเบนโซไดอะซีพีนถูกนำมาใช้ด้วยหลากหลายวัตถุประสงค์ไม่ต่างจากผู้ใหญ่ เช่น เป็นยาทางจิตเวช ยาคลายกล้ามเนื้อ ยากันชัก เป็นยาคลายกังวลและใช้ก่อนการดมยาสลบ ซึ่งยาในกลุ่มนี้ก็แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดี มีความปลอดภัยสูง และมีรายงานถึงผลข้างเคียงหรืออันตรายแก่ผู้ป่วยเด็กอยู่น้อยมาก โดยยาเบนโซไดอะซีพีนที่นิยมนำมาใช้ในเด็ก ได้แก่ ยาไดอะซีแปม และยามีดาโซแลม

ยาไดอะซีแปม มีการแนะนำครั้งแรกในปี ค.ศ.1963 และมีการนำมาใช้กันอย่างกว้างขวางในการเป็นยาคลายกังวลและเป็นยานอนหลับ สำหรับผู้ป่วยเด็กนั้นทางการแพทย์นิยมนำมาใช้เป็นยานอนหลับ ยากันชัก หรือรักษาอาการวิตกกังวล แต่ทางทันตกรรมนั้นนิยมนำมาใช้เพื่อจัดการพฤติกรรมผู้ป่วยร่วมกับการทำหัตถการต่างๆ มากกว่า โดยยาไดอะซีแปมจะถูกดูดซึมได้ดี และออกฤทธิ์ได้ในเวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมง มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานปานกลางถ้าให้ยาเพียงครั้งเดียว แต่ถ้ามีการให้ยาซ้ำจะออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนรูปเป็นสารออกฤทธิ์ที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน และถูกกำจัดได้ค่อนข้างช้า ทำให้แม้ผลของยาที่แสดงทางคลินิกจะไม่ปรากฏแล้วแต่อาการตกค้างของยาจะยังคงมีอยู่ และลักษณะอาการบกพร่องของระบบประสาทสั่งการอันเกิดจากการตกค้างของยาก็จะยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่องด้วย ในการใช้ยาไดอะซีแปมเพื่อเป็นยาคลายกังวลร่วมกับการรักษาทางการแพทย์ และทันตกรรมนั้นสามารถทำได้สองแบบ คือ ให้ผู้ป่วยรับประทานยาในขนาดที่เหมาะสมหนึ่งครั้งในเวลากลางคืนก่อนวันนัดทำการรักษา และให้ยาอีกหนึ่งครั้งในวันนัด 1 - 2 ชั่วโมง ก่อนการรักษา[30-34,106] จะทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ยาวนานเหมาะกับการรักษาที่ต้องใช้เวลานาน แต่ต้องมีการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากจะมีอาการตกค้างของฤทธิ์ยาต่อเนื่อง เป็นเหตุให้ทันตแพทย์และการศึกษาวิจัยอีกมากมาย สนับสนุนและแนะนำให้บริหารยาไดอะซีแปมในแบบที่สอง คือ ให้ยาครั้งเดียวก่อนการรักษาประมาณ 1 - 2 ชั่วโมง[35,36,107] ซึ่งก็ให้ผลดีในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยเช่นกัน และยังมีข้อดีอีกหลายประการ ได้แก่ การให้ยาแบบครั้งเดียวนั้นสามารถควบคุมได้โดยทันตแพทย์ หรือแพทย์ผู้รับผิดชอบ ป้องกันการใช้ยาผิดวิธี และป้องกันการเกิดผลข้างเคียงจากยาในขณะที่ผู้ป่วยอยู่นอกเหนือการดูแลของแพทย์ ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ได้ไม่ยาวนานเกินไป และไม่มีการตกค้างของฤทธิ์ยานานเท่าการบริหารยาแบบสองครั้ง

ยาไดอะซีแปมนั้นมีการผลิตหลายรูปแบบ ได้แก่ ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ชนิดเหน็บทวารหนัก และชนิดรับประทาน สำหรับผู้ป่วยเด็กนั้นชนิดรับประทานเป็นชนิดที่ได้รับความนิยมที่สุด ซึ่งยาไดอะซีแปมมีการผลิตในรูปแบบยาเม็ดเพื่อรับประทานขนาด 2, 5 และ 10 มก. สำหรับการใช้เป็นยาคลายกังวลในผู้ป่วยเด็กมีการแนะนำให้ใช้ในขนาด 0.2 – 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) และขนาดสูงสุดไม่ควรเกิน 10 มก.[34,35,106] โดยมีทั้งที่สนับสนุนการบริหารยาแบบสองครั้ง และการบริหารแบบครั้งเดียวก่อนการรักษา 1 - 2 ชั่วโมงดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

Fell และคณะ[108] ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของยาไดอะซีแปมชนิดรับประทานสองขนาด คือ 0.25 และ 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ให้ก่อนการการทำหัตถการทางการแพทย์ประมาณ 90 นาที กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเด็กอายุ 2 – 12 ปี จำนวน 101 คน พบว่ายาทั้งสองขนาดให้ผลต่อการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยระหว่างการรักษา, ค่าสถิติชีพ (ความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจ) และทำให้ผู้ป่วยลืมเหตุการณ์ขณะรักษาได้ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าระดับความเข้มข้นของยาขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) ในเลือดของผู้ป่วย จะยังคงสูงอยู่นานแม้จะเสร็จสิ้นการรักษาและยาหมดฤทธิ์ทางคลินิกแล้ว ซึ่งย่อมจะไม่เป็นผลดีต่อผู้ป่วย อีกทั้งระดับความเข้มข้นของยาในเลือดนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับผลต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยแต่อย่างใด ดังนั้นผู้วิจัยจึงไม่สนับสนุนการเพิ่มขนาดยาไดอะซีแปมที่ให้แก่ผู้ป่วยจาก 0.25 เป็น 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) เนื่องจากยาทั้งสองขนาดมีประสิทธิภาพในการเป็นยาคลายกังวลที่ไม่แตกต่างกัน แต่ขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) นั้นอาจนำมาซึ่งผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า

งานวิจัยทางทันตกรรมอีกหลายงานก็ได้ศึกษาถึงผลของยาไดอะซีแปม และขนาดยาที่เหมาะสม เช่น งานวิจัยของ Badalaty, Houpt, Koenigsberg และคณะ[36] ซึ่งทำการเปรียบเทียบผลของยาคลอรัลไฮเดรตชนิดรับประทาน ขนาด 50 มก./กก.(น้ำหนักตัว) กับยาไดอะซีแปมชนิดรับประทานสองขนาด คือ 0.3 และ 0.6 มก./กก.(น้ำหนักตัว) ต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยเด็กอายุ 20 – 48 เดือน จำนวน 30 คน รอให้ยาออกฤทธิ์นาน 45 นาที และระหว่างการรักษาจะให้ผู้ป่วยสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน ในอัตราส่วน 50 / 50 ร่วมด้วย พบว่ายาทั้งสามรูปแบบที่ทำการทดสอบมีผลต่อพฤติกรรม และค่าสถิติชีพของผู้ป่วยไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาคลอรัลไฮเดรตเข้าสู่ภาวะหลับก่อนรับการรักษาเป็นจำนวนมากกว่า ซึ่งทำให้ทันตแพทย์ต้องเฝ้าระวัง และคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยมากขึ้น อีกทั้งยังพบการอาเจียนเกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาคลอรัลไฮเดรต และยาไดอะซีแปมขนาด 0.6 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่ายาไดอะซีแปมมีข้อดีเหนือกว่ายาคลอรัลไฮเดรตในแง่ที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะหลับตั้งแต่ก่อนการรักษา และยาไดอะซีแปมในขนาด 0.3 มก./กก.(น้ำหนักตัว) ก็มีข้อดี คือ ไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเหมือนขนาด 0.6 มก./กก.(น้ำหนักตัว)

Yanase และคณะ[109] ได้ศึกษาผลของยาไดอะซีแปมชนิดรับประทานขนาด 0.3 มก./กก.(น้ำหนักตัว) บริหารยาแบบครั้งเดียวก่อนการรักษาประมาณ 1 ชั่วโมง กับผลของยาหลอก ต่อความสำเร็จในการรักษา พฤติกรรมระหว่างการรักษา และค่าสถิติชีพของผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1 – 8 ปี จำนวน 25 คน พบว่า เมื่อผู้ป่วยได้ยาไดอะซีแปมในขนาดดังกล่าวจะมี

ลักษณะพฤติกรรมระหว่างการรักษาดีกว่าเมื่อได้รับยาหลอก แต่ผลต่อค่าสถิติของผู้ป่วยนั้นไม่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงสรุปว่ายาไดอะซีแปมชนิดรับประทานขนาด 0.3 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ให้ผลดีในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยเด็กที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา

Lindsay และ Yates[110] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่งทำการเปรียบเทียบผลของยาไดอะซีแปมขนาด 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ที่บริหารแบบครั้งเดียวก่อนการรักษาทางทันตกรรม 1 ชั่วโมง กับผลของยาหลอก และกลุ่มที่สองทำการเปรียบเทียบผลของยาไดอะซีแปมในขนาดเดิม แต่บริหารแบบสองครั้ง คือ หนึ่งครั้งในคืนก่อนวันนัดรักษา และอีกครั้งก่อนการรักษา 1 ชั่วโมง กับผลของยาหลอก พบว่าผลของยาไดอะซีแปมที่บริหารทั้งสองแบบนั้นให้ผลไม่ต่างจากยาหลอก โดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นจากการบริหารยาทั้งสองแบบ แต่จากการวิจัยครั้งนี้จะเห็นว่ายาไดอะซีแปมนั้นให้ผลไม่ดีเท่าที่ควร คือ ให้ผลไม่ต่างจากยาหลอก ซึ่งอาจจะมาจากขนาดยาที่ใช้ค่อนข้างต่ำเพียง 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว)

จากการวิจัยที่กล่าวมาแล้วข้างต้นทั้งหมด สามารถสรุปได้ว่า ยาไดอะซีแปมชนิดรับประทานขนาด 0.3 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ที่บริหารครั้งเดียวก่อนการรักษาประมาณ 45 – 60 นาที เป็นขนาดและการบริหารยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็ก อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยในการใช้ เพราะว่ายาในขนาดที่ต่ำกว่านี้ คือ 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) นั้นไม่ให้ผลที่ดีเพียงพอ แต่ขนาดที่สูงกว่านี้ เช่น 0.5 หรือ 0.6 มก./กก. (น้ำหนักตัว) นั้นก็ให้ผลต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยดีไม่ต่างกัน แต่จะมีผลเสียต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยมากกว่า

อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดเป็นการศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเด็กปกติ สำหรับในผู้ป่วยเด็กพิเศษนั้นมีรายงานการใช้ยาไดอะซีแปมร่วมกับการรักษาทางทันตกรรมดังนี้ คือ งานวิจัยของ Manford และ Robert[36] ได้ทำการศึกษาผลของยาคลายกังวลในผู้ป่วยเด็กที่มีความพิการต่างๆ อยู่ ส่วนใหญ่ของกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของระดับสติปัญญา และ/หรือพิการทางร่างกายร่วมด้วย โดยกลุ่มที่รองลงมาของตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่มีปัญหาทางด้านพฤติกรรมและอารมณ์ ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาทางทันตกรรม มีช่วงอายุระหว่าง 5 – 22 ปี และอายุสมองอยู่ระหว่าง 1.5 – 14 ปี ใช้ยาไดอะซีแปมชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ขนาด 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) เทียบกับยาหลอก ให้ยาก่อนการรักษาทางทันตกรรมประมาณ 1 ชั่วโมง ระหว่างการรักษาจะมีการสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจนในอัตราส่วนสูงกว่า 50 / 50 ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยาไดอะซีแปมจะ

มีการยอมรับ และมีพฤติกรรมระหว่างการรักษาที่ดี แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเลย

Diner และคณะ[37] ศึกษาผลของยาไดอะซีแปมที่ใช้ทางทวารหนักในผู้ป่วยที่มีความพิการทางสติปัญญาและทางร่างกาย จำนวน 42 ราย อายุอยู่ระหว่าง 4 – 31 ปี ทำการประเมินพฤติกรรมของผู้ป่วยก่อน พบผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับการรักษาโดยใช้ยาคลายกังวลทั้งสิ้น 20 ราย ใช้ยาไดอะซีแปมขนาด 1.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) สำหรับน้ำหนักตัว 20 กิโลกรัมแรก และใช้ยาขนาด 1.0 มก./กก. (น้ำหนักตัว) สำหรับน้ำหนักตัวส่วนที่เหลือ บริหารยาทางทวารหนักก่อนการรักษา 30 นาที พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาทางทันตกรรมภายใต้การใช้ยาคลายกังวลนั้น ทันตแพทย์สามารถให้การรักษาจนเสร็จสมบูรณ์ได้ ส่วนที่เหลือร้อยละ 20 นั้นต้องรับการรักษาภายใต้การดมยาสลบต่อไป ผู้วิจัยจึงสรุปว่า ยาไดอะซีแปมที่บริหารทางทวารหนักนั้นมีประสิทธิภาพที่ดีในการเป็นยาคลายกังวลสำหรับผู้ป่วยทางทันตกรรมที่มีความพิการของสติปัญญาและทางร่างกาย และไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงใดๆ แก่ผู้ป่วย ดังนั้นจากงานวิจัยในผู้ป่วยเด็กพิเศษทั้งสองงานนี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาไดอะซีแปมในการเป็นยาคลายกังวลระหว่างการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยเด็กพิเศษ แต่รูปแบบการบริหารยาที่ใช้ในงานวิจัยสองงานนี้ (ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และทางทวารหนัก) เป็นรูปแบบที่บริหารได้ยากโดยทันตแพทย์ภายในคลินิกทันตกรรม ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาวิจัยถึงผลของยาไดอะซีแปมในขนาด และรูปแบบการบริหารที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยเด็กพิเศษต่อไป

แม้ว่ายาไดอะซีแปมจะเป็นยาที่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันถึงความปลอดภัยในการใช้ทั้งในผู้ใหญ่[25-28] และในเด็ก[31,36,106,108,109] แต่ก็ยังมีรายงานถึงผลไม่พึงประสงค์ในการใช้กับผู้ป่วยเด็กอยู่ โดยเฉพาะกรณีการบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ การใช้ยาเกินขนาด หรือใช้ร่วมกับยาแก้ปวดในกลุ่มออกฤทธิ์เสพติด[100] ผลไม่พึงประสงค์ของยาไดอะซีแปมในผู้ป่วยเด็กได้แก่ การลดลงของความดันโลหิต หัวใจเต้นช้าลง (Bradycardia) อาเจียน และกดการทำงานของระบบหายใจ และมีรายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กหลังการบริหารยาชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเกินขนาดด้วย[100] แต่ยาไดอะซีแปมที่บริหารโดยวิธีรับประทานนั้นมีรายงานถึงผลข้างเคียงอยู่น้อยมาก โดยมักเป็นอาการที่ไม่มีอันตรายรุนแรง เช่น อาการตาพร่า มึนงง เสียการทรงตัว หรือง่วงซึม และ Paradoxical effect คือ ภาวะสับสน กระสับกระส่าย ตื่นเต้นหรือเห็นภาพหลอน ซึ่งมักเกิดในกลุ่มผู้สูงอายุ แต่ก็มีรายงานผลดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยเด็กได้เช่นกัน[53] ดังนั้นในการใช้ยาไดอะซีแปมกับผู้ป่วยเด็กก็ควรคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย และระมัดระวังการเกิดอาการข้างเคียงดังที่กล่าวมาแล้วร่วมด้วย

ในปัจจุบันมีการผลิตยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนออกมาใหม่ๆ หลายชนิดในลักษณะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ในระยะเวลาสั้น ได้แก่ ทีมาซีแปม และ มีดาโซแลม และมีการพัฒนาให้มีความใกล้เคียงกับคุณสมบัติของยาคลายกังวลในอุดมคติให้มากที่สุด เช่น ออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว มีความปลอดภัยในการใช้สูง และผู้ป่วยสามารถฟื้นคืนสภาพได้เร็ว นอกจากนี้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่สั้นลงนั้นทำให้แพทย์และทันตแพทย์สามารถเลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับการรักษาได้ โดยเฉพาะในการรักษาทางทันตกรรมสำหรับเด็กที่มีระยะเวลาในการรักษาที่ไม่ยาวนานนัก จึงได้มีการนำยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ได้สั้น เช่น มีดาโซแลมเข้ามาใช้กันมากขึ้น

ยามีดาโซแลม เป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนอีกชนิดหนึ่ง ที่มีฤทธิ์ในการระงับประสาท คือ ลดความตื่นตัว ทำให้ผู้ป่วยสงบลง และเป็นยานอนหลับ คือ ทำให้ผู้ป่วยง่วงซึม และเข้าสู่ภาวะหลับที่เลียนแบบการหลับตามธรรมชาติ เช่นเดียวกับยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มนี้

มีดาโซแลม ไฮโดรคลอไรด์ เป็นยามีดาโซแลมตัวแรกที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดย Fryer และ Walser ในปี ค.ศ.1976 และปัจจุบันมีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งทางการแพทย์และทันตกรรม[111] เนื่องจากประสิทธิภาพที่สูงกว่า และคุณสมบัติที่ดีกว่าไดอะซีแปมหลายประการ[51,91] ในการนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กนั้นมักมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นยาคลายกังวลร่วมกับการรักษาหรือทำหัตถการต่างๆ หรือก่อนการดมยาสลบ ยามีดาโซแลมเป็นยาที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับยาคลายกังวลในอุดมคติอยู่หลายประการ เช่น ออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์เหมาะสม ผู้ป่วยฟื้นคืนสภาพได้รวดเร็ว เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น (1 - 4 ชั่วโมง) และไม่พบอาการตกค้างของฤทธิ์ยาเหมือนไดอะซีแปม[50,51,53,91] อีกทั้งยังมีความปลอดภัยในการใช้สูง ทำให้ยามีดาโซแลมได้รับความนิยมนำมาใช้กันมากขึ้น

ยามีดาโซแลมได้รับการผลิตในหลายรูปแบบ และสามารถบริหารยาได้หลายวิธี เช่น การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การรับประทาน และการหยดจมูก โดยยามีดาโซแลมชนิดรับประทานนั้นได้รับการรับรองเรื่องความปลอดภัยจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแล้ว[51] และมีการผลิตเป็นรูปแบบยาเม็ดขนาด 15 มก. ในการนำยามีดาโซแลมมาใช้เป็นยาคลายกังวลสำหรับผู้ป่วยเด็กนั้น มีการแนะนำให้ใช้ชนิดรับประทานในขนาด 0.3 – 0.75 มก./ กก. (น้ำหนักตัว) และขนาดสูงสุดไม่ควรเกิน 20 มก.[35,48,91]

Feld, Negus และ White[40] ได้เปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลมชนิดรับประทานสามขนาด ได้แก่ 0.25, 0.5 และ 0.75 มก./กก.(น้ำหนักตัว) และยาหลอก ก่อนการดมยาสลบแล้วทำหัตถการทางการแพทย์ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 – 10 ปี จำนวน 124 คน ซึ่งถูกแบ่งเป็นสี่กลุ่มตามสี่รูปแบบยาที่ทดสอบ พบว่ายามีดาโซแลมในขนาด 0.75 มก./กก.(น้ำหนักตัว) นั้นจะทำให้ผู้ป่วยอยู่ในอาการสงบได้ดีที่สุด และแตกต่างจากอีกสามกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาด 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยมีพฤติกรรมระหว่างการรักษาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีเพียงพอและแพทย์สามารถทำการดมยาสลบให้แก่ผู้ป่วยได้ราบรื่นไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 0.75 มก./กก.(น้ำหนักตัว) และไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับกลุ่มตัวอย่างทั้งสี่กลุ่มของงานวิจัยนี้ ส่วนงานวิจัยของ Mcmillan และคณะ[41] ทำการเปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลมชนิดรับประทานสามขนาด ได้แก่ 0.5 ,0.75 และ 1 มก./กก.(น้ำหนักตัว) และยา

หลอก ต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยเด็กอายุ 1 – 6 ปี จำนวน 80 คน แบ่งเป็นสี่กลุ่ม และต้องไปรับการดมยาสลบแล้วทำหัตถการทางการแพทย์อีกเช่นกัน แต่การวิจัยนี้พบว่า ผลของยาทั้งสามขนาดต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยไม่แตกต่างกัน แต่ต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.75 และ 1 มก./กก. (น้ำหนักตัว) พบอาการข้างเคียงเกิดขึ้น ได้แก่ สูญเสียการทรงตัว สายตาพร่ามัว และพูดไม่ชัด ผู้วิจัยจึงได้สรุปว่ายามีดาโซแลมชนิดรับประทานขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) เป็นขนาดที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัยในการใช้

สำหรับงานวิจัยทางทันตกรรมที่ศึกษาผลของยามีดาโซแลมในการใช้กับผู้ป่วยเด็กนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลม กับยาคลายกังวลที่ได้รับความนิยมใช้ในวงการทันตกรรมสำหรับเด็กนั้น โดยส่วนหนึ่งเป็นการเปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลมชนิดรับประทานขนาด 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ก่อนการรักษาประมาณ 30 นาที กับผลของการสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน ในอัตราส่วน 50 / 50 ซึ่งยามีดาโซแลมได้แสดงให้เห็นถึงผลในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยที่ดีเหนือกว่า การสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจนเพียงอย่างเดียว ขณะที่ผลต่อความปลอดภัยต่อผู้ป่วยของยาทั้งสองนั้นไม่แตกต่างกัน[57,60,112]

ส่วนการเปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลมกับยาคลายกังวลชนิดรับประทานนั้น Singh และ คณะ[58] ได้เปรียบเทียบผลในการปรับพฤติกรรมระหว่างการรักษาทางทันตกรรมของยาสามชนิด ได้แก่ ยามีดาโซแลม ขนาด 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ยาไทรคลอฟอส (Triclofos) ขนาด 70 มก./กก. (น้ำหนักตัว) และยาโปรเมตธาซีน ขนาด 1.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 – 9 ปี จำนวน 90 คน แบ่งเป็นสามกลุ่ม กลุ่มละ 30 คนเท่าๆ กัน ซึ่งล้วนเป็นผู้ป่วยเด็กปกติแต่มีปัญหาไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ยาทั้งสามชนิดถูกบริหารโดยวิธีรับประทาน ผลการวิจัยพบว่ายามีดาโซแลมให้ผลในเรื่องความไวในการออกฤทธิ์ คะแนนพฤติกรรมระหว่างการรักษา คะแนนความง่ายในการรักษา การฟื้นคืนสภาพของผู้ป่วย และการลืมเหตุการณ์ขณะยาออกฤทธิ์ดีกว่ายาอีกสองชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าสถิติชีพต่างๆ ของผู้ป่วยซึ่งแสดงถึงความปลอดภัยในการใช้ยาทั้งสามนั้นไม่แตกต่างกัน และไม่มีรายงานผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงใดๆ

Dallman และคณะ[56] ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการฟื้นสภาพของยามีดาโซแลมชนิดพ่นจมูกขนาด 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) กับยาคลอรัลไฮเดรตขนาด 62.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ร่วมกับยาโปรเมตธาซีนขนาด 12.5 มก.ชนิดรับประทาน

ในผู้ป่วยเด็กปกติอายุ 24 – 54 เดือน จำนวน 31 คน และระหว่างการรักษาทางทันตกรรมจะให้ผู้ป่วยสูดดมก๊าซไนทรัสออกไซด์ / ออกซิเจน ในอัตราส่วน 50 / 50 ร่วมด้วย พบว่ายาคลอรัล-ไฮเดรต และยาโปรเมตธาซีน ออกฤทธิ์นานประมาณ 48.9 นาที ส่วนยามีดาโซแลมออกฤทธิ์นานประมาณ 42.1 นาที สำหรับผลในการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยนั้นไม่พบความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองชนิด เช่นเดียวกับความปลอดภัยในการใช้งาน แต่พบว่าในเรื่องการฟื้นคืนสภาพของผู้ป่วยที่ได้รับยามีดาโซแลมจะเร็วกว่า

จากผลการวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ายามีดาโซแลมชนิดรับประทานนั้นสามารถให้ผลในการเป็นยาคลายกังวลที่ดีสำหรับผู้ป่วยเด็ก อีกทั้งยังมีความปลอดภัยในการใช้ โดยขนาดที่ควรเลือกใช้ก็คือ 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) เนื่องจากสามารถให้ประสิทธิภาพที่ดีไม่ต่างจากยาในขนาดที่สูงกว่า (0.75 และ 1 มก./กก.น้ำหนักตัว) อีกทั้งยังไม่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง และปัญหาความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาปริมาณมากอีกด้วย

ปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาถึงผลการเป็นยาคลายกังวลของยามีดาโซแลมในผู้ป่วยเด็กพิเศษอยู่น้อยมาก เช่นการวิจัยของ Fukuta และคณะ[24] ได้ใช้ยามีดาโซแลมชนิดหยดจมูกขนาด 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางสติปัญญากลุ่มต่างๆ 21 ราย และเป็นผู้ป่วยโรคออทิสซึ่มรวมอยู่ด้วย 9 ราย ผู้วิจัยสรุปว่าการใช้ยามีดาโซแลมชนิดหยดจมูกนั้นสามารถทำได้ง่ายในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเหล่านี้ ออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว (5–10 นาที) ทำให้พฤติกรรมระหว่างการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น มีความง่ายในการรักษา และไม่พบอาการข้างเคียงใดๆ จากการใช้ยา อีกทั้งผู้ป่วยยังสามารถฟื้นสภาพได้อย่างรวดเร็ว แต่จากการวิจัยนี้ยังไม่อาจที่จะใช้เป็นหลักฐานทางวิชาที่ยืนยันผลของยามีดาโซแลมในผู้ป่วยเด็กพิเศษได้ดีนัก เนื่องจากงานวิจัยนี้ยังคงมีปัจจัยรบกวน และอคติในการประเมินผลอยู่มาก ได้แก่ การวิจัยนี้เป็นเพียงการรายงานผลของยามีดาโซแลมชนิดหยดจมูกขนาด 0.2 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ไม่มีการเปรียบเทียบกับผลของยาหลอก หรือยาชนิดอื่น ในเรื่องการประเมินผลของยาต่อความยาก-ง่ายในการรักษาทำโดยทันตแพทย์ผู้บริหารยาและให้การรักษาผู้ป่วย ย่อมก่อให้เกิดอคติในการประเมินสูง อีกทั้งแบบประเมินคะแนนพฤติกรรมระหว่างการรักษาที่ใช้เป็นแบบประเมินโดยรวม 4 ระดับคะแนน ซึ่งประเมินเพียงครั้งเดียวหลังเสร็จสิ้นการรักษา และทำโดยทันตแพทย์ผู้รักษาอีกเช่นกัน ซึ่งแบบประเมินพฤติกรรมนั้นไม่สามารถอธิบายถึงรายละเอียดของพฤติกรรมได้ดีนัก และยังมีอคติในการประเมินสูงอีกด้วย นอกจากนี้ยามีดาโซแลมที่ใช้เป็นชนิดหยดจมูกซึ่งยังไม่มีการยอมรับในประสิทธิภาพ และความปลอดภัยใน

การใช้เพียงพอ ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยเด็กพิเศษจึงควรทำการศึกษาถึงขนาด และวิธีการบริหารยาที่เหมาะสม และมีความปลอดภัยต่อไป

ในแง่ความปลอดภัยในการใช้ มักมีรายงานการใช้ยามีดาโซแลมทั้งทางการแพทย์และทางทันตกรรมที่สนับสนุนถึงความปลอดภัยของยามีดาโซแลม โดยเฉพาะชนิดรับประทานนั้น ยังไม่พบรายงานของอาการข้างเคียงที่มีอันตรายรุนแรงใดๆ แก่ผู้ป่วยเด็ก และไม่มีรายงานถึงผลกระทบต่อการรักษา หรือการทำหัตถการต่างๆ ด้วย[40-44,48,52-58,60]

สำหรับภาวะแทรกซ้อนหรืออาการข้างเคียงไม่พึงประสงค์นั้นสามารถพบได้ในกรณีที่ทำการบริหารยามีดาโซแลมโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ การใช้ยาเกินขนาด หรือใช้ร่วมกับยาแก้ปวดในกลุ่มออกฤทธิ์เสพติด ได้แก่ ภาวะการขาดออกซิเจนในเลือด แต่เกิดเพียงชั่วขณะและทำการแก้ไขได้โดยไม่ก่อให้เกิดความพิการใดๆ แก่ผู้ป่วย[47,48] และภาวะกดการทำงานของระบบหายใจซึ่งภาวะแทรกซ้อนประการนี้อาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ อย่างไรก็ตามอาการข้างเคียงที่มีอันตรายรุนแรงนั้นมีรายงานอยู่น้อยมาก และในการบริหารยามีดาโซแลมโดยวิธีรับประทานในขนาดที่เหมาะสมนั้นยังไม่พบรายงานถึงอาการข้างเคียงที่รุนแรงใดๆ มักพบเพียงแต่อาการคลื่นไส้หรืออาเจียน[39] ดังนั้นในการนำยามีดาโซแลมมาใช้ควรควบคุมให้อยู่ในขนาดที่เหมาะสม และหลีกเลี่ยงการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาหรือโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจที่เป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่ออันตรายจากภาวะแทรกซ้อนจากฤทธิ์ยา[98,99] อีกทั้งควรคำนึงถึงผลข้างเคียงดังที่กล่าวมาแล้วซึ่งอาจจะเกิดขึ้นได้

การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างยาไดอะซีแปม และยามีดาโซแลม

แม้ว่ายาทั้งสองชนิดจะเป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนเหมือนกันแต่ด้วยโครง-สร้างทางเคมีที่ต่างกันทำให้ยาทั้งสองมีความแตกต่างกันทางเภสัชจลศาสตร์อยู่หลายประการ ได้แก่ ประการที่หนึ่งนั้นคือโครงสร้างทางเคมีของมีดาโซแลมซึ่งเป็น imidazole ring ทำให้สามารถละลายในไขมันได้ดีกว่าไดอะซีแปมซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีเป็น methylene group และเป็นสาเหตุให้ยามีดาโซแลมสามารถดูดซึมได้ดีผ่านทางเดินอาหารและกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ รวมทั้งอวัยวะเป้าหมายได้อย่างรวดเร็วกว่า จึงสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วกว่า และยังถูกกำจัดออกจากร่างกายได้รวดเร็วกว่าอีกด้วย[50,51,91] ประการที่สอง คือ การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยาที่ตับนั้น ยาไดอะซีแปมจะถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ คือ desmethyldiazepam ซึ่งเป็นสารที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานประมาณ 27 – 37 ชั่วโมง ในขณะที่มีดาโซแลมนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นสาร 1 - methylhydroxymidazolam ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 1 – 4 ชั่วโมง ดังนั้นระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของไดอะซีแปมจึงยาวนานกว่ามีดาโซแลม และมักปรากฏอาการตกค้างของยาภายหลังการหมดฤทธิ์ทางคลินิกแล้ว[91-93] และประการสุดท้าย คือ ยามีดาโซแลมมีความสามารถในการจับ (Affinity) และมีความเฉพาะเจาะจง (Specificity) กับตัวรับเบนโซไดอะซีพีนมากกว่ายาไดอะซีแปม จึงมีผลให้ยามีดาโซแลมมีประสิทธิภาพสูงกว่า และผู้ป่วยจะมีความแน่นอนในการตอบสนองต่อยามีดาโซแลมมากกว่า[91-93]

สรุปความแตกต่างทางเภสัชจลศาสตร์ของยามีดาโซแลมและยาไดอะซีแปมชนิดรับประทาน ในการเป็นยาคลายกังวลสำหรับผู้ป่วยเด็กได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : การเปรียบเทียบความแตกต่างทางเภสัชจลศาสตร์ของยาไดอะซีแปม และยามีดาโซแลมชนิดรับประทานในผู้ป่วยเด็ก

คุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์	ยามีดาโซแลม	ยาไดอะซีแปม
ความไวในการออกฤทธิ์	20 - 30 นาที	45 – 90 นาที
ระยะเวลาในการดูดซึมถึงความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา	30 นาที	60 นาที
ช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์	45 – 60 นาที	45 – 120 นาที
ค่าครึ่งชีวิต	1 – 4 ชั่วโมง	27 – 37 ชั่วโมง
ความสามารถในการจับกับตัวรับเบนโซไดอะซีพีน	ยามีดาโซแลมมีความสามารถและความเฉพาะเจาะจงมากกว่า	

สำหรับการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบผลในการเป็นยาคลายกังวลร่วมในการรักษาทางแพทย์และทางทันตกรรมของยาทั้งสองชนิดมีอยู่ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบผลการใช้เป็นยาคลายกังวลก่อนการดมยาสลบ บริหารยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 16 ปีขึ้นไป) โดยงานวิจัยส่วนใหญ่รายงานสอดคล้องกันถึงประสิทธิภาพของยามีดาโซแลมที่สูงกว่ายาไดอะซีแปม อีกทั้งยังออกฤทธิ์ได้รวดเร็วกว่า มีความแน่นอนในการออกฤทธิ์มากกว่า พฤติกรรมของผู้ป่วยระหว่างการรักษาดีกว่า ผู้ป่วยฟื้นคืนสภาพได้รวดเร็วกว่า และลืมเหตุการณ์ขณะรักษาได้มากกว่า ในขณะที่รายงานผลเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยาทั้งสองนั้นไม่แตกต่างกัน[101-104,113-115]

สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาทั้งสองในการเป็นยาคลายกังวลในผู้ป่วยเด็กนั้นมีอยู่น้อยมาก เช่น การวิจัยของ Parnis, Foate และ Van der Walt [116] ได้ทำการเปรียบเทียบผลของยามีดาโซแลมชนิดรับประทานสองขนาด คือ 0.25 และ 0.5 มก./กก. (น้ำหนักตัว) ยาไดอะซีแปมชนิดรับประทานขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) และยาหลอก ต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยก่อนการดมยาสลบ พบว่ามีเพียงกลุ่มที่ได้รับยามีดาโซแลมขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) ที่ให้ผลดีแตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มอื่น คือ แพทย์สามารถแยกผู้ป่วยจากผู้ปกครอง และทำการดมยาสลบได้โดยราบรื่น ขณะที่ยาในกลุ่มอื่นๆ ให้ผลแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายามีดาโซแลมชนิดรับประทานขนาด 0.5 มก./กก.(น้ำหนักตัว) นั้นเป็นชนิดและขนาดยาที่มีประสิทธิภาพดีในการใช้เป็นยาคลายกังวลสำหรับผู้ป่วยเด็ก และมีประสิทธิภาพสูงกว่ายาไดอะซีแปมอีกด้วย

โดยสรุปจากการทบทวนวรรณกรรมที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่ายาไดอะซีแปมและยามีดาโซแลมนั้นมีความแตกต่างกันอยู่หลายประการ แต่การศึกษาเปรียบเทียบผลของยาทั้งสองมักทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ และใช้ยาชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ซึ่งก็ไม่อาจนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกชนิดยาในผู้ป่วยเด็กได้ โดยผลการวิจัยที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กนั้นก็ยังมีอยู่น้อยมาก และไม่ใช่การวิจัยที่ศึกษาถึงผลต่อพฤติกรรมผู้ป่วยระหว่างการรักษาทางทันตกรรม ดังนั้นในการเลือกยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่างไดอะซีแปม หรือมีดาโซแลมเพื่อใช้เป็นยาคลายกังวลระหว่างการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยเด็กจึงควรต้องทำการศึกษาวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานทางวิชาการประกอบการตัดสินใจของทันตแพทย์ต่อไป