

เปรียบเทียบการให้ยา Ondansetron กับ Ondansetron ร่วมกับ Propofol เพื่อป้องกันอาการคันจากการใส่ยามอร์ฟินเข้าช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ผ่าตัดทำคลอด

อจลญา รัตนละอ อ.บ.

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลกระทุ่มแบน ตำบลตลาดกระทุ่มแบน อำเภอกะทุ่มแบน จังหวัดสมุทรสาคร 74110

Abstract: Comparison of Ondansetron and Ondansetron with Propofol to Prevent Intrathecal Morphine-induced Pruritus in Patients Undergoing Cesarean Section

Ajalaya Rattanalao, M.D.

Division of Anesthesiology, Krathumbaen Hospital, Talad Krathumbaen, Krathumbaen, Samut Sakhon, 74110

(E-mail: ajalaya0801@windowslive.com)

(Received: 30 September, 2021; Revised: 14 November, 2021; Accepted: 31 May, 2022)

Background: Intrathecal morphine is the frequently used technique for cesarean section because of the safety and postoperative analgesia efficacy. However, pruritus is the most common side effect associated with spinal opioid administration. It is often difficult to treat and may be unpleasant for patient leading to patient dissatisfaction.

Objective: This randomized controlled trial aimed to compare the effect of ondansetron and ondansetron with propofol to prevent intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean section. **Methods:** 90 patients scheduled for cesarean section under spinal anesthesia with intrathecal morphine 0.2 mg added to 10 -12 mg bupivacaine were randomly allocated into two groups. After child birth, group 1(n=45) received intravenous 8 mg ondansetron. Group 2 (n=45) received intravenous 8 mg ondansetron and propofol 0.5 mg/kg. The incidence and severity of pruritus, postoperative nausea and vomiting and other complication were assessed during recovery and at 4, 8, 24 hours following intrathecal morphine. **Results:** The incidence of pruritus was significantly less frequent in patients who received ondansetron with propofol compare with those who received ondansetron alone (31.1% vs. 55.5%, $p=0.029$ at 4 hours and 57.7% vs. 75.6%, $p=0.037$ at 8 hours). The number of patients requesting treatment for moderate to severe pruritus was significantly lower in the ondansetron with propofol group than the ondansetron group (6.7% vs 24.4%, $p=0.02$). There was no significant difference between two groups in PONV. **Conclusion:** Ondansetron with propofol prophylaxis significantly reduced incidence and severity of intrathecal morphine induced pruritus compared with ondansetron alone in patient undergoing cesarean section.

Keywords: intrathecal morphine, pruritus, ondansetron, propofol, cesarean section

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยามอร์ฟินเข้าช่องน้ำไขสันหลัง เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการผ่าตัดทำคลอด เพราะปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการระงับอาการปวดหลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตามอาการคันจากการใส่ยา opioid เข้าช่องน้ำไขสันหลังเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ซึ่งค่อนข้างรักษายาก อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สบายและไม่พึงพอใจต่อการระงับความรู้สึกได้

วัตถุประสงค์: การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยา ondansetron กับ การให้ยา ondansetron ร่วมกับ propofol ในการป้องกันการเกิดอาการคันจากการใส่ยามอร์ฟินเข้าช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ผ่าตัดทำคลอด **วิธีการ:** ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำคลอด 90 คน ได้รับการระงับความรู้สึกโดยการใส่ยามอร์ฟิน 0.2 มิลลิกรัม ในยา bupivacaine 10-12 มิลลิกรัม เข้าช่องน้ำไขสันหลังถูกแบ่ง

เป็นสองกลุ่มโดยการสุ่ม หลังทารกคลอด ผู้ป่วยกลุ่มแรก (45 คน) ได้รับยา ondansetron 8 มิลลิกรัม กลุ่มที่สอง (45 คน) ได้รับยา ondansetron 8 มิลลิกรัมและ propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ประเมินอาการคลื่นไส้อาเจียน รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนอย่างอื่นระหว่างอยู่ในห้องฟักฟื้น และหลังระดับความรู้สึก 4, 8, 24 ชั่วโมง

ผล: อุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในกลุ่มที่ได้รับ ondansetron ร่วมกับ propofol น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ ondansetron อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (31.1% กับ 55.5%, $p=0.029$ ที่ 4 ชั่วโมง และ 57.7% กับ 75.6%, $p=0.037$ ที่ 8 ชั่วโมง) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคลื่นไส้อาเจียนถึงขั้นรุนแรงและได้รับยารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ ondansetron อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.7% กับ 24.4%, $p=0.02$) ไม่พบความแตกต่างของอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัดระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สรุป: การให้ ondansetron ร่วมกับ propofol สามารถลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังและลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยา ondansetron เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอด

คำสำคัญ: มอร์ฟีนเข้าทางช่องน้ำไขสันหลัง, คลื่น, ยา ondansetron, ยา propofol, ผ่าท้องทำคลอด

บทนำ

การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง เป็นวิธีที่นิยมใช้โดยเฉพาะในการผ่าตัดทำคลอด แต่ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ อาการคลื่นไส้อาเจียน

ผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังที่โรงพยาบาลกระทุ้มแบบทุกระยะจะได้รับยา chlorpheniramine และ ondansetron ก่อนเสร็จการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด บางรายมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก และบางรายต้องใช้ยาตัวอื่นเพิ่มเพื่อรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง ซึ่งรักษาค่อนข้างยาก

Chlorpheniramine เป็นยาในกลุ่ม antihistamine จากการศึกษพบว่า ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง เพราะอาการคลื่นไส้อาเจียนไม่ได้เกิดจากสาร histamine¹ ส่วน ondansetron เป็นยาในกลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonist ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา ondansetron ในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการใส่ยา opioid เข้าช่องน้ำไขสันหลัง อย่างไรก็ตามผลการศึกษาค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา²⁻⁴

Propofol เป็นยาระงับความรู้สึกชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา propofol ในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน โดย Sylvanus Kamp และคณะ⁵ พบว่า propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำ

ไขสันหลังได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ M. L. Horta และคณะ⁶ ที่พบว่า propofol 20 มิลลิกรัม ลดอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง อย่างไรก็ตามการศึกษาของ W. Y. Chau และคณะ⁷ พบว่า propofol ไม่มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง แต่ propofol 20 มิลลิกรัม สามารถลดความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ใน 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัดทำคลอด นอกจากนี้มีการศึกษาของพิศมัย สารเสนและคณะ⁸ พบว่าผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol 20 มิลลิกรัม (52.94%) เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียว (73.53%) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน กลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคลื่นไส้อาเจียนถึงขั้นรุนแรง 2.94% ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนถึงขั้นรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ ondansetron อย่างเดียวมีอาการคลื่นไส้อาเจียนถึงขั้นรุนแรง 20.59% และมีอาการคลื่นไส้อาเจียนถึงขั้นรุนแรง 5.88%

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในการนำมาใช้ร่วมกับ ondansetron เพื่อป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ ondansetron เพียงอย่างเดียวกับการให้ ondansetron ร่วมกับ propofol ในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับยา morphine 0.2 มิลลิกรัมเข้าช่องน้ำไขสันหลัง รวมทั้งศึกษาถึงการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัดและผลข้างเคียงอย่างอื่นด้วย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษา randomized controlled trial โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำคลอดที่โรงพยาบาลกระทุ้มแบบ จำนวน 90 คน เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำคลอด อายุครรภ์ ≥ 36 สัปดาห์ ไม่มีภาวะแรงดันที่เป็นอันตรายต่อมารดาและทารกให้การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังได้ ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยจากการวิจัย (exclusion criteria) คือ 1) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา 2) มีโรคแทรกซ้อนเช่น severe preeclampsia, eclampsia โรคตับ โรคไต 3) มีอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือเป็นโรคผิวหนังอยู่เดิม 4) ได้รับเลือดก่อนหรือหลังผ่าตัด 5) BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ 6) เปลี่ยนการระงับความรู้สึกเป็นแบบดมยาสลบ หลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลกระทุ้มแบบ ผู้ป่วยที่วางแผนการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง จะได้รับการอธิบายข้อมูลการวิจัยขณะอยู่ที่ห้องรอผ่าตัด เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine 0.2 มิลลิกรัม เข้าช่องน้ำไขสันหลัง โดยเจ็องจ morphine 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ด้วย normal saline 9 มิลลิลิตร ได้ความเข้มข้นของยาเป็น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากนั้นใช้ syringe ขนาด 1 มิลลิลิตร ใส่ยาขนาด

0.2 มิลลิกรัม ผสมกับ 0.5% hyperbaric bupivacaine 2.0-2.4 มิลลิกรัม ฉีดเข้าช่องน้ำไขสันหลัง หลังระงับความรู้สึกหากผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอทหรือ mean arterial pressure ลดลง $\geq 20\%$ จากค่าปกติ จะได้รับยา ephedrine ครั้งละ 3-6 มิลลิกรัม ก่อนทำการคลอดแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มด้วยวิธีการสุ่มโดยใช้คอมพิวเตอร์ กลุ่มละ 45 คน กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มศึกษา หลังทำการคลอดและตัดสายสะดือ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับ ondansetron 8 มิลลิกรัม เมื่อมารดาและทารกได้สร้างสายสัมพันธ์เรียบร้อยแล้ว ให้ยา midazolam 1-2 มิลลิกรัม เพื่อลดความวิตกกังวลและนอนหลับระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจะได้รับ propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำหลังให้ยา midazolam ส่งผู้ป่วยไปห้องฟักฟื้นเมื่อเสร็จการผ่าตัดเพื่อสังเกตอาการประมาณ 1 ชั่วโมงก่อนส่งผู้ป่วยกลับบ้านหรือผู้ป่วยหลังคลอด ประเมินอาการคันและคลื่นไส้ อาเจียน โดยใช้เกณฑ์ในการประเมินดังนี้

ประเมินอาการคันโดยใช้ pruritus score 0 คือ ไม่มีอาการคัน 1 คือ มีอาการคันเล็กน้อย 2 คือ คันปานกลางถึงคันมาก

ประเมินอาการคลื่นไส้ อาเจียนโดยใช้ nausea and vomiting score 0 คือ ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน 1 คือ มีคลื่นไส้ ไม่มีอาเจียน 2 คือ มีอาเจียน 1-2 ครั้ง ให้ยารักษาเมื่อผู้ป่วยต้องการ 3 คือ อาเจียนมากกว่า 3 ครั้ง

เมื่อผู้ป่วยถูกส่งไปหอผู้ป่วยหลังคลอดแล้ว ประเมินอาการคันและคลื่นไส้ อาเจียนที่ 4, 8 และ 24 ชั่วโมงหลังการระงับความรู้สึก โดยพยาบาลที่ดูแลคนไข้ประจำหอผู้ป่วยหลังคลอด ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ถ้ามีอาการคันมากหรือคันปานกลางแต่ต้องการการรักษาจะได้รับ chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ

และถ้ามีอาการคลื่นไส้ อาเจียนมากหรือต้องการรักษาจะได้รับ metoclopramide 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ เก็บข้อมูลในแบบบันทึกที่สร้างขึ้นประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการผ่าตัดและการระงับความรู้สึก อาการคันและคลื่นไส้ อาเจียนหลังการระงับความรู้สึก รวมทั้งผลข้างเคียงอื่นที่เกิดขึ้น

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้อ้างอิงจากการศึกษาของ พิศมัย สารเสนและคณะ^๖ ที่ศึกษาการให้ propofol เพื่อป้องกันการเกิดอาการคันในผู้ป่วยผ่าตัดคลอดที่ได้ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง พบว่า กลุ่มที่ได้รับ ondansetron อย่างเดียว มีอาการคันปานกลางถึงมากร้อยละ 26.47 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคันปานกลางถึงมากร้อยละ 2.94 กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ และ power 90% ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 45 คน แสดงผลข้อมูลระหว่างสองกลุ่ม โดยข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือกรณีที่มีการกระจายแบบไม่ปกติจะนำเสนอด้วยค่ากลางและค่าพิสัย ควอไทล์ ส่วนข้อมูลไม่ต่อเนื่องนำเสนอด้วยจำนวนร้อยละ วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ independent t-test, chi-square test, Mann-Whitney U test และ Fisher's exact test การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS กำหนดค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผล

ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดจำนวน 90 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 45 คน ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

Baseline characteristics	Ondansetron (n = 45)	Ondansetron with propofol (n = 45)	p-value
Age (years), mean $\pm$ SD	28.29 $\pm$ 5.90	30.18 $\pm$ 6.06	0.138
Weight (kg), mean $\pm$ SD	68.31 $\pm$ 10.16	71.28 $\pm$ 10.73	0.182
Height (cm), mean $\pm$ SD	155.56 $\pm$ 5.46	156.73 $\pm$ 5.57	0.314
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	28.21 $\pm$ 3.77	29.01 $\pm$ 4.10	0.336
Primigravida, n (%)	14 (31.1)	8 (17.8)	0.141
Multigravida, n (%)	31 (68.9)	37 (82.2)	
GA (weeks), mean $\pm$ SD	38.07 $\pm$ 1.27	38.13 $\pm$ 1.14	0.794
ASA II, n (%)	44 (97.8)	42 (93.3)	0.616
Elective, n (%)	32 (71.1)	36 (80.0)	0.327
History of previous c/s, n (%)	21 (46.7)	21 (46.7)	1.000
spinal anesthesia	11 (24.4)	13 (28.9)	0.634
general anesthesia	10 (22.2)	8 (17.8)	

p-value corresponds to independent samples t-test, chi-square test or Fisher's exact test.

ผลข้างเคียงของยา propofol ทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ โดยพบผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตต่ำหลังให้ยา propofol 7 คน (15.55%) อย่างไรก็ตามในห้องผ่าตัดพบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ ondansetron เกิดความดันโลหิตต่ำ 21 คน (46.7%) กลุ่มที่ได้ ondansetron

ร่วมกับ propofol เกิดความดันโลหิตต่ำ 24 คน (53.3%) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการให้ยา ephedrine ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และไม่พบผู้ป่วยที่หยุดหายใจหลังได้รับยา propofol

ตารางที่ 2 ข้อมูลการได้รับยา ephedrine ในห้องผ่าตัด

Variables	Control (n = 45)	Study (n = 45)	p-value
Ephedrine			
n (%)	21 (46.7)	24 (53.3)	0.527
mean±SD (mg)	7.60 ± 9.65	8.00 ± 9.55	0.844
median(IQR) (mg)	0 (0 - 12)	6 (0 - 12)	0.752
Mean rank	44.69	46.31	0.752

p-value corresponds to chi-square test, independent sample t-test and Mann-Whitney U test

หลังการระงับความรู้สึก 4 ชั่วโมง พบอุบัติการณ์การเกิดอาการคันในกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.029) โดยกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคันร้อยละ 31.1 กลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียวมีอาการคันร้อยละ 55.5 หลังการระงับความรู้สึก 8 ชั่วโมง พบอุบัติการณ์การเกิดอาการคันมากขึ้นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการ

คันร้อยละ 57.7 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียวมีอาการคันร้อยละ 75.6 โดยกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol พบอุบัติการณ์การเกิดอาการคันน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.037)

อุบัติการณ์การเกิดอาการคันที่ห้องพักรฟื้น และหลังการระงับความรู้สึก 18-24 ชั่วโมง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบอาการคันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron กับกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol ในห้องพักรฟื้น (PACU) หลังการระงับความรู้สึก 4, 8 และ 18-24 ชั่วโมง

Time	Ondansetron (n = 45)	Ondansetron with propofol (n = 45)	p-value
PACU, n (%)			
Score 0	42 (93.3)	43 (95.6)	0.645
Score 1	3 (6.7)	2 (4.4)	
4 hours, n (%)			
Score 0	20 (44.4)	31 (68.9)	0.029
Score 1	19 (42.2)	13 (28.9)	
Score 2	6 (13.3)	1 (2.2)	
8 hours, n (%)			
Score 0	11 (24.4)	19 (42.2)	0.037
Score 1	25 (55.6)	24 (53.3)	
Score 2	9 (20.0)	2 (4.4)	
18-24 hours, n (%)			
Score 0	26 (57.8)	28 (62.3)	0.498
Score 1	14 (31.1)	15 (33.3)	
Score 2	5 (11.1)	2 (4.4)	

p-value corresponds to chi-square test or Fisher's exact test.

PACU = Post-anesthesia care unit

เปรียบเทียบอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัดพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบอาการคลื่นไส้อาเจียนระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron กับกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol ใน 24 ชั่วโมง

Pattern of PONV	Ondansetron (n = 45)	Ondansetron with propofol (n = 45)	p-value
Early (0-4 h), n (%)			
Score 0	37 (82.2)	38 (84.4)	0.330
Score 1	5 (11.1)	2 (4.4)	
Score 2	1 (2.2)	4 (8.9)	
Score 3	2 (4.4)	1 (2.2)	
Late (4-24 h), n (%)			
Score 0	39 (86.7)	39 (86.7)	0.601
Score 1	4 (8.9)	2 (4.4)	
Score 2	2 (4.4)	3 (6.7)	
Score 3	0 (0.0)	1 (2.2)	

p-value corresponds to chi-square test or Fisher's exact test.

PONV = postoperative nausea and vomiting

หลังการระงับความรู้สึก 24 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol ได้รับยา chlorpheniramine เพื่อรักษาอาการคันร้อยละ 6.7 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียวได้รับยา chlorpheniramine ร้อยละ 24.4 ซึ่งมากกว่า

กลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) ดังแสดงในตารางที่ 5 ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงจากการให้ยา ondansetron ได้แก่ ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก ใจสั่น extrapyramidal sign ใน 24 ชั่วโมงหลังการระงับความรู้สึก

ตารางที่ 5 ข้อมูลการได้รับยา chlorpheniramine และ metoclopramide หลังการผ่าตัด 24 ชั่วโมง

Variables	Ondansetron (n = 45)	Ondansetron with propofol (n = 45)	p-value
Chlorpheniramine, n (%)	11 (24.4)	3 (6.7)	0.020
Metoclopramide, n (%)	2 (4.4)	4 (8.9)	0.677

p-value corresponds to chi-square test or Fisher's exact test.

วิจารณ์

อาการคันจากการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังจะเกิดหลังจากฉีดยาประมาณ 25-180 นาที และอุบัติการณ์การเกิดอาการคันจะมากช่วง 3-9 ชั่วโมงหลังฉีดยา⁹⁻¹¹ ซึ่งอาการคันจากการใส่ยาในกลุ่ม opioid เข้าช่องน้ำไขสันหลังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ทั้งชนิดและขนาดของยาที่ใส่เข้าช่องน้ำไขสันหลัง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่ตั้งครร์เกิดอาการคันได้มากกว่า โดยอาจเกิดจาก estrogen ไปจับกับ opioid receptor และยาที่ฉีดเข้าช่องน้ำไขสันหลังกระจายไป

ทางศีรษะมากขึ้น¹² จากการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดอาการคันจากการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ผ่าตัดทำคลอดร้อยละ 70-94^{3, 13, 14}

กลไกการเกิดอาการคันจากการให้ยาในกลุ่ม opioid ทางระบบประสาทยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ไม่น่าจะเกิดจากสาร histamine เนื่องจากยาในกลุ่ม antihistamine ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคันจากการให้ยา morphine ทางระบบประสาท นอกจากนี้การให้ยา fentanyl เข้าทางระบบประสาท ซึ่งเป็นยาที่ไม่หลัง

สาร histamine ก็ทำให้เกิดอาการคันได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ยา chlorpheniramine เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาอาการคัน โดยยา มีฤทธิ์กดประสาท อาจทำให้ผู้ป่วยหลับและไปรบกวนการเกิดวงจรคันและเกา (itch-scratch cycle) แต่ยาไม่มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของอาการคัน¹ มีการตั้งสมมติฐานว่าอาการคันน่าจะเกี่ยวข้องกับหลายกลไกโดย opioid receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง มีอยู่ทั้งในส่วนเหนือไขสันหลังและระดับไขสันหลัง จากการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม mu receptor antagonists และ kappa receptor agonists สามารถรักษาอาการคันจากการใส่ยาในกลุ่ม opioid เข้าทางระบบประสาทส่วนกลางได้^{1, 9, 12, 15}

มีการศึกษาพบว่า opioid ไปจับกับ serotonin-type 3 (5-HT₃) receptors อาจเป็นกลไกที่ทำให้เกิดอาการคัน โดยมี 5-HT₃ และ mu receptor จำนวนมากที่ dorsal horn ของไขสันหลังและ spinal tract ของ trigeminal nerve ใน medulla ซึ่ง spinal trigeminal nucleus ใน medulla จะรับความรู้สึกบริเวณหน้าและเป็นศูนย์กลางอาการคัน ทำให้หลังจากฉีดยาเข้าช่องน้ำไขสันหลังแล้ว ยาจะกระจายขึ้นไปทางศีรษะ แล้วไปกระตุ้น 5-HT₃ receptor ที่ศูนย์กลางอาการคัน¹

อาการคันจากการใส่ยา opioid เข้าช่องน้ำไขสันหลังอาจสัมพันธ์กับการที่ opioid ไปกระตุ้น nocifensive และ nonnocifensive neurons ใน anterior และ posterior spinal horns จากการศึกษาพบว่า propofol สามารถรักษาอาการคันได้โดยมีผลยับยั้งที่ dorsal horn ของไขสันหลัง¹⁵ นอกจากนี้อาการคันอาจเกี่ยวข้องกับ prostaglandin¹

ผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังที่โรงพยาบาลกระดูกงูแบนจะได้รับยา ondansetron เพื่อป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ในการศึกษาที่เลือกให้ยา ondansetron 8 มิลลิกรัมกับผู้ป่วยทุกราย ซึ่งมีหลายการศึกษาพบว่า ondansetron สามารถป้องกันการเกิดอาการคันจากการให้ยาในกลุ่ม opioid ทางระบบประสาทส่วนกลางได้ แต่ก็มีอีกหลายการศึกษาที่พบว่า ondansetron ไม่สามารถป้องกันการเกิดอาการคันได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ George RB และคณะ⁴ พบว่าการให้ 5-HT₃ receptor antagonists ไม่มีประสิทธิผลในการลดอุบัติการณ์การเกิดอาการคันในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง แต่ ondansetron 4 มิลลิกรัม และ 0.1 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม สามารถลดความรุนแรงและความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาอาการคันได้ ส่วนผลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron 8 มิลลิกรัมอย่างเดียว มีอุบัติการณ์การเกิดอาการคันค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 75.6 ที่ 8 ชั่วโมงหลังระงับความรู้สึก อาจเกิดจากขนาดของยา morphine และ ondansetron ที่ใช้ต่างกัน อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Siddik-Sayyid SM และคณะ² ซึ่งพบว่าผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับ ondansetron 8 มิลลิกรัม มีอาการคันหลังได้รับยา morphine 0.2 มิลลิกรัมเข้าช่องน้ำไขสันหลังร้อยละ 83.3 โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอาการคันร้อยละ

38 และการศึกษาของพิศมัย สารเสนและคณะ⁸ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ondansetron 8 มิลลิกรัม มีอาการคันร้อยละ 73.53

ผลการศึกษาพบว่า propofol สามารถป้องกันการเกิดอาการคันได้ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Sylvanus Kampo และคณะ⁵ ที่พบว่า propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ลดอุบัติการณ์การเกิดอาการคันในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผู้ป่วยมีอาการคันเพียงร้อยละ 2.6 ส่วนการศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดอาการคันในผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol ร้อยละ 31.1 ที่ 4 ชั่วโมง และร้อยละ 57.7 ที่ 8 ชั่วโมงหลังระงับความรู้สึก ใกล้เคียงกับการศึกษาของพิศมัย สารเสนและคณะ⁸ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคันหลังได้รับยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลังร้อยละ 52.94 แต่การศึกษานี้ของพิศมัย สารเสนและคณะ⁸ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol ซึ่งผลการศึกษาที่ต่างกันนี้อาจเกิดจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างและขนาดของยา propofol ที่ใช้ต่างกัน เกณฑ์การประเมินระดับอาการคันไม่เหมือนกัน รวมถึงช่วงเวลาและความถี่ในการสอบถามอาการคันหลังการระงับความรู้สึก โดยการศึกษาของพิศมัยและคณะ⁸ ไม่ได้ระบุชัดเจนว่าสอบถามอาการคันเวลาใดและบ่อยแค่ไหนที่ห่อผู้ป่วยหลังคลอด ส่วนการศึกษานี้สอบถามอาการคันหลังระงับความรู้สึกที่ 4, 8 และ 24 ชั่วโมง ผลการศึกษานี้ยังพบว่า propofol สามารถลดการเกิดอาการคันที่รุนแรงได้ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ propofol มีอาการคันปานกลางถึงคันมากและได้รับยา chlorpheniramine เพื่อรักษาอาการคัน (6.7%) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียว (24.4%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) สอดคล้องกับการศึกษาของ W. Y. Chau และคณะ⁷ ที่พบว่า propofol 20 มิลลิกรัม สามารถลดความรุนแรงของอาการคันได้ใน 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัดทำคลอด

มีการศึกษาพบว่า propofol สามารถป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดได้โดยกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด สมมติฐานว่าอาจเกิดจาก propofol ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งที่ 5-HT₃ receptor⁵ ผลการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการระงับความรู้สึกโดยการใส่ยา morphine เข้าช่องน้ำไขสันหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับ propofol ร่วมกับ ondansetron ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron อย่างเดียว สอดคล้องกับการศึกษาของพิศมัย สารเสน และคณะ⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้วางแผนมาเพื่อศึกษาอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด ขนาดตัวอย่างอาจไม่เหมาะสม และไม่ได้นิยามเกณฑ์คัดผู้ป่วยที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด หรือเมารถเมาเรือออกจากการวิจัย

ผลข้างเคียงของ propofol ที่พบได้บ่อยคือ ความดันโลหิตลดลง กดการหายใจ ทำให้หยุดหายใจได้ การศึกษานี้พบผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ แต่ไม่พบผู้ป่วยหยุดหายใจหลังให้ยา propofol ผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนเกิด

ความดันโลหิตต่ำได้บ่อย ทั้งจากยาที่ใช้ในการระงับความรู้สึก การให้ยา oxytocin หลังทารกคลอดเพื่อห้มดลูกแข็งตัว การเสียเลือด ซึ่งสามารถรักษาได้โดยการให้น้ำให้เพียงพอและการให้ยา ephedrine ถึงแม้ว่าผลการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการให้ยา ephedrine ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่การศึกษานี้บันทึกการให้ยา ephedrine ที่ใช้ทั้งหมดในห้องผ่าตัด ซึ่งเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้หลังให้ยา propofol

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ 1) ไม่ได้ใช้ intralipid เป็น placebo ในกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับ propofol เพื่อลดอคติในการวิจัย อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าลักษณะภายนอกของยาทั้งสองชนิดจะคล้ายกัน แต่ยา propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีฤทธิ์กดประสาท อาจทำให้ผู้ป่วยง่วงและหลับได้ ส่วน intralipid ไม่มีผลต่อระบบประสาท ต่างจากการศึกษาของพิศมัย สารเสน และคณะ⁸ ที่ใช้ propofol 20 มิลลิกรัม ออกฤทธิ์กดประสาทน้อยกว่า จึงสามารถใช้เปรียบเทียบกันได้โดยมีผลต่อระดับความรู้สึกตัวไม่ต่างกันมาก การนำ intralipid มาใช้ในการศึกษานี้อาจไม่ได้ลดอคติ

ในการวิจัยจากการให้ยาได้เหมือนการศึกษาก่อนหน้านี้ในการศึกษานี้หลังจากมารดาและทารกได้สร้างสายสัมพันธ์เรียบร้อยแล้วได้ให้ยา midazolam ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่ง midazolam เป็นยาที่ใช้บ่อยในการกดประสาทผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนเพื่อช่วยลดความวิตกกังวลและนอนหลับขณะผ่าตัด นอกจากนี้ยังทำให้ลืมเหตุการณ์หลังให้ยาไปชั่วขณะด้วย โดยในกลุ่มศึกษาจะให้ propofol หลังให้ยา midazolam 2) ไม่ได้บันทึกเวลาที่เริ่มเกิดอาการคัน 3) อาการคันเป็นความรู้สึกของผู้ป่วยในแต่ละคน ไม่ได้มีเกณฑ์ที่แยกระดับอาการคันอย่างชัดเจน ขึ้นกับผู้ป่วยและพยาบาลที่ประเมิน 4) ไม่ได้บันทึกตำแหน่งของอาการคัน

สรุป

การให้ propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับ ondansetron สามารถป้องกันการเกิดอาการคันและลดการเกิดอาการคันที่รุนแรงได้ ในผู้ป่วยผ่าตัดทำคลอดที่ได้รับยามอร์ฟินเข้าช่องน้ำไขสันหลัง

References

1. Bujedo BM. An Update on Neuraxial Opioid Induced Pruritus Prevention. *J Anesth Crit Care Open Access* 2016; 6: 00226. DOI: 10.15406/jacooa.2016.06.00226
2. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Taha SK, Azar MS, Hakki MA, Kaddoum RN, Nasr VG, Yazbek VG, Baraka AS. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery? *Anesth Analg* 2007; 104: 421-4.
3. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003; 96: 1789-93.
4. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2009; 109: 174-82.
5. Kampo S, Afful AP, Mohammed S, Ntim M, Buunaaim ADB, Anabiah TW. Sub-hypnotic dose of propofol as antiemetic prophylaxis attenuates intrathecal morphine-induced postoperative nausea and vomiting, and pruritus in parturient undergoing cesarean section - a randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 2019; 19: 177.
6. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, Costa RC, Alam RU. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2006; 96: 796-800.
7. Chua WY, Wan Mat WR, Md Nor N, Mohammad Yusof A, Masdar A, Abdul Rahman R. Abstract PR389: Comparing sub-hypnotic dose of propofol to prevent intrathecal morphine-induced pruritis in caesarean delivery. *Anesth Analg* 2016; 123: 495.
8. Sarasen P, Leesan A. Propofol for prevention of pruritus from intrathecal morphine in patients undergoing cesarean section. *Thai J Anesthesiology* 2012; 38: 22-32.
9. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K. Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2001; 93: 162-5.
10. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59.
11. Slappendel R, Weber E, Benraad B, Van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *European Journal of Anaesthesiology* 2000; 17: 616-621.
12. Moustafa AA, Baaror AS, Abdelazim IA. Comparative study between nalbuphine and ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus in women undergoing cesarean section. *Anesth Essays Res* 2016; 10: 238-244.
13. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia* 1996; 51: 871-3.
14. Swart M, Sewell J, Thomas D. Intrathecal morphine for caesarean section: an assessment of pain relief, satisfaction and side-effects. *Anaesthesia* 1997; 52: 373-7.
15. Mowafy, S., El Sayed, M. Comparative study between the effects of Nalbuphine, Propofol, and Ondansetron for control of intrathecal opioid induced pruritus in parturients after cesarean section: Randomized Controlled Trial. *Zagazig University Medical Journal* 2020; (). DOI: 10.21608/zumj.2020.26203.1775.