

ประสิทธิผลการสงบประสาทในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เปรียบเทียบระหว่างส่วนผสมยา propofol กับ ketamine (ketofol) และส่วนผสมยา propofol กับ fentanyl (fenofol)

ปานัดดา ปาทานนท์ พ.บ., นัตราดา แจงประจักษ์ พย.บ., ศิริกาญจน์ จันทรสิงห์ พย.บ.,
อภิรดี ใจดี พย.บ., โสภิต กับทิมхин พย.บ.
โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี กรมการแพทย์ อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี 34000

Abstract: Efficacy of Sedation for Colonoscopy, A Comparison between Propofol and Ketamine Combination (Ketofol) Versus Propofol and Fentanyl Combination (Fenofol)

Panatda Pathanon, M.D., Natrada Jangprajak, B.N.S., Sirakarn Chansing, B.N.S.,
Apiradee Jaidee, B.N.S., Sopit Tubtimhin, B.N.S.
Ubonratchathani Cancer Hospital, Ubonratchathani, 34000, Thailand
(E-mail: panpat_75@hotmail.com)
(Received: July 30, 2020; Revised: November 18, 2020; Accepted: December 30, 2020)

Background: Colonoscopy requires anesthesia for patients' comfort and reduction of abdominal pain. **Objectives:** To compare the efficacy of ketofol versus fenofol in anesthesia for colonoscopy. **Methods:** This study was a randomized, double-blind controlled trial. Sixty-four patients aged 18-85 years who underwent colonoscopy in Ubonratchathani Cancer Hospital were randomly assigned to ketofol and fenofol groups. The thirty-two patients in the ketofol group initially received an intravenous bolus injection of ketamine 0.5 mg/ kg and propofol 1 mg/ kg whereas the thirty-two patients in the fenofol group received an intravenous bolus injection of fentanyl 1 mcg/ kg and propofol 1 mg/ kg. Afterwards, whenever a patient's Ramsay Sedation Score became less than 5, he or she received another injection of 5 ml of the combination used in his or her group. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation, Ramsay Sedation Score, total dose of the drug, duration of the procedure, recovery time, postoperative pain, patients satisfaction, and adverse events were recorded. **Results:** Patients in the ketofol group had significantly higher systolic blood pressure (132±13.48 mmHg), and mean arterial blood pressure (93.03±10.32 mmHg) compared to the systolic blood pressure (124±15.83 mmHg), and mean arterial blood pressure (86.75±11.51 mmHg) of the fenofol group (p=0.025 and p=0.025 respectively). The average Ramsay Sedation Score in the ketofol group was 5.75±0.44, significantly higher than fenofol group, which was 5.38±0.66, (p=0.01). There was a significantly higher number of patients who required airway maneuvers in the fenofol group (10 patients (31.2%)) compared to the ketofol group (3 patients (9.4%)), (p=0.045). Hallucination and nightmares were significantly more common in the ketofol group (4 patients (12.5%)) compared to the fenofol group [None], (p=0.039). **Conclusions:** Ketofol and fenofol were both effective options for sedation in colonoscopy. The ketofol group required less airway management, but caused more hallucination and nightmares.

Keywords: Ketofol, Fenofol, Ketamine, Propofol, Fentanyl, Colonoscopy, Sedation

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การส่องกล้องลำไส้ใหญ่จำเป็นต้องให้ยาระงับความรู้สึก เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยสบายและลดอาการอึดอัดแน่นท้อง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ระหว่าง ketofol และ fenofol **วิธีการ:** เป็นการศึกษาระหว่าง ketofol และ fenofol **วิธีการ:** เป็นการศึกษาระหว่าง ketofol และ fenofol **วิธีการ:** เป็นการศึกษาระหว่าง ketofol และ fenofol **วิธีการ:** เป็นการศึกษาระหว่าง ketofol และ fenofol

ผู้ป่วย จำนวน 64 ราย อายุ 18-85 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 32 ราย คือกลุ่ม ketofol ได้ยา ketamine 0.5 mg/ kg และ propofol 1 mg/ kg กลุ่ม fenofol ได้ยา fentanyl 1 mcg/ kg และ propofol 1 mg/ kg และให้ยาครั้งละ 5 มล. เมื่อผู้ป่วยมี Ramsay Sedation Score น้อยกว่า 5 โดยบันทึกความดันเลือด ชีพจร ความอิ่มตัวของออกซิเจน Ramsay Sedation Score ปริมาณยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ส่องกล้อง ระยะเวลาที่พ้นจากการระงับความรู้สึก ความปวดหลังส่องกล้อง ความพึงพอใจของผู้ป่วย และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

ผล: พบว่าความดันเลือดซิสโตลิกและความดันเลือดเฉลี่ยในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 132 ± 13.48 มม.ปรอท และ 93.03 ± 10.32 มม.ปรอทตามลำดับ ซึ่งมากกว่ากลุ่ม fenofol ที่เท่ากับ 124 ± 15.83 มม. ปรอท และ 86.75 ± 11.51 มม. ปรอท ตามลำดับ ($p = 0.025$ และ $p = 0.025$ ตามลำดับ) Ramsay Sedation Score ในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 5.75 ± 0.44 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม fenofol ที่เท่ากับ 5.38 ± 0.66 อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.01$) ส่วนที่ต้องจัดการทางเดินหายใจพบในกลุ่ม fenofol จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 31.2) มากกว่ากลุ่ม ketofol จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 9.4) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.045$) และพบภาวะหกลอนหรือฝืนร้าย จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.5) ในกลุ่ม ketofol ซึ่งมากกว่ากลุ่ม fenofol ที่ไม่พบอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.039$) **สรุป:** ketofol และ fenofol มีประสิทธิภาพในการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม ketofol มีการจัดการทางเดินหายใจน้อยกว่า แต่ทำให้เกิดภาวะหกลอนหรือฝืนร้ายได้มากกว่า

คำสำคัญ: Ketofol, Fenofol, Ketamine, Propofol, Fentanyl, Colonoscopy, Sedation

บทนำ

การระงับความรู้สึกสำหรับหัตถการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยทั่วไปนิยมใช้วิธีบริหารยาระงับความรู้สึกทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยสบาย ลดการอึดอัดแน่นท้อง และการเจ็บปวด รวมทั้งผู้ป่วยและแพทย์มีความพึงพอใจ ยาที่นิยมใช้คือยา propofol ยาแก้ปวดเช่นยา fentanyl หรือยา pethidine รวมทั้ง midazolam ส่วนมากจะบริหารยาร่วมกันสองหรือสามกลุ่มชนิด เพราะยาจะเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน สามารถลดขนาดยาในแต่ละกลุ่มเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาชนิดเดียวปริมาณมากได้¹

ยา ketamine ออกฤทธิ์ทำให้ผู้ป่วยสลบ โดยจะมีผลกระตุ้นทำให้เพิ่มความดันเลือดและชีพจร เพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะได้ สามารถทำให้เกิดฝืนร้ายและประสาทหลอนชั่วคราวได้ ทำให้คลื่นไส้อาเจียนได้ มีข้อดีคือมีฤทธิ์กดการหายใจน้อยกว่า ยานำสลบตัวอื่น ยังคงมี pharyngeal/ laryngeal reflex และมีฤทธิ์ระงับปวดร่วมด้วย²

ยา fentanyl เป็นยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์สั้นอยู่ในกระแสเลือดประมาณ 30-60 นาที มีความแรงกว่ามอร์ฟีน 50-100 เท่า แต่ไม่กระตุ้นการหลั่ง histamine ทำให้หัวใจเต้นช้าลงได้ ทำให้ความดันเลือดลดลงเล็กน้อย สามารถกดการหายใจได้ถ้าให้ใน

ขนาดสูง²

ยา propofol เป็นยานำสลบที่ออกฤทธิ์เร็ว และตื่นภายใน 4-8 นาที โดยไม่มีอาการง่วงเหลืออยู่ แต่มีฤทธิ์กดการหายใจและระบบไหลเวียนเลือดซึ่งแปรตามขนาดของยา มีข้อดีคือมีฤทธิ์แก้คลื่นไส้อาเจียนได้² เนื่องจากยา propofol มีส่วนประกอบของน้ำมันถั่วเหลืองและไข่ จึงต้องระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่แพ้อาหารกลุ่มนี้ แม้ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าไม่มีอัตราการเกิดการแพ้ยา propofol ในผู้ป่วยที่แพ้อาหารเหล่านั้นน้อยก็ตาม^{3,4}

การบริหารยาระงับความรู้สึกทางหลอดเลือดดำจึงต้องการยาที่มีประสิทธิภาพในการระงับความรู้สึกได้ดี การระงับปวดที่เพียงพอและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

มีการศึกษาการให้ยา ketamine และ propofol เปรียบเทียบกับการให้ยา propofol และ fentanyl ในการทำหัตถการต่างๆ เช่นการศึกษาของ Heidari⁵ ซึ่งใช้ส่วนผสมยาทั้งสองกลุ่มเป็นยาระงับความรู้สึกในการผ่าตัดต่อกระจุก พบว่ายาทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิภาพในการระงับความรู้สึกได้ดี ไม่มีความแตกต่างกันด้านความดันเลือด ระดับการหลับ ระยะเวลาที่พ้นจากการระงับความรู้สึก และความพึงพอใจของผู้ป่วยและหมอผ่าตัด แต่พบว่าในกลุ่ม ketofol มีชีพจรที่นาที่ที่สลับของการผ่าตัดสูงกว่ากลุ่ม fenofol อย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ Akhondzadeh⁶ ที่ศึกษาการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (ERCP) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของยาทั้งสองกลุ่ม ในด้านความดันเลือด ความปวดหลังการผ่าตัด ระดับการหลับและปริมาณยาที่ใช้ แต่พบภาวะหยุดหายใจในกลุ่ม fenofol เป็น 63 % ซึ่งมากกว่ากลุ่ม ketofol ที่พบ 32% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในการศึกษาการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา ketofol กับยา propofol^{7,8} และมีการศึกษาของ Khajavi⁹ ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยให้ยา ketamine 0.5 mg/ kg และ propofol 0.5 mg/ kg (1:1) ในกลุ่ม ketofol และให้ยา fentanyl 1 mcg/ kg และ propofol 0.5 mg/ kg (1:500) ในกลุ่ม fenofol ซึ่งผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในด้านความดันเลือด ชีพจร ความอิ่มตัวของออกซิเจน แต่พบว่าคะแนนความพึงพอใจในกลุ่ม ketofol สูงกว่ากลุ่ม fenofol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนภาวะแทรกซ้อนเรื่องคลื่นไส้อาเจียนไม่แตกต่างกันคือ 12.5% และพบภาวะหกลอนหรือฝืนร้ายในกลุ่ม ketofol 7.5% ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาถึงการใช้ผสมสองกลุ่มคือ ketofol กับ fenofol ในอัตราส่วนผสมที่แตกต่าง เพื่อเปรียบเทียบในแง่ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นในการระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่มารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาครั้งนี้เป็น randomized double blinded controlled trial ในผู้ป่วยที่มาส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในช่วงระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2562 ถึงเมษายน 2563 หลังจากผ่านการ

พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลมะเร็ง อุบลราชธานี จำนวน 64 ราย ซึ่งคำนวณจากการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน คือการศึกษาของ Nazemroaya¹⁰ พบว่ากลุ่มที่ใช้ส่วนผสมของยา propofol กับ ketamine (ketofol) มีระดับการหลับของผู้ป่วย (Ramsay Sedation score) เท่ากับ 5.38 และส่วนผสมยา propofol กับ fentanyl (fenofol) มีระดับการหลับของผู้ป่วย เท่ากับ 6.0 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.87 กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 อำนาจการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 และคิดเผื่อกรณีผู้ป่วย หายไป (drop out) ที่ร้อยละ 5 โดยใช้สูตร

$$n/\text{group} = \frac{[(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2]}{\delta^2}$$

ได้ผลการคำนวณตัวอย่างในการศึกษาอย่างน้อยกลุ่มละ 32 ราย

โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย คือผู้ป่วยอายุ 18-85 ปี ASA physical status class 1-3 เข้าใจและสื่อสารภาษาไทยได้ เกณฑ์การคัดออกคือมีประวัติการแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษาและแพ้ไขหรือถั่ว ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะฉุกเฉิน หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ป่วยมีโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและระบบหายใจที่รุนแรง ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรุนแรงที่ควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยมีประวัติติดสุราหรือติดสารเสพติด ผู้ป่วยที่มีไตวายหรือตับวาย ผู้ป่วยที่ได้รับยานอนหลับก่อนมาส่งก้องลำไส้ใหญ่ใน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีประวัติชักหรือโรคทางระบบประสาทหรือมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปสมอง ผู้ป่วยที่มีความปวดเรื้อรังหรือใช้ยาแก้ปวดเป็นประจำ และผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการวิจัย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 32 ราย โดยใช้วิธีสุ่มด้วยคอมพิวเตอร์ ทั้งเลขที่และวิธีการรักษาของผู้ป่วย โดยปกปิดไว้ในซองจดหมายและถูกเปิดออกในเช้าวันที่ส่งก้องโดยวิสัญญีพยาบาลที่ร่วมงานวิจัย และเตรียมยาตามกลุ่มที่สุ่มได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มการระงับความรู้สึก โดยผสมยาในกลุ่ม ketofol ดังนี้ ketamine 50 มก. (1 มล.), propofol 100 มก. (10 มล.) และน้ำเกลือ 9 มล. ส่วนกลุ่ม fenofol ผสม fentanyl 100 มค. (2 มล.), propofol 100 มก. (10มล.) และน้ำเกลือ 8 มล. ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มจะมีปริมาณ 20 มล. โดยแพทย์ผู้ส่งก้อง วิสัญญีแพทย์ผู้ให้ยาระงับความรู้สึก วิสัญญีพยาบาลผู้ประเมินที่ห้องพักฟื้น และผู้ป่วยที่มาส่งก้องลำไส้ใหญ่ไม่ทราบกลุ่มและชนิดของยา

ก่อนระงับความรู้สึก มีการบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI และค่าสัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันเลือด ชีพจร ความอิ่มตัวของออกซิเจน ผู้ป่วยทุกรายได้รับออกซิเจน 6 ลิตรต่อนาทีทางหน้ากาก ในระหว่างการระงับความรู้สึก มีการเฝ้าระวังสัญญาณชีพจนเสร็จการส่งก้อง วิสัญญีแพทย์เป็นผู้ให้ยาระงับความรู้สึกทางหลอดเลือดดำ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่ม ketofol จะได้ยา ketamine 0.5 mg/ kg และ propofol 1 mg/ kg (1:2) เป็น bolus dose ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม fenofol จะได้ยา fentanyl 1µg/ kg และ propofol 1 mg/ kg (1:1000) เป็น bolus dose หลังจากนั้นหากมี Ramsay Sedation Score น้อยกว่า 5 ให้ยาครั้งละ 5 มล. ของยาที่เตรียมไว้ในแต่ละกลุ่มและให้ซ้ำได้ทุก 1 นาที

โดยกำหนดระดับการระงับความรู้สึกเท่ากับ 5-6 ของ Ramsay Sedation Score

หากผู้ป่วยหยุดหายใจเกิน 15 วินาที หรือหายใจช้าน้อยกว่า 8 ครั้งต่อนาที ให้ทำการช่วยหายใจ (PPV) จนกว่าจะกลับมาหายใจปกติ หากมีภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) โดยใช้ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนที่น้อยกว่าร้อยละ 95 (เทียบเคียงค่า PaO₂ < 80 mmHg) ให้เพิ่ม O₂ flow เป็น 10 L/ min หากมีภาวะทางเดินหายใจอุดตัน (airway obstruction) ให้ช่วยเปิดทางเดินหายใจหรือใช้อุปกรณ์ช่วยเปิดทางเดินหายใจทางปาก (oral airway) หากมีความดันเลือดสูงคือความดันเลือดซิสโตลิกมากกว่า 140 มม.ปรอทหรือความดันเลือดไดแอสโตลิกมากกว่า 90 มม.ปรอทให้ยา cardipine ครั้งละ 0.4 มก.ทางหลอดเลือดดำจนกว่าความดันเลือดกลับมาเป็นปกติ หากมีความดันเลือดต่ำคือความดันเลือดซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มม.ปรอทหรือความดันเลือดไดแอสโตลิกน้อยกว่า 60 มม.ปรอท ให้ยา ephedrine ครั้งละ 6 มก.ทางหลอดเลือดดำจนกว่าความดันเลือดกลับมาเป็นปกติ

ข้อมูลที่บันทึกระหว่างให้ยาระงับความรู้สึก ได้แก่ ความดันเลือด ชีพจร ความอิ่มตัวของออกซิเจน Ramsay Sedation Score ซึ่งบันทึกทุก 5 นาที ข้อมูลอื่นที่บันทึก ได้แก่ ปริมาณยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ส่งก้อง และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ได้แก่ ความดันเลือดต่ำ ความดันเลือดสูง ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ โดยประเมินจากค่า SpO₂ < 95% ภาวะหยุดหายใจเกิน 15 วินาทีหรือหายใจช้าน้อยกว่า 8 ครั้งและภาวะทางเดินหายใจอุดตัน

เมื่อส่งก้องเสร็จสังเกตอาการของผู้ป่วยที่ห้องพักฟื้น และประเมินคะแนนความปวด โดยใช้ verbal numeric rating scale ซึ่งมีค่าคะแนนตั้งแต่ 0-10 โดยคะแนน 0 แปลว่าไม่ปวด, 1-3 คือปวดเล็กน้อย, 4-6 คือปวดปานกลาง, 7-10 คือปวดมาก ถ้าผู้ป่วยมีคะแนนความปวด > 4 ให้ยา pethidine ครั้งละ 25 มก. ทุก 15 นาที จนกว่าคะแนนปวดน้อยกว่า 4

ข้อมูลที่บันทึกหลังการให้ยาระงับความรู้สึกที่ห้องพักฟื้น ได้แก่ ระยะเวลาที่ฟื้นจากการระงับความรู้สึก (recovery time) ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ความดันเลือดสูงหรือต่ำ ภาวะคลื่นไส้อาเจียน ความง่วงซึม ภาวะสับสน ผื่นร้ายหรือภาวะหลอน และความพึงพอใจของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น 3 ระดับคะแนน คือพึงพอใจมากเป็น 3 คะแนน พึงพอใจปานกลางเป็น 2 คะแนน และพึงพอใจน้อยเป็น 1 คะแนน ซึ่งความ พึงพอใจและภาวะหลอนหรือผื่นร้าย ใช้การสอบถามผู้ป่วยหลังจากเสร็จการส่งก้อง 60 นาที

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติสำเร็จรูป โดยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ใช้เป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนสถิติเชิงวิเคราะห์ (analytic statistics) ใช้ chi-square test, independent-sample t test ในการเปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่ม paired-sample t test ในการเปรียบเทียบค่าในกลุ่มเดียวกัน ซึ่งในการศึกษานี้ใช้เปรียบเทียบสัญญาณชีพก่อนและระหว่างการระงับความรู้สึก โดยกำหนดค่า p-value < 0.05 แสดงนัยสำคัญทางสถิติ

ผล

การศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 64 ราย อยู่ในกลุ่ม ketofol 32 ราย และกลุ่ม fenofol 32 ราย ซึ่งไม่มีการหายไป (drop out) ของผู้ป่วยเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นสามารถแก้ไขได้จากข้อมูลทั่วไปพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางด้าน

อายุ เพศ ASA physical status น้ำหนัก ส่วนสูง BMI คะแนนความปวดก่อนการส่องกล้อง ระยะเวลาในการส่องกล้อง ความดันเลือด และชีพจร ($p > 0.05$) แต่มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.025$) ในกลุ่ม ketofol และ fenofol มีค่าเท่ากับ 99.81 ± 0.47 และ 99.28 ± 1.20 ตามลำดับ ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Variables	Ketofol (n = 32)	Fenofol (n = 32)	p - value
Age, years, mean \pm SD	59.53 \pm 8.90	59.56 \pm 11.43	0.990
Weight, kg, mean \pm SD	59.78 \pm 11.58	61.56 \pm 14.01	0.581
Height, cm, mean \pm SD	157.81 \pm 7.15	158.91 \pm 7.07	0.540
BMI, kg/ m ² , mean \pm SD	23.89 \pm 3.65	24.28 \pm 4.43	0.703
Gender, n (%)			0.590
Male	9 (28.1)	11 (34.4)	
Female	23 (71.9)	21 (65.6)	
ASA status, n (%)			0.585
I	9 (28.1)	11 (34.4)	
II	19 (59.4)	15 (46.9)	
III	4 (12.5)	6 (18.7)	
SBP, mmHg, mean \pm SD	141.53 \pm 15.38	146.91 \pm 20.83	0.245
DBP, mmHg, mean \pm SD	80.19 \pm 9.19	80.47 \pm 10.94	0.912
MAP, mmHg, mean \pm SD	99.59 \pm 9.64	100.12 \pm 11.85	0.845
HR, bpm, mean \pm SD	75.06 \pm 13.39	74.16 \pm 12.690	0.782
RR, tpm, mean \pm SD	18.69 \pm 1.73	19.06 \pm 1.52	0.361
SpO ₂ , %, mean \pm SD	99.81 \pm 0.47	99.28 \pm 1.20	0.025*
Duration time, min, mean \pm SD	15.47 \pm 4.81	16.25 \pm 5.39	0.543

*Significant at p-value < 0.05

BMI: Body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, MAP: Mean arterial pressure, HR: Heart rate, RR: Respiratory rate

เมื่อเปรียบเทียบค่าความดันเลือดซิสโตลิก (SBP) และค่าความดันเลือดเฉลี่ย (MAP) ระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 132 ± 13.48 มม.ปรอท และ 93.03 ± 10.32 มม.ปรอทตามลำดับ ในกลุ่ม fenofol เท่ากับ 124 ± 15.83 มม.ปรอทและ 86.75 ± 11.51 มม.ปรอทตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.025$ และ

$p = 0.025$ ตามลำดับ) ค่าความดันไดแอสโตลิก (DBP) ชีพจร ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่ม ส่วนค่าสัญญาณชีพก่อนและระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในกลุ่มเดียวกัน พบว่าความดันเลือดซิสโตลิกและความดันเลือดเฉลี่ยมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของทั้งสองกลุ่ม ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สัญญาณชีพก่อนและระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

Variables	Time	Ketofol (n =32)	Fenofol (n =32)	p ₁
SBP, mmHg	Pre-operative	141.53 ± 15.38	146.91 ± 20.83	0.245
	Intra-operative	132 ± 13.48	124 ± 15.83	0.025*
P ₂		0.03*	< 0.001*	
DBP, mmHg	Pre-operative	80.19 ± 9.19	80.47 ± 10.94	0.912
	Intra-operative	77.94 ± 9.30	74.92 ± 12.60	0.173
P ₂		0.309	0.003*	
MAP, mmHg	Pre-operative	99.59 ± 9.64	100.12 ± 11.85	0.845
	Intra-operative	93.03 ± 10.32	86.75 ± 11.51	0.025*
P ₂		0.03*	< 0.001*	
HR, bpm	Pre-operative	75.06 ± 13.39	74.16 ± 12.690	0.782
	Intra-operative	69.45 ± 11.04	67.94 ± 10.05	0.615
P ₂		0.63	0.003*	
SpO ₂ , %	Pre-operative	99.81 ± 0.47	99.28 ± 1.20	0.025*
	Intra-operative	99.97 ± 0.18	99.97 ± 0.18	1.000
P ₂		0.96	0.003*	

P₁: Significance level of comparing between two groups,

P₂: Significance level of variables at different time in each groups

*significant at p-value < 0.05

Ramsay Sedation Score ในระหว่างการส่องกล้อง (p = 0.01) ส่วนปริมาณยาที่ใช้เมื่อเทียบเป็น มล. ระยะเวลาที่ฟื้น
 ลำไส้ใหญ่ในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 5.75 ± 0.44 และกลุ่ม fenofol จากการระงับความรู้สึก คະแนนความปวดหลังการส่องกล้องไม่มี
 เท่ากับ 5.38 ± 0.66 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Ramsay Sedation Score ปริมาณยาระงับความรู้สึกที่ใช้ ระยะเวลาที่ฟื้นจากการระงับความรู้สึกและคะแนนความ
 ปวดหลังส่องกล้อง

Variables	Ketofol (n =32)	Fenofol (n =32)	p - value
Ramsay Sedation Score	5.75±0.44	5.38±0.66	0.01*
Total dose consumption (ml)	13.50±3.08	24.24±40.86	0.143
Recovery time (min)	1.66±1.28	1.73±1.28	0.808
Postoperative pain score	0.16±0.63	0.09±0.53	0.669

*significant at p-value < 0.05

ภาวะแทรกซ้อนที่พบในระหว่างการส่องกล้องทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่ม fenofol จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 31.2) มากกว่ากลุ่ม
 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p> 0.05) ในด้าน ketofol จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 9.4) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมี
 ความดันเลือดสูง ความดันเลือดต่ำ การกระวนกระวาย ภาวะลม ในกลุ่ม fenofol จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 9.4) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมี
 หายใจอุดกั้นและภาวะหายใจช้า แต่มีการจัดการทางเดินหายใจ (p = 0.030) โดยเฉพาะการเปิดทางเดินหายใจ
 (p = 0.045) ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนและการจัดการทางเดินหายใจระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

Adverse events	Ketofol (n =32)	Fenofol (n =32)	p - value
Any adverse events n (%)	16 (50)	15 (46.9)	0.802
Hypertension	13 (40.6)	9 (28.1)	0.292
Hypotension	0	1 (3.1)	0.313
Agitation	1 (3.1)	0	0.313
Airway obstruction	1 (3.1)	5 (15.6)	0.086
Bradypnea	1 (3.1)	0	0.313
Any airway management	3 (9.4)	10 (31.2)	0.030*
Increase O2 flow	1 (3.1)	3 (9.4)	0.302
Open airway	1 (3.1)	6 (18.8)	0.045*
PPV	1 (3.1)	1 (3.1)	

*significant at p-value < 0.05

ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมดที่พบในท้องพักพื้นเปรียบเทียบทั้ง สองกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.002) โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนในกลุ่ม fenofol ภาวะแทรกซ้อน ในกลุ่ม ketofol ได้แก่ ความดันเลือดสูงจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.2) ภาวะง่วงซึมจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.1) ภาวะหลอนหรือฝันร้าย จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.5) ภาวะสับสนจำนวน 1 ราย (ร้อยละ

3.1) รวมทั้งหมดจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 25) ส่วนภาวะแทรกซ้อน ที่ไม่พบคือ ภาวะคลื่นไส้อาเจียน ความดันเลือดต่ำและการกด การหายใจ ซึ่งภาวะหลอนหรือฝันร้ายมีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.039) ส่วนความพึงพอใจของผู้ป่วย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05) ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนที่ท้องพักพื้นและความพึงพอใจของผู้ป่วย

Adverse events	Ketofol (n = 32)	Fenofol (n = 32)	p-value
Adverse events, n (%)	8 (25)	0	0.002*
Hypertension	2 (6.2)	0	0.151
Sedation	1 (3.1)	0	0.313
Hallucination/ nightmare	4 (12.5)	0	0.039*
Confusion	1 (3.1)	0	0.313
Patient satisfaction, mean ± SD	2.94 ± 0.25	2.97 ± 0.18	0.562

*significant at p-value < 0.05

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่า การให้ส่วนผสมยา ketamine กับ propofol (ketofol) และส่วนผสมยา fentanyl กับ propofol (fenofol) มีประสิทธิภาพในการระงับความรู้สึกในการส่องกล้อง ลำไส้ใหญ่ทั้งสองกลุ่ม แต่มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน ประสิทธิภาพ ในการระงับความรู้สึกหมายถึงรวมถึงการระงับความปวดที่เพียงพอ และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด จากผลการศึกษา พบว่าความดันเลือด ชีสโตลิกและความดันเลือดเฉลี่ยของกลุ่ม ketofol มากกว่ากลุ่ม fenofol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าชีพจรของกลุ่ม

fenofol ในระหว่างส่องกล้องลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ เทียบกับชีพจรก่อนส่องกล้อง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tosun¹¹ ที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 90 รายที่มาส่องกล้องทางเดินลำไส้ ส่วนต้น (upper gastrointestinal endoscopy) เปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยา propofol ร่วมกับ ketamine (กลุ่ม PK) และยา propofol ร่วมกับ fentanyl (กลุ่ม PF) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจหลังจากเริ่ม ให้ยาในกลุ่ม PF ต่ำกว่ากลุ่ม PK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม PK จะมิผลทำให้ระบบไหลเวียนเลือดอยู่ในภาวะคงที่มากกว่า โดย

อธิบายได้จากยา ketamine จะกระตุ้น sympathetic nervous system ออกฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือด ถ้าใช้ ketamine ร่วมกับยาระงับความรู้สึกทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น เช่น benzodiazepine, nactotic หรือ propofol จะมีผลทำให้การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจค่อนข้างคงที่ เมื่อวิเคราะห์ค่าความดันเลือดซิสโตลิก (SBP) และค่าความดันเลือดเฉลี่ย (MAP) ระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ของกลุ่ม ketofol เท่ากับ 132 ± 13.48 มม.ปรอทและ 93.03 ± 10.32 มม.ปรอทตามลำดับ ในกลุ่ม fenofol เท่ากับ 124 ± 15.83 มม.ปรอทและ 86.75 ± 11.51 มม.ปรอทตามลำดับและชีพจรที่ลดลงในกลุ่ม fenofol คือ ก่อนส่องกล้องเท่ากับ 74.16 ± 12.69 ครั้งต่อนาที และระหว่างส่องกล้องเท่ากับ 67.94 ± 10.05 ครั้งต่อนาที ซึ่งนำมาเปรียบเทียบกับตัวเลขพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางการแพทย์

ปริมาณยา propofol ที่ใช้ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด เนื่องจากยา propofol ทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดลดลง มีผลให้ความดันเลือดลดลงตามปริมาณยาที่ใช้ ในการศึกษาครั้งนี้ ปริมาณยา ketofol ที่ใช้ทั้งหมดเท่ากับ 13.50 ± 3.08 มล. ซึ่งน้อยกว่ายา fenofol ที่ใช้เท่ากับ 24.24 ± 40.86 มล. สอดคล้องกับการศึกษาของ Riham¹² ที่ศึกษาการให้ ketamine ร่วมกับ propofol เปรียบเทียบกับการให้ propofol ร่วมกับ fentanyl ในการระงับความรู้สึกผู้ป่วยน้ำหนักเกินและอ้วน (BMI 25-35 kg/ m²) ที่มาส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (ERCP) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าปริมาณยาเป็นมิลลิกรัมของ propofol ที่ใช้ในกลุ่ม ketamine ร่วมกับ propofol (57.71 ± 16.9) น้อยกว่าที่ใช้ในกลุ่ม propofol ร่วมกับ fentanyl (97.08 ± 23.31) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปริมาณยา propofol มีผลกดระบบหายใจซึ่งแปรตามปริมาณยาที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายภาวะแทรกซ้อนที่เกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม fenofol ของการศึกษานี้ได้

Ramsay Sedation Score ในระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 5.75 ± 0.44 และกลุ่ม fenofol เท่ากับ 5.38 ± 0.66 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนก่อนการส่องกล้องที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่ม ketofol และ fenofol มีค่าเท่ากับ 99.80 ± 1.47 และ 99.28 ± 1.20 ตามลำดับ และค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม fenofol คือ ก่อนส่องกล้องเท่ากับ 99.28 ± 1.20 % เทียบกับระหว่างส่องกล้องเท่ากับ $99.97 \pm 0.18\%$ เมื่อเปรียบเทียบตัวเลขในทางการแพทย์จัดว่าไม่มีความแตกต่างกัน

การส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นหัตถการที่มีความปวดหลังผ่าตัดไม่มาก ดังผลจากการศึกษา พบว่าคะแนนความปวดหลังการส่องกล้องในกลุ่ม ketofol เท่ากับ 0.16 ± 0.63 คะแนน และในกลุ่ม fenofol เท่ากับ 0.09 ± 0.53 คะแนน ซึ่งทำให้การประเมิน

ประสิทธิผลของยาในด้านการระงับปวดไม่ชัดเจน

ในการระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่มาส่องกล้องลำไส้ใหญ่ยังไม่มีการนำยา ketamine มาใช้อย่างแพร่หลาย อาจเนื่องมาจากไม่มีการพบการแพ้ในการใช้ ไม่คุ้นเคยกับขนาดของยาที่ใช้ และกังวลเกี่ยวกับการเกิดผลข้างเคียง ซึ่งผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของ ketamine คือฝันร้าย ประสาทหลอน และอาจมีการขับแวนซา ซึ่งจะทำให้มีข้อจำกัดในการทำหัตถการต่างๆ ได้อย่างสะดวก ดังเช่นการรักษาที่พบภาวะแทรกซ้อน ภาวะหลอนหรือฝันร้ายจำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5 ของกลุ่ม ซึ่งแตกต่างจากกลุ่ม fenofol ที่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการให้ยาเหล่านี้ก่อนหรือให้รวมกันกับ ketamine เช่นยากกลุ่ม benzodiazepine, propofol, dexmedetomidine หรือ droperidol จะสามารถป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้^{13,14}

ในการศึกษานี้ ไม่ได้แก้ไขภาวะฝันร้ายหรือภาวะสับสนในผู้ป่วย เนื่องจากเกิดผลแทรกซ้อนในระยะสั้น แต่ได้อธิบายถึงสาเหตุของการเกิดให้ผู้ป่วยทราบ มีการศึกษาของ Blagrove¹⁵ ได้ทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาโอกาสการเกิดฝันร้ายซ้ำในผู้ป่วยที่มารับการระงับความรู้สึกด้วยยา ketamine พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโอกาสฝันซ้ำในช่วงสัปดาห์ถึงหนึ่งเดือนและบางรายอาจไม่พบการเกิดฝันซ้ำซ้ำ ซึ่งการฝันร้ายอาจนำมาสู่ปัญหาสุขภาพจิตหรือปัญหาการนอนได้ แต่ยังไม่มียาหรือสารในเรื่องความสับสนนี้

ระยะเวลาที่ฟื้นจากการระงับความรู้สึกของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันและใช้เวลาสั้น (1.66 ± 1.28 นาทีในกลุ่ม ketofol และ 1.73 ± 1.28 นาที ในกลุ่ม fenofol) ซึ่งสามารถให้ยาทั้งสองกลุ่มได้ในกรณีเป็นผู้ป่วยนอก ส่วนความปวด และความพึงพอใจของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม

สรุป

ส่วนผสมยา propofol กับ kemine (ketofol) และส่วนผสมยา propofol กับ fentanyl (fenofol) มีประสิทธิผลในการระงับความรู้สึกในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทั้งสองกลุ่ม ในด้านการจัดการทางเดินหายใจในระหว่างส่องกล้องน้อยกว่า แต่ทำให้เกิดภาวะหลอนหรือฝันร้ายได้มากกว่ากลุ่ม fenofol จึงต้องระวังหรือป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้ ออกแบบให้ช่วยหายใจเมื่อผู้ป่วยหยุดหายใจเกิน 15 วินาที หรือหายใจช้าน้อยกว่า 8 ครั้งต่อนาที ซึ่งนิยามของการหยุดหายใจ (apnea) คือ หยุดหายใจเกิน 10 วินาที ส่วนนิยามของหายใจช้าอยู่ที่น้อยกว่า 12 ครั้งต่อนาที ซึ่งอาจมีผลต่อค่าที่บันทึกได้และการวิเคราะห์ข้อมูล และปริมาณยาที่ให้เพิ่ม 5 มล. เมื่อ Ramsay Sedation Score น้อยกว่า 5 ควรคำนวณปริมาณตามน้ำหนัก น่าจะเหมาะสมกว่าการให้ขนาดเท่ากันทุกคน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นางสาวศศิวิมล ประดู่ นักวิชาการสถิติ โรงพยาบาลมะเร็งบูลราชธานี ในการให้คำปรึกษาวิเคราะห์ข้อมูล

ทางสถิติ และ อาจารย์ นายแพทย์อิพิงค์ พัฒนเศรษฐพงษ์ ภาควิชา วิชาญญวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการให้ คำแนะนำแก้ไขบทความด้วยภาษาอังกฤษ

References

1. Amornyotin S, Srikureja W, Pausawasdi N,Prakanrattana U, Kachintorn U. Intravenous sedation for gastrointestinal endoscopy in very elderly patients of Thailand. *Asian Biomed* 2011; 5: 485-91.
2. Raksamani A. Intravenous anesthetics. In: Suwanchinda V, Phakanrattana U, eds. *Siriraj's text-book of anesthesiology*. 2nd ed. Bangkok: Bangkok Wetchasan Printing House; 1995. p 163-175.
3. Harper NJ. Propofol and food allergy. *Br J Anaesth* 2016; 116:11-3.
4. Sommerfield DL, Lucas M, Schilling A, Drake-Brockman TFE, Sommerfield A, Arnold A, et al. Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes. *Anesthesia* 2019;74:1252-9.
5. Heidari SM, Shetabi HR, Tarashikashani S. Comparison between the effects of propofol-ketamine and propofol-fentanyl for sedation in cataract surgery. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2019; 24:30-40.
6. Akhondzadeh R, Ghomeishi A, Nesioonpour S, Nourizade S. A comparison between the effects of propofol-fentanyl with propofol-ketamine for sedation in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography outside the operating. *Biomed J* 2016; 39:145-9.
7. Tatal ZB, Gulec H, Dereli N, Babayigit M, Kurtay A, Inceoz H, et al. Propofol-ketamine combination: a choice with less complications and better hemodynamic stability compared to propofol? On a prospective study in a group of colonoscopy patients. *Ir J Med Sci* 2016; 185:699-704.
8. Kawattikul J, Duangkhamchan R, Butthai S. The efficacy of combination of ketamine and propofol for sedation in colonoscopy. *Maharakham Hospital Journal* 2017; 14:20-9
9. Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Moharari RS. Conscious sedation and analgesia in colonoscopy: ketamine/ propofol combination has superior patient satisfaction versus fentanyl/propofol. *Anesth Pain Med* 2013; 3: 208-13.
10. Nazemroaya B, Majedi MA, Shetabi H, Salmani S. Comparison of propofol and ketamine combination (Ketofol) and propofol and fentanyl combination (Fenofol) on quality of sedation and analgesia in the lumpectomy: a randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2018; 7:134.
11. Tosun Z, Aksu R, Guler G, Esmoaglu A, Akin A, Aslan D, Boyaci A. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Pediatr Anesth* 2007; 17:983-8.
12. Riham H, Wael E. Ketamine/propofol versus fentanyl/propofol for sedating obese patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013; 29:207-211.
13. Bahattin T, Yonca Ozavardar P, Arzu C, Pinar Z. Addition of low dose ketamine to midazolam-fentanyl propofol based sedation for colonoscopy: a randomized, double blind, control trial. *J Clin Anesth* 2015; 27:301-6.
14. Amornyotin S, kongphlay S. Clinical efficacy of combination of propofol and ketamine (ketofol) for deep sedation in colonoscopic procedure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2015; 4:1689-93.
15. Blagrove M, Morgan CJA, Curran HV, Bromley L, Brandner B. The incidence of unpleasant dreams after sub-anaesthetic ketamine. *Psychopharmacology* 2008; 203:109-20.