# การศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างการใช้ atropine 0.75 มก และ glycopyrrolate 0.5 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. ในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized

# A comparison of the effect of atropine 0.75 mg and glycopyrrolate 0.5 mg combined with neostigmine 2.5 mg on heart rate after reversal of non-depolarized muscle relaxant

**ขนิษฐา นาครินทร์ พบ.[1], นิยดา ไปใกล้ พยบ.[2] และวิชุดา ภาโนมัย พยบ.[3]**
**KanitNakkarin, MD.[1], Niyada Paiklai, RN[2] and Wichuda Panomai, RN[3]**

## บทคัดย่อ

**บทนำ :** การระงับความรู้สึกแบบทั่วไปนั้น มีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized ร่วมด้วย (Balanced general anesthesia) เมื่อการผ่าตัดเสร็จสิ้น ยาหย่อนกล้ามเนื้อจะถูกทำให้หมดฤทธิ์ไป โดยใช้ยากลุ่ม anticholinesterase ได้แก่ neostigmine 2.5 มก. ร่วมกับ atropine 1.2 มก. หรือ glycopyrrolate 0.5 มก. atropine ขนาดสูงทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะเกิดอันตรายได้ แต่ glycopyrrolate มีราคาสูงและในโรงพยาบาลบางแห่งไม่มี glycopyrrolate

**วัตถุประสงค์ :** วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อด้วย atropine 0.75 มก. และ glycopyrrolate 0.5 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. วัตถุประสงค์รอง เพื่อเปรียบเทียบปริมาณสารคัดหลั่งในช่องปาก อุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและผลต่อความดันเลือดของทั้งสองกลุ่ม

**วิธีการศึกษา :** ศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า อำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่มควบคุม (prospective randomized double-blind controlled trial) ในผู้ป่วยอายุ 18-64 ปี ASA classification 1 - 2 ที่มารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วน ในโรงพยาบาลกุมภวาปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคมถึงกันยายน 2562 จำนวน 60 คน กลุ่มละ 30 คน ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปและได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ atropine 0.75 mg และ glycopyrrolate 0.5 mg ร่วมกับ neostigmine 2.5 mg เพื่อแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดทุก 1 นาที เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นบันทึกทุก 5 นาที จนครบ 60 นาที

**ผลการศึกษา :** การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ atropine 0.75 มก. มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate 0.5 มก. ในนาทีที่ 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 และ 40 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) การเพิ่มขึ้นสูงสุดของอัตรการเต้นของหัวใจเฉลี่ย 5.21% และ 20.67% ในกลุ่ม atropine และ glycopyrrolate ตามลำดับ พบผู้ป่วย 3 ราย ในกลุ่ม atropine และ 2 ราย ในกลุ่ม glycopyrrolate มีภาวะหัวใจเต้นช้า (อัตราการเต้นของหัวใจ < 50 ครั้ง/นาที) ความดันเลือดและ secretion score ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$)

**สรุป :** การใช้ atropine 0.75 มก. ร่วมกับ neostigmine เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด non-deporalized โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะและไม่มียา glycopyrrolate ใช้

**คำสำคัญ :** atropine 0.75 มก., glycopyrrolate, การแก้ฤทธิ์, ยาหย่อนกล้ามเนื้อ, อัตราการเต้นของหัวใจ

## ABSTRACT

**Background :** Neostigmine was recommended to reverse effect of non-depolarized muscle relaxant at the end of general anesthesia. To reduce muscarinic effect from neostigmine, atropine 1.2 mg is preferred in most case, however high dose atropine may caused seriouse tachyarrhythmia. Gyclopyrrolate was recently introduced to Thailand to minimize tachyarrhythmia and muscarinic effect from neostigmine. Anyway glyclopyrrolate was not available in most hospital in Thailand and it's expensive.

**Objectives :** Primary objective is to compare different heart after reversal non-depolarizeed muscle relaxant with atropine 0.75 mg and glycopyrrolate 0.5 mg mixed with neostigmine and secondary objective are to compare amount of secretion, incidence of bradyarrhythmia and blood pressure in both groups.

**Method :** Prospective randomized double blind control trial was conducted in 60 patients at age of 18 to 64 years old who underwent elective surgery and received balanced general anesthesia technique with endotracheal tube. Patients were randomly divided into 2 groups to receive atropine 0.75 mg or glycopyrrolate 0.5 mg mixed with neostigmine 2.5 mg for reversal muscle relaxant at the end of surgery. Heart rate and blood pressure were recorded before reversal then every 1 minute for 10 minute and every 5 minute until 60 minute of observation

**Result :** Difference mean heart rate in atropine 0.75 mg group were less than glycopyrrolate 0.5 mg group at $2^{nd}$, $3^{rd}$, $5^{th}$, $6^{th}$, $7^{th}$, $8^{th}$, $9^{th}$, $10^{th}$, $15^{th}$, $20^{th}$, $25^{th}$, $30^{th}$ and $40^{th}$ minute significantly ($p<0.05$). Maximum increment of heart rate of 5.21% and 20.67% from baseline in atropine 0.75 mg and glycopyorrolate 0.5 mg group, respectively. Three cases in atropine and two cases in glycopyorrolate group got bradycardia (heart rate < 50 bpm). Secretion score and blood pressure both groups were not significantly different.($p > 0.05$)

**Conclusion :** Atropine 0.75 mg mixed with neostigmine 2.5 mg is safe for reversal non-depolarized muscle relaxant. It can be used as alterative choice in case of high risk cardiovascular patients and glycopyrrolate is not available.

**Keywords :** atropine 0.75 mg, glycopyrrolate, reversal, non-depolarized muscle relaxant, heart rate

**บทนำ**

การระงับความรูสึกแบบทั่วไปนั้น มีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized ร่วมด้วย (Balanced general anesthesia) เมื่อการผ่าตัดเสร็จสิ้น ยาหย่อนกล้ามเนื้อจะถูกทำให้หมดฤทธิ์ไป โดยใช้ยากลุ่ม anticholinesterase ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ทำให้ปริมาณ acetylcholine ที่บริเวณ neuromuscular junction เพิ่มมากขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อกลับมาทำงานเป็นปกติ ซึ่งในประเทศไทยใช้ neostigmine 2.5 มก. ร่วมกับ atropine 1.2 มก. เพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจาก muscarinic effect ของ neostigmine ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นช้า (Bradycardia) ภาวะหลอดลมหดเกร็ง (Bronchospasm) ภาวะสารคัดหลั่งและน้ำลายมากเกิน ซึ่ง atropine ขนาดสูงทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะ ซึ่งอาจเกิดอันตราย กระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคทางหัวใจและหลอดเลือด ผู้ที่มีป่วยความดันเลือดสูง ปัจจุบันมีการใช้ glycopyrrolate 0.5 มก. แทน atropine เพื่อลดภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะ แต่อย่างไรก็ตาม glycopyrrolate มีราคาสูงกว่า atropine 5 เท่า และโรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศไทยไม่มี glycopyrrolate ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษานี้โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือ เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อด้วย atropine 0.75 มก. และ glycopyrrolate 0.5 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. วัตถุประสงค์รอง คือ เพื่อศึกษาผลต่อสารคัดหลั่งและน้ำลายในช่องปาก อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นช้าผิดจังหวะและผลต่อความดันเลือดของยาทั้งสองกลุ่ม

**วิธีการศึกษา**

การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลกุมภวาปี (KPEC4/2562) เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า อำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่มควบคุม (prospective, double-blinded randomized controlled trial) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดแบบไม่ฉุกเฉิน (elective surgery) ที่ได้รับการระงับความรู้สึกทั่วไปร่วมกับการใส่ท่อหายใจด้วยวิธี balanced anesthesia และวางแผนถอดท่อหายใจเมื่อเสร็จผ่าตัด ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม - กันยายน 2562 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาดังนี้ อายุ 18-64 ปี ASA physical status classification 1 - 2 และมีเกณฑ์การคัดออกดังนี้ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ เป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือความดันโลหิตมากกว่า 160/100 มม.ปรอท ก่อนระงับความรู้สึก โรคไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะทุกชนิด ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) มากกว่า 30 กก./ตารางเมตร ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นหัวใจหรือความดันเลือดผิดปกติไม่คงที่ระหว่างผ่าตัด ได้ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยาตีบหลอดเลือด ยาลดความดันเลือดรวมถึงผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อเมื่อเสร็จผ่าตัด จากการศึกษาของ Ostheimer G W และคณะ[1] อัตราการการเปลี่ยนแปลงการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ atropine 19.3±14.9 ครั้ง/นาที และกลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate 7.7±8.4 ครั้ง/นาที คำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ทั้งหมด 60 คน ทำการสุ่มโดยวิธีเปิดซองจดหมายแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 30 คน โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับ atropine 0.75 มก. ผสม neostigmine 0.25 มก. กลุ่มที่ 2 ได้รับ glycopyrrolate 0.5 มก. ผสม neostigmine 2.5 มก. เจือจางด้วย NSS ให้มีปริมาตร 4 มล. เท่ากันทั้งสองกลุ่ม วิสัญญีแพทย์และวิสัญญีพยาบาลผู้ให้ยาระงับความรู้สึกและบันทึกข้อมูลไม่ทราบว่าผู้ป่วยจัดอยู่กลุ่มใด

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเตรียมความพร้อมก่อนผ่าตัดตามมาตรฐาน นำสลบด้วย propofol 1-2 มก./กก., fentanyl 1 มคก./กก, cisatracurium 0.15 มก./กก. จากนั้นคงระดับการสลบต่อด้วย sevofurane 1-2% ออกซิเจน 1 ลิตรต่อนาที nitrous oxide 1 ลิตรต่อนาที fentanyl 0.5 – 1 มคก./กก. ทุก 30-60 นาที หรือตาม

ความเหมาะสม cisatracurium 1/3 – 1/4 ของขนาดใส่ท่อช่วยหายใจ ทุก 30-40 นาที หรือเมื่อผู้ป่วยเริ่มหายใจหรือขยับ ระหว่างการระงับความรู้สึก ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวังตามมาตรฐาน ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันเลือด ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ปริมาณก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ออกซิเจน และยาดมสลบในลมหายใจออก หลังเสร็จการผ่าตัด ผู้ป่วยเริ่มหายใจ ขยับ หรือ airway protective reflex กลับมา ระยะเวลาที่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อครั้งสุดท้ายไม่น้อยกว่า 25 นาที อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดปกติจึงให้ยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อตามที่เตรียมไว้แต่ละกลุ่มมีการบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ก่อนให้ยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อทั้งสองชนิด และบันทึกทุก 1 นาที หลังได้รับยาเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นบันทึกทุก 5 นาที จนครบ 60 นาที บันทึกเวลาถอดท่อช่วยหายใจ ปริมาณสารคัดหลั่งและน้ำลายในช่องปากปริมาณสารคัดหลั่งและน้ำลายในช่องปากโดยประเมินจากจำนวนครั้งของการดูดสารคัดหลั่งในช่องปากโดยให้คะแนนและจำแนกตามจำนวนครั้งของการดูดสารคัดหลั่ง[2] ดังนี้ 0 = none, 1 = scarce, 2 = few, 3 = moderate, 4 = abundant และบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

กรณีเกิดผลข้างเคียงหลังได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ ให้การรักษา ดังนี้ หัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที รักษาด้วยการให้ atropine 0.6 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่มครั้งละ 0.6 มก. ความดันเลือดต่ำกว่า 90/60 มม.ปรอท รักษาด้วยการให้ ephedrine 6 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่ม ครั้งละ 6 มก. ร่วมกับแก้ไขสาเหตุ กรณีความดันเลือดสูงกว่า 160/100 มม.ปรอท พิจารณาให้ nicardipine 0.4 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่มครั้งละ 0.2 มก.

**สถิติในงานวิจัย**

ความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม กำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และอำนาจการทดสอบที่จะพบความแตกต่างนี้ร้อยละ 90 แสดงผลที่ได้ในรูปค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจและ ความดันเลือดด้วยสถิติ student t- test โดยค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ผลการศึกษา**

จากการศึกษา ตั้งแต่เดือน กรกฎาคม - กันยายน 2562 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 30 คน โดยได้รับ atropine 0.75 มก. และ glycopyrrolate 0.5 มก. ผสมกับ neostigmine 2.5 มก. ตามลำดับ ลักษณะข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ ASA classification อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก BMI ระยะเวลาการผ่าตัด ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนให้ยาระงับความรู้สึกและก่อนได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตาราง 1)

**ตาราง 1** Patient demographic data

| Patient demographic data | Atropine (N=50) | Glycopyrrolate (N=50) | p-valule |
|---|---|---|---|
| Male - n (%) | 14(28) | 12(24) | 0.72 |
| Age (yr) | 44.10±11.81 | 44.10±8.81 | 0.99 |
| Weight (kg) | 61.03±7.65 | 59.27±7.78 | 0.38 |
| Height (cm) | 157.93±6.50 | 157.80±6.20 | 0.94 |
| BMI (kg/m$^2$) | 24.20±2.35 | 23.75±3.07 | 0.53 |
| ASA physical class 1 - n (%) | 35(70) | 32(64) | 0.41 |
| Heart rate before induction (beat/min) | 75.57±9.26 | 77.20±8.92 | 0.49 |
| Systolic blood pressure before induction (mmHg) | 131.00±15.44 | 128.73±11.75 | 0.53 |
| Diastolic blood pressure before induction (mmHg) | 75.33±9.66 | 73.33±7.13 | 0.37 |
| Heart rate before reversal (beat/min) | 80.67±13.62 | 77.40±17.81 | 0.43 |
| Systolic blood pressure before reversal (mmHg) | 140.73±22.59 | 136.0±25.68 | 0.45 |
| Diastolic blood pressure before reversal (mmHg) | 83.90±11.02 | 80.00±12.83 | 0.21 |
| Operative time (min) | 58.00±22.83 | 61.60±32.51 | 0.62 |
| Anesthetic time (min) | 83.80±26.47 | 84.37±38.96 | 0.95 |

Values are numbers (percentage) or mean±SD, BMI=Body Mass Index, ASA=American Society of Anesthesiologist classification, $p<0.05$ considered significant

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเต้นเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในนาทีที่ 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 และ 40 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตาราง 2

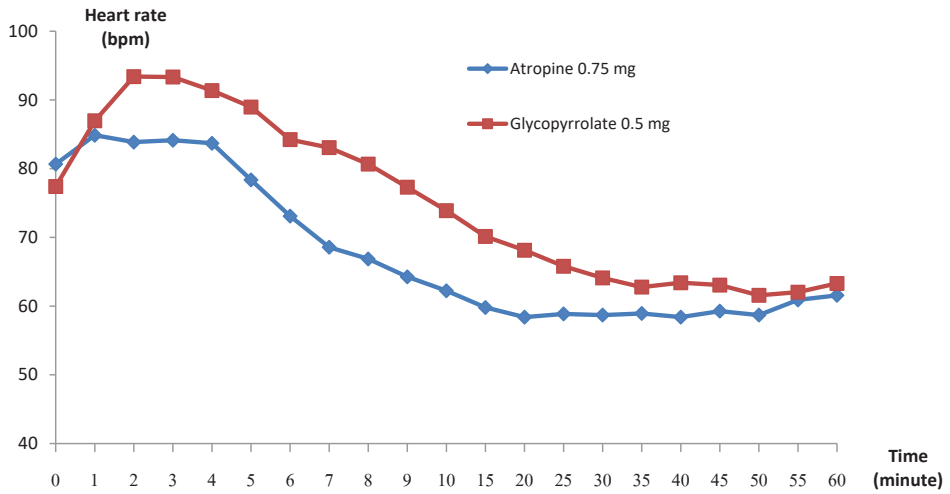



**Figure 1** Comparison mean heart rate between two groups

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยหลังได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อกับอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยเริ่มต้นก่อนให้ยา (HR0) ของแต่ละกลุ่ม พบว่ากลุ่ม atropine 0.75 มก. มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุด 4.2 ครั้ง/นาที คิดเป็นร้อยละ 5.21 ในนาทีที่ 1 จากนั้นจะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยาเมื่อนาทีที่ 5 ขณะที่กลุ่ม glycopyrrolate 0.5 มก. มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุด 16 ครั้ง/นาที คิดเป็นร้อยละ 20.67 ในนาทีที่ 2 จากนั้นจะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยาเมื่อนาทีที่ 9 และอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มต่ำกว่าอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยเริ่มต้นก่อนให้ยาแก้ฤทธิ์ ดังแสดงในกราฟที่ 1

ค่าเฉลี่ยความดัน systolic และ diastolic ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

**ตาราง 2** Compare mean heart rate in fourty minute between two groups

| Time (min) | Group | | Mean difference | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | Atropine 0.75 mg (N=30) | Glycopyrrolate 0.5 mg (N=30) | (95% CI of mean difference) | |
| 1 | 84.87±12.50 | 86.97±19.31 | -2.10(-10.51 to 6.31) | 0.62 |
| 2 | 83.87±15.17 | 93.40±19.22 | -9.53(-18.48 to -0.59) | 0.04 |
| 3 | 84.13±15.81 | 93.33±17.94 | -9.2(-17.31 to - 0.46) | 0.04 |
| 4 | 83.70±16.57 | 91.37±16.89 | -7.67(-16.34 to 0.98) | 0.08 |
| 5 | 78.37±14.30 | 88.97±13.78 | -10.60(-17.86 to -3.34) | 0.01 |
| 6 | 73.10±13.94 | 84.23±15.08 | -11.13(-18.64 to -3.63) | < 0.01 |
| 7 | 64.57±12.94 | 83.07±14.64 | -14.50(-21.64 to -7.36) | < 0.01 |
| 8 | 66.87±12.06 | 80.67±15.16 | -13.8(-20.88 to -6.72) | < 0.01 |
| 9 | 64.27±11.99 | 77.39±15.32 | -13.03(-20.23 to -5.84) | < 0.01 |
| 10 | 62.23±7.91 | 73.90±13.54 | -11.67(-17.40 to -5.94) | < 0.01 |
| 15 | 59.80±8.17 | 70.13±9.35 | -10.33(-14.87 to -5.80) | < 0.01 |
| 20 | 58.40±6.33 | 68.13±9.09 | -9.73(-13.78 to -5.69) | < 0.01 |
| 25 | 58.87±7.32 | 65.80±8.41 | -6.93(-10.92 to -2.93) | < 0.01 |
| 30 | 58.70±7.32 | 64.10±9.41 | -5.40(-9.76 to -1.04) | 0.02 |
| 40 | 58.40±7.65 | 63.40±9.53 | -5.00(-9.47 to -0.54) | 0.03 |

p<0.05 considered significant

พบผู้ป่วย 5 รายที่มีภาวะหัวใจเต้นช้า (อัตราการเต้นของหัวใจ < 50 ครั้ง/นาที) อยู่ในกลุ่ม atropine 0.75 มก. 3 ราย รายที่ 1 อัตราการเต้นของหัวใจ 46 ครั้ง/นาที นาทีที่ 20, รายที่ 2 อัตราการเต้นของหัวใจ 45 ครั้ง/นาที นาทีที่ 35, รายที่ 3 อัตราการเต้นหัวใจ 43 ครั้ง/นาที นาทีที่ 45 ส่วนอีก 2 ราย อยู่ในกลุ่ม glycopyrrolate 0.5 มก. ผู้ป่วยทั้ง 2 มีอัตราการเต้นของหัวใจ 47 ครั้ง/นาทีที่ 40 และ45 ($p > 0.05$) ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีภาวะความดันเลือดต่ำและผลข้างเคียงอื่นนอกเหนือจากนี้

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณสารคัดหลั่งในช่องปากและท่อช่วยหายใจ โดยประเมินจากจำนวนครั้งของการดูดสารคัดหลั่งในช่องปาก ให้คะแนนและจำแนกตามจำนวนครั้งของการดูดสารคัดหลั่ง6 ดังนี้ 0 = none, 1 = scarce, 2 = few, 3 = moderate, 4 = abundant พบว่า ปริมาณสารคัดหลั่งของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.57)

**ตาราง 3** เปรียบเทียบปริมาณสารคัดหลั่งในช่องปากทั้งสองกลุ่ม

| Secretion score | Group | | p-value |
|---|---|---|---|
| | Atropine 0.75 mg. (N=30) | Glycopyrrolate 0.5 mg. (N=30) | |
| 0 | 3 | 5 | |
| 1 | 11 | 13 | |
| 2 | 13 | 8 | p = 0.57 |
| 3 | 3 | 4 | |
| 4 | 0 | 0 | |

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการถอดท่อช่วยหายใจในห้องผ่าตัดและเฝ้าระวังในห้องพักฟื้น 60 นาที

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อจนถึงเวลาถอดท่อช่วยหายใจเฉลี่ย กลุ่ม atropine 3.47±1.78 นาที กลุ่ม glycopyrrolate 4.23±1.92 นาที (p = 0.11)

**วิจารณ์**

จากการศึกษานี้พบว่าการใช้ atropine 0.75 มก. ผสมกับ neostigmine 2.5 มก. ในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อทำให้มีเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า glycopyrrolate 0.5 มก. ผสมกับ neostigmine 2.5 มก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 40 นาทีแรก

Limapichat R. และคณะ[3] ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของ atropine 0.6, 0.9, 1.2 มก. 30 วินาทีก่อนการให้ neostigmine พบว่า atropine 0.6 มก. มีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า atropine 1.2 มก. ($p < 0.05$) อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ atropine 0.9 มก. และ 1.2 มก.ไม่แตกต่างกันกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา แต่กลุ่ม atropine 0.6 มก. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้า 38 และ 40 ครั้ง/นาที การศึกษาของ D'Hollander และคณะ[4] ทำการศึกษาผลของ neostigmine และ atropine โดยให้ atropine 0.75 มก. (mixture) พบว่า มีภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) 1 ราย แต่ไม่ได้ให้การรักษาเนื่องจาก อัตราการเต้นของหัวใจ 57 ครั้งต่อนาที และไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือด ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ atropine 0.75 มก.

การศึกษาของ Tribuddharat S และคณะ[5] ศึกษาเปรียบเทียบการให้ atropine 0.9 มก. และ 1.2 มก. ร่วมกับการให้พร้อมกับ neostigmine (mixture) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะนาทีที่ 3, 4, 5 และ 6 ขณะที่ความดันเลือดไม่มีความแตกต่างกัน โดย atropine 1.2 มก. มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า atropine 0.9 มก. ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Limapichat R. และคณะ ที่ให้ atropine ก่อนฉีด neostigmine 30 วินาที พบว่า อัตราการเต้นเฉลี่ยของหัวใจทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกวิธีให้ atropine ร่วมกับ neostigmine (mixture) เพื่อลดการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ

เมื่อการศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจพบว่า กลุ่มที่ได้รับ atropine 0.75 มก. มีการ

เพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุด ร้อยละ 5.21 ในนาทีที่ 1 จากนั้นจะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยาเมื่อนาทีที 5 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Limapichat R. และคณะ[3] ที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุดมากกว่าร้อยละ 20 เนื่องจากเป็นให้ atropine ก่อนการฉีด neostigmine 30 วินาที ขณะที่กลุ่ม glycopyrrolate 0.5 มก. มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุด 16 ครั้ง/นาที คิดเป็นร้อยละ 20.67 ในนาทีที่ 2 จากนั้นจะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยาเมื่อนาทีที่ 9

พบผู้ป่วย 5 รายที่มีภาวะหัวใจเต้นช้า 3 ราย อยู่ในกลุ่ม atropine 0.75 มก. โดยอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 46, 45 และ 43 ครั้ง/นาที เกิดขึ้นในนาทีที่ 20, 35 และ 45 ตามลำดับ อีก 2 รายอยู่ในกลุ่ม glycopyrrolate 0.5 มก. โดยอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 47 ครั้ง/นาที เกิดขึ้นในนาทีที่ 40 และ 45 ตามลำดับ ทั้งหมดไม่มีผลต่อความดันเลือด ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atropine ซึ่งสั้นกว่า neostigmine ดังนั้นการใช้ atropine ขนาดต่ำกว่าปกติและ glycopyrrolate ต้องมีการเฝ้าระวังคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 60 นาที

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ไม่ได้บันทึกเหตุการณ์ต่างๆ หรือ Pain score ในช่วงเวลาดังกล่าว ที่อาจมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

## สรุป

การใช้ atropine 0.75 มก. ร่วมกับ neostigmine 0.5 มก. เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด non-deporalized ในผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะและควรมีการเฝ้าระวังคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 60 นาที

## Reference

1. Ostheimer G W. A Comparison of glycopyrrolate and atropine during reversal of nondepolarizing neuromuscular block with neostigmine. Anesth Analg 1977; 56(2): 182-186
2. Lucchini A, Zanella A, Bellani G, Gariboldi R, Foti G, Pesenti A, Fumagalli R. Tracheal secretion management in the mechanically ventilated patient: Comparison of standard assessment and an acoustic secretion detector. Respiratory care 2011;56(5):596-603
3. Limapichat R, Phuphiphat R, Pulnitiporn A. A randomized controlled comparison of difference heart rate after the reversal of non-depolarized muscle relaxant with atropine 0.6 mg, 0.9 mg and 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg. Thai J Anesthesiol. 2017;43(2):135-43.
4. D'Hollander AA, Dewachter B, Deville A, Vaisiere D. Haemodynamic changes associated with atropine/neostigmine administration. A non-invasive investigation. Acta anaesthesiol Scand 1981;25(3):187-92.
5. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Naewthong P. Less tachycardia in adults when using atropine 0.9 mg compared with 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg. J Med Assoc Thai 2008; 91(5): 665-8