

การเปรียบเทียบประสิทธิผลการให้ยาอีเฟดรีนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับการให้ สารน้ำกับการให้สารน้ำอย่างเดียวในการป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำจากการ ให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดแบบนัดหมาย Comparison Effectiveness Of Prophylactic Intravenous Ephedrine With Preloading Versus Preloading Alone In Prevention Of Hypotension During Elective Caesarean Section Under Spinal Anesthesia

กิตติยา วิจิตรมาลา พบ.¹, สุชาดา ป้องขวลา พยบ.² และกฤษณา พิมพลีชัย พยบ.³
Kittiya Vijitmla MD. ¹, Suchada Pongkaulao RN.² and Kritsana Pimpleechai RN.³

บทคัดย่อ

บทนำ : การป้องกันและการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำของหญิงตั้งครรภ์ที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดยังคงเป็นปัญหา การให้ยาอีเฟดรีนเพียงอย่างเดียวอาจให้ผลดีเทียบเท่ากับการให้สารน้ำเพียงอย่างเดียวในการต่อสู้กับภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาชาในช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ผ่าตัดคลอดบุตรอย่างไรก็ดียังไม่มีความเห็นเป็นเอกฉันท์เกี่ยวกับขนาดของยาอีเฟดรีนที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำของหญิงตั้งครรภ์

วัตถุประสงค์ : เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำและผลข้างเคียงอื่น ๆ ระหว่างการให้ยาอีเฟดรีนทางหลอดเลือดดำแบบป้องกันร่วมกับการให้สารน้ำกับการให้สารน้ำเพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษา : การศึกษาเชิงทดลอง แบบสุ่มอำพรางสองฝ่าย เปรียบเทียบการเกิดความดันโลหิตต่ำและอาการข้างเคียงอื่น ๆ ในหญิงตั้งครรภ์ 86 รายแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 43 ราย กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมได้รับการให้สารน้ำ 15 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักต่อ 1 กิโลกรัมอย่างเดียว กลุ่มที่สองได้รับการให้ยาอีเฟดรีนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 15 มิลลิกรัมร่วมกับการให้สารน้ำ

ผลการศึกษา : พบอุบัติการณ์ความดันโลหิตต่ำในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 30.2) กับ 24 ราย (ร้อยละ 55.8) ตามลำดับ, $p=0.02$ พบความดันโลหิตสูงแค่ในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีนเท่านั้นจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 20.9), $p=0.002$

สรุป : การให้ยาอีเฟดรีนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 15 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำภายใน 1 นาทีหลังการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังร่วมกับการให้สารน้ำสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังเมื่อเทียบกับการให้สารน้ำอย่างเดียวในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องแบบนัดหมาย

คำสำคัญ : ฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลัง, ความดันโลหิตต่ำ, ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง, อีเฟดรีน

¹นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลชัยภูมิ

^{2,3}พยาบาลวิชาชีพ กลุ่มงานสูติ นรีเวชกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ



ABSTRACT

Introduction : The prevention and treatment of maternal hypotension associated with spinal anesthesia for C-section remains a problem. Prophylactic ephedrine alone is at least as good as fluid preload alone in combating the hypotension associated with spinal anesthesia for caesarean section but there is no consensus about the dose of prophylactic intravenous ephedrine for prevention of spinal induced maternal hypotension.

Objectives : To compare incidence of hypotension and the other side effects between intravenous bolus of prophylactic ephedrine with preloading versus preloading alone

Methods : Randomized controlled trial, double blind study .Eighty-six parturients were recruited who scheduled to receive spinal anesthesia for elective cesarean section.The parturients were randomized into 2 groups (Control group and Ephedrine group).Control group received only preloading fluid 15 ml per kilogram. Ephedrine group received preloading fluid with prophylactic intravenous ephedrine 15 mg within 1 min after spinal anesthesia.

Results : There was a significantly lower incidence of hypotension in ephedrine group compare to control group [13(30.2%) vs 24(55.8%), $p=0.02$]Reactive hypertension was found only in ephedrine group[9, (20.9%), $p=0.002$]

Conclusion : A prophylactic bolus of ephedrine 15mg intravenously given within 1 minute of spinal anesthesia with preloading leads to a lower incidence of hypotension following spinal anesthesia for elective caesarean section compared to preloading alone.

Keywords : Spinal anesthesia, Hypotension, Caesarean section, Ephedrine

การระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง (spinal anesthesia) เป็นวิธีการให้ยาระงับความรู้สึกที่ได้รับการยอมรับสำหรับการผ่าตัดคลอดบุตรเนื่องจากเป็นวิธีที่ปลอดภัยทำได้รวดเร็วและให้การระงับปวดที่ได้ผลดี ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการระงับความรู้สึกด้วยวิธีนี้คือ ความดันโลหิตต่ำ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำถึง ร้อยละ 52-80¹⁻³ การเกิดความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์จะส่งผลเสียหลายประการเช่น เพิ่มภาวะเลือดเป็นกรดในทารกจากการที่มีเลือดไปเลี้ยงทารกไม่เพียงพอ ตลอดจนทำให้หญิงตั้งครรภ์เกิดอาการผิดปกติ (หน้ามืด อาเจียน ใจสั่น การรับรู้สติลดลง)^{4,5} ก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษาวิธีที่จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ เช่น การจัด

ให้หญิงตั้งครรภ์นอนตะแคงซ้าย การใช้ผ้าพันขาสองข้าง^{6,7} ตลอดจนการใช้ยาตีบหลอดเลือดและการให้สารน้ำเพื่อเพิ่มปริมาณโลหิตไหลเวียน อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่แน่ชัดและบ่อยครั้งที่หญิงตั้งครรภ์จำเป็นต้องได้รับยาตีบหลอดเลือดเพิ่มเติมเพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ^{1, 2, 8, 9} อีเฟดรีน (Ephedrine) และ ฟีนิลเอเฟริน (Phenylephrine) เป็นยาตีบหลอดเลือดที่ถูกใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์โดยข้อตกลงระดับนานาชาติแนะนำให้ใช้ฟีนิลเอเฟรินเป็นยาตัวแรกในการจัดการภาวะความดันโลหิตต่ำ^{10,11} เพราะมีประสิทธิภาพเพิ่มความดันโลหิต ลดภาวะเลือดเป็นกรดในทารกและอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ได้ดีกว่าอีเฟดรีน¹¹ ในประเทศไทยยาฟีนิลเอเฟรินยังไม่ถูกใช้กันอย่างแพร่หลาย

เมื่อเทียบกับยาอีเฟดรีนดังนั้นในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ยาอีเฟดรีนมาทำการรักษา

อีเฟดรีนเป็นยาที่มีฤทธิ์ขับหลอดเลือด ออกฤทธิ์กระตุ้นทั้งตัวรับเบต้าและแอลฟา อะดรีเนอจิก ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดตีบตัวและเพิ่มความดันโลหิต เพิ่มเลือดไปเลี้ยงรกเพื่อเลี้ยงทารก^{8,12} จากการศึกษาที่ผ่านมา ผลของการใช้ยาอีเฟดรีนเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดหน้าท้องยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าการใช้ยาอีเฟดรีนไม่ได้ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^{13,14} แต่ในบางการศึกษาพบว่าการใช้ยาอีเฟดรีนก่อนและระหว่างการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์ได้^{1, 15,16,17} การใช้ยาอีเฟดรีนสามารถให้ได้ทั้งในรูปแบบหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ^{13,18} รูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ^{17,19} และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบครั้งเดียวในระยะเวลานั้น^{1,15,20} การใช้ยาอีเฟดรีนขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทันทีภายหลังการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้²¹ การใช้ยาอีเฟดรีน 15 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์ระหว่างการผ่าตัดคลอดบุตรโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น²²

การศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอีเฟดรีนในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดหน้าท้องแบบนัดหมาย เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปพัฒนาหาแนวทางในการป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์ โดยมุ่งหวังให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุดในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอด

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มอำพรางสองฝ่าย เปรียบเทียบการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและอาการข้างเคียงอื่น ๆ ในหญิง

ตั้งครรภ์ 86 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 43 ราย กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมได้รับการให้สารน้ำอย่างเดียว กลุ่มที่สองได้รับการให้ยาอีเฟดรีนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 15 มิลลิกรัม ร่วมกับการให้สารน้ำ เก็บข้อมูลเมื่อผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลชัยภูมิ จังหวัดชัยภูมิ (เลขที่วิจัย CPH. REC26/62) และได้รับความยินยอมเพื่อเข้าร่วมการศึกษา เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2562 ถึง 31 มีนาคม 2563 ที่หอผู้ป่วยสูติกรรมและห้องผ่าตัด โรงพยาบาลชัยภูมิ จังหวัดชัยภูมิ เกณฑ์การคัดเข้า คือหญิงตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่า 18 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดแบบนัดหมายและได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง เกณฑ์การคัดออก คือ อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์, ทารกมีความผิดปกติ, มีโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคไต กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีโรคทางระบบประสาท เป็นต้น, มีภาวะครรภ์เป็นพิษ, ดัชนีมวลกาย เกิน 35 กิโลกรัม/เมตร², มีข้อห้ามในการให้ยาชาฉีดเข้าช่องน้ำไขสันหลัง เช่นมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น, หญิงตั้งครรภ์ที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเกิน 150 ครั้ง/นาที บันทึกข้อมูลก่อนผ่าตัด คือ อายุครรภ์ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ความเข้มข้นเลือด, จำนวนเกล็ดเลือด) หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการบันทึกสัญญาณชีพเริ่มต้น (ความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจ) 3 ครั้งห่างกันครั้งละ 5 นาทีและหาค่าเฉลี่ยจากการวัด 3 ครั้ง จากนั้นบันทึกข้อมูลในห้องผ่าตัด โดยหญิงตั้งครรภ์ได้รับการติดเครื่องวัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ วัดระดับออกซิเจนในเลือดซึ่งอุปกรณ์ทุกชนิดผ่านการตรวจตามมาตรฐานประจำทุก 1 ปี กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมได้รับการให้สารน้ำ แล็คเตท ริงเจอร์ (Lactate Ringer Solution) ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 15 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัวหนึ่ง กิโลกรัมแต่ไม่เกิน 1000 มิลลิลิตร ภายใน 15 นาที ก่อนทำการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง กลุ่มที่สองได้รับการให้สารน้ำแล็คเตท ริงเจอร์ ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 15 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม แต่ไม่เกิน 1000 มิลลิลิตร ภายใน 15 นาทีก่อนทำการ



ให้การระงับความรู้สึกร่วมกับการฉีดยาอีเฟดรีนเข้าหลอดเลือดดำ 15 มิลลิกรัมภายใน 1 นาที หลังฉีดยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง การให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังจะทำให้ระดับช่องกระดูกสันหลังระดับเอว ที่ 2 และ 3 โดยจัดทำให้หญิงตั้งครรภ์นอนตะแคงซ้ายลงและใช้เข็มควิงเก้ (Quincke's spinal needle) เบอร์ 26 ใช้ยาชาบูพิวาเคน ความเข้มข้น ร้อยละ 0.5 ปริมาณ 2 มิลลิตรผสมยา มอร์ฟีน 0.2 มิลลิกรัม แล้วนอนหงายหนุนสะโพกขวาให้ท้องเอียงไปทางซ้าย หญิงตั้งครรภ์ทุกรายจะได้รับยาออนดาเซทรอน (ondansetron) 8 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนและได้รับการติดตามสัญญาณชีพ หลังฉีดยาชาเสร็จทันทีต่อเนื่องไปทุก 2 นาที จนครบ 20 นาที หลังจากนั้นจะบันทึกทุก 5 นาที จนกว่าจะเสร็จการผ่าตัด ทดสอบระดับการชาโดยตรวจสอบความรู้สึกเจ็บ (pinprick sensation) โดยระดับการชาที่สูงที่สุดจะได้รับการบันทึก ในกรณีที่มีความดันโลหิตต่ำ (ระดับความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือระดับความดันซิสโตลิกต่ำกว่าระดับเริ่มต้นร้อยละ 20) หลังฉีดยาชาจะได้รับยาอีเฟดรีนขนาด 6 มิลลิกรัม ต่อครั้ง เข้าทางหลอดเลือดจนกว่าความดันโลหิตจะปกติ หญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนจะถูกรักษาด้วยยา เมโทโคลพราไมด์ (Metoclopramide) 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ หญิงตั้งครรภ์ทุกรายจะได้รับยาออกซิโตซิน ปริมาณ 5 ยูนิต ทางหลอดเลือดดำหลังคลอดและได้รับยาออกซิโตซิน 20 ยูนิต ผสมในสารน้ำแกล็คเทต ริงเกอร์ 1000 มิลลิลิตร หยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง บันทึกอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะความดันโลหิตสูง (reactive hypertension คือ ภาวะความดันซิสโตลิกสูงกว่าระดับความดันโลหิตเริ่มต้น ร้อยละ 20) จำนวนครั้ง ในการเกิดความดันโลหิตต่ำ การเกิดคลื่นไส้อาเจียน น้ำหนัก ทารก คะแนนแอสการ์ ที่ 1 นาที และ 5 นาที หลังคลอด

คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร two independent proportions

$$n = \frac{(Z\alpha/2\sqrt{2P\bar{p}(1-P\bar{p})} + Z\beta\sqrt{(Po(1-Po) + P1(1-P1))})^2}{(Po - P1)^2}$$

โดยค่า Po คืออัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลัง จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำในการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดหน้าท้องถึงร้อยละ 80^{1,2} $P1$ คืออัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการให้ยาเอเฟดรีน จากการศึกษา นำร่อง พบว่าการใช้ยาอีเฟดรีนฉีดเข้าหลอดเลือดดำหลัง การให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิดความดันโลหิตต่ำได้ ร้อยละ 30 $P\bar{p}$ คือค่าเฉลี่ยของ Po กับ $P1$ คำนวณจำนวนประชากรกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ค่าแอลฟาเท่ากับ 0.05 และค่าเบต้าเท่ากับ 0.2 ดังนั้นขนาดกลุ่มตัวอย่างคือกลุ่มละ 39 ราย เพิ่มอีก ร้อยละ 10 จะได้จำนวนประชากรเป็นกลุ่มละ 43 ราย โดยเปรียบเทียบ อุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำเป็นผลลัพธ์หลักและเปรียบเทียบการเกิดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับหญิงตั้งครรภ์ (อาการคลื่นไส้อาเจียน หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง) และทารก (คะแนนแอสการ์) เป็นผลลัพธ์รอง

การเลือกใช้วิธีการทางสถิติเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูล โดยข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ ระยะเวลาในการผ่าตัด ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ระดับความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจจะใช้ Independent-samples t-test อุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำ การเกิดคลื่นไส้อาเจียน การเกิดความดันโลหิตสูง จะใช้ Chi-square test และ Fisher's Exact Test ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมข้อมูล STATA version 16

ผลการศึกษา

เก็บข้อมูลหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมและมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ 106 ราย ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2562 ถึง 31 มีนาคม 2563 มีหญิงตั้งครรภ์ถูกคัดออกทั้งหมด 15 ราย (ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย 15 ราย) หญิงตั้งครรภ์ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีน หลังจากแบ่งกลุ่มมีการคัดออกอีก 5 ราย แสดงรายละเอียดใน Figure 1 (เปลี่ยนวิธีการให้ยาระงับ

ความรู้สึกเป็นลมยาสลบเนื่องจากระดับการชาไม่เพียงพอ 4 ราย, รับประทานเคตามีน 1 ราย เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์มีความวิตกกังวลมาก) เหลือหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมวิจัย กลุ่มละ 43 คน ไม่มีการหยุดการศึกษาเพราะภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหรือเสียชีวิต ข้อมูลพื้นฐานก่อนผ่าตัดแสดงใน Table1 พบอุบัติการณ์ความดันโลหิตต่ำในกลุ่มควบคุม 24 ราย (ร้อยละ55.8) และในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีน 13 ราย (ร้อยละ 30.2) $p=0.02$ เกิดความดันโลหิตต่ำจำนวน 1 ครั้ง ในกลุ่มควบคุม 9 ราย (ร้อยละ 37.5) และในกลุ่มที่ได้รับอีเฟดรีน 7 ราย (ร้อยละ 46.7) เกิดความดันโลหิตต่ำจำนวน 2 ครั้ง ในกลุ่มควบคุม 11 ราย (ร้อยละ45.8) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีน 5 ราย

(ร้อยละ33.3) โดยมีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.22$ ในหญิงตั้งครรภ์ทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วไม่แตกต่างกันโดยพบในกลุ่มควบคุม 24 ราย (ร้อยละ55.8) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีน 18 ราย (ร้อยละ41.9) $p=0.2$ ในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีนพบภาวะความดันโลหิตสูง 9 ราย (ร้อยละ20.9) แต่ไม่พบในกลุ่มควบคุมแสดงใน Table 2 กลุ่มควบคุมมีความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่นาทีที่ 2 ถึง นาทีที่ 8 หลังการให้ยา ชาระงับความรู้สึก (Figure2) การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน คะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาที และน้ำหนักทารกแสดงใน Table 3

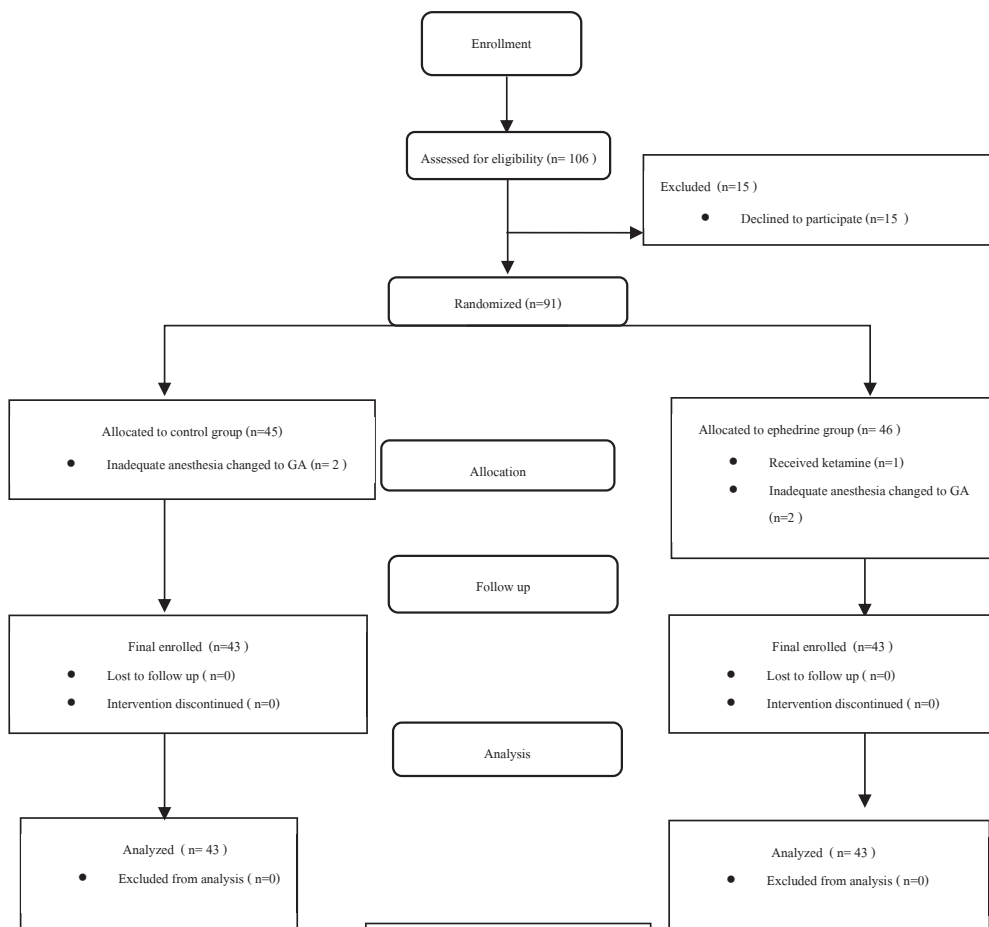


Figure 1 CONSORT flow diagram



อภิปราย

การป้องกันและการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำของหญิงตั้งครรภ์ที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าคลอดยังคงเป็นเรื่องที่ทำนายสำหรับแพทย์ผู้ดูแล แนวทางต่างๆ เช่น การให้สารน้ำ, การให้ยากระตุ้นระบบประสาทซิมพาเธติก, การให้นอนหงายดันมดลูกไปทางซ้าย, การพันขา เป็นต้นมีวัตถุประสงค์ในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำใน

ระหว่างการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าคลอด Rout และคณะ แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตต่ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 71% ไปสู่ 55% ในอาสาสมัครที่ไม่ได้รับสารน้ำเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับสารน้ำตามลำดับ (19) การเพิ่มปริมาณของสารละลายคริสตัลลอยด์ จาก 10 เป็น 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม อาจลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น²³

Table 1 Baseline characteristics and demographic data

	Control Group (N=43)	Ephedrine Group (N=43)	p - value
Age (yrs)	29 ± 5.4	28±5.4	0.79 ^a
BMI (kilogram/metre ²)	28.2 ±3.4	28.5±3.8	0.65 ^a
Gestational age (weeks)	38.4± 0.8	38.1± 0.8	0.16 ^a
Baseline systolic blood pressure (mmHg)	118±11.7	117±9.8	0.54 ^a
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)	70±10.2	67±7.9	0.13 ^a
Baseline heart rate (beat per minute)	91±12.1	87±9.9	0.13 ^a
Indication for cesarean section			0.96 ^b
- Previous caesarean section	16 (37.2)	19(44.2)	
- CPD	6(13.9)	4(9.3)	
- Breech presentation	4(9.3)	3(6.9)	
- Twin	1(2.3)	1(2.3)	
- Maternal request	15(34.9)	15(34.9)	
- Others	1(2.3)	1(2.3)	

Values are numbers (percentage) or mean±SD, BMI=Body Mass Index , CPD = Cephalopelvic disproportion

Table 2 Hemodynamic and intraoperative data

	Control Group (N=43)	Ephedrine Group (N=43)	p -value
Hypotension	24(55.8)	13(30.2)	0.02 ^b
Numbers of Hypotensive event			0.33 ^c
1	9(37.5)	7(46.7)	
2	11 (45.8)	5 (33.3)	
3	4(16.7)	1 (6.7)	
Total rescue ephedrine (mg)	10.8±4.3	9.6±3.8	0.40 ^a
Tachycardia	24(55.8)	18(41.9)	0.2 ^b
Reactive hypertension (systolic blood pressure > 20% of baseline)	0	9(20.9)	0.002 ^c
Anesthetic level			0.25 ^c
T3	3(6.9)	3(6.9)	
T4	22(51.2)	30(69.8)	
T5	14(32.6)	9(20.9)	
T6	4(9.3)	1(2.3)	
Duration from spinal block to delivery(min)	13.3±3.1	13.3±2.6	1.0 ^a
Operative times (min)	29.6(6.5)	30.4(5.4)	0.55 ^a
Blood loss (ml)	413±159.7	358±121.9	0.07 ^a

Values are numbers (percentage) or mean±SD, p<0.05 considered significant a= Independent-Samples t test ,b = Chi-square test, c = Fisher's exact test



อย่างไรก็ตามมีสองการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการให้ สารน้ำคริสตัลลอยด์ 1000 มิลลิลิตร เพียงอย่างเดียวไม่ได้ มีประสิทธิภาพมากไปกว่าการให้ในปริมาตร 200 มิลลิลิตร หรือไม่ให้เลย^{24,25} การให้สารน้ำคริสตัลลอยด์ก่อนการให้

ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังพบว่ามีประสิทธิภาพในการ ป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำดังกล่าวไม่ดีพอและการให้ สารน้ำกลุ่มคอลลอยด์ทางหลอดเลือดดำจะมีผลลัพธ์ ที่ดีกว่า²⁶

Table 3 Maternal complications and neonatal outcome

	Control Group (N=43)	Ephedrine Group (N=43)	p - value
Nausea Vomiting			0.33 ^b
None	33 (76.7)	28 (65.1)	
Nausea	8(18.6)	9 (20.9)	
Vomiting	2(4.6)	6 (13.9)	
Apgar at 1 st minute < 7	0	0	NA
Apgar at 5 th minute < 8	0	0	NA
Birth weight (gram)	3167.6±374.0	3146.3±363.7	0.79 ^a

Values are numbers (percentage) or mean ± SD, p<0.05 considered significant a= Independent-Samples t test , b = Fisher's exact test

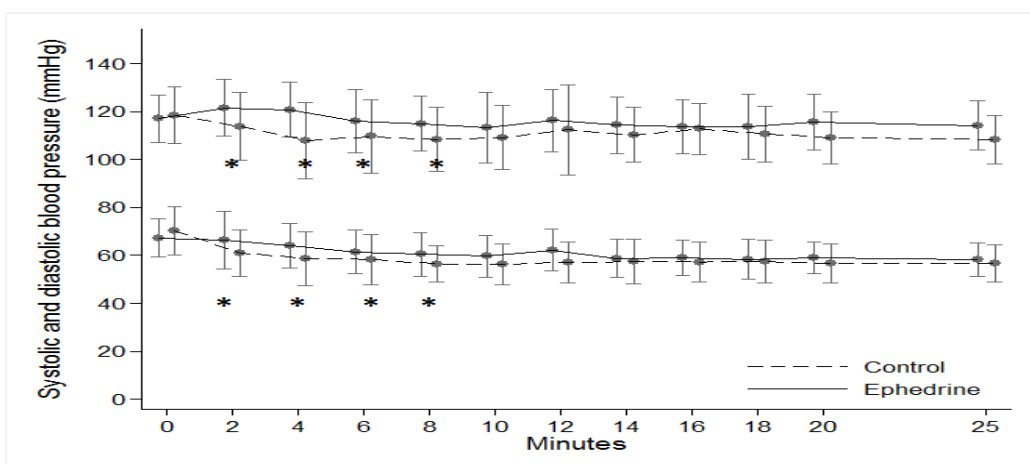


Figure 2 Changes of systolic and diastolic blood pressure during anesthesia. Values are mean±SD. * p<0.05

การให้ยาตีบหลอดเลือดเป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีมักจะถูกแนะนำให้ใช้ในการป้องกันและรักษา ภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ โดยยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับแอลฟาเช่นยาอีเฟดรีนและฟิซิลเอพรีนเป็นยาที่เหมาะสมที่สุดในการใช้ป้องกันรักษา ภาวะดังกล่าว¹¹ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่าไม่มีความแตกต่างของประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำดังกล่าวระหว่างอีเฟดรีนและฟิซิลเอพรีน (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.71 ถึง 1.18)²⁷ ข้อตกลงระดับนานาชาติแนะนำให้ใช้ฟิซิลเอพรีนเป็นยาตัวแรกในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ เพราะด้วยามีประสิทธิภาพในการเพิ่มความดันโลหิตลดภาวะเลือดเป็นกรดในทารกและลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ได้ดีกว่าอีเฟดรีน¹¹ อย่างไรก็ตาม ฟิซิลเอพรีนยังมีข้อจำกัดในการใช้โดยมีใช้แค่บางโรงพยาบาลในประเทศไทย ในการศึกษาครั้งนี้จึงเลือกศึกษาอีเฟดรีนซึ่งมีใช้อยู่แล้วในโรงพยาบาลอีเฟดรีนเป็นยาที่มีฤทธิ์ตีบหลอดเลือด โดยออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับแอลฟาและมีผลเล็กน้อยกระตุ้นที่ตัวรับเบต้าโดยมีความสามารถรักษาปริมาณเลือดไปเลี้ยงมดลูกได้ในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามใช้ขนาดที่สูงอาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดในทารกได้¹² โดยอาจจะ เป็นผลจากการที่ตัวยามีผลต่อระบบเมทาโบลิซึมของทารก^{8,28}

การศึกษาก่อนหน้าพบว่ากรยาให้อีเฟดรีนโดยบริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำแบบให้อย่างต่อเนื่องหรือให้ยาครั้งเดียวในเวลาสั้นๆ ตลอดจนบริหารแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีผลในการลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตต่ำได้^{18,19,29,30} อย่างไรก็ตามการให้อีเฟดรีนทางกล้ามเนื้อให้ผลลัพธ์เป็นที่น่าพอใจน้อยกว่า เนื่องจากการดูดซึมยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้และพบว่ามีภาวะความดันโลหิตสูงเกิดขึ้น¹⁹ ยังไม่มีความเห็นเป็นเอกฉันท์เกี่ยวกับขนาดของยาอีเฟดรีนที่ให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำของหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดจากการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลัง ลาวเวอร์และคณะพบว่ากรให้ยาอีเฟดรีนทางหลอดเลือดดำแบบให้ครั้ง

เดียวในระยะเวลาสั้นๆนั้นการออกฤทธิ์ของยาจะเร็วและเชื่อถือได้ในการกระตุ้นความดันโลหิตโดยขนาดยาที่ 12 มิลลิกรัม สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 12 มิลลิกรัม อาจทำให้พบภาวะความดันโลหิตสูงได้เพิ่มขึ้น¹⁸

นอกจากนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้อีเฟดรีนขนาดต่างๆระหว่าง 10,15 และ 20 มิลลิกรัม แบบให้ครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำในระยะเวลาสั้นๆ พบว่าการให้อีเฟดรีนขนาด 15 มิลลิกรัม พบว่ามีความเหมาะสมที่สุดเนื่องจากสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตต่ำของหญิงตั้งครรภ์โดยปราศจากการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตสูง²² ในการศึกษาที่ใช้ยาอีเฟดรีน 15 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 1 นาที ร่วมกับการให้สารน้ำหลังจากการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ร้อยละ 30.2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารน้ำอย่างเดียว ร้อยละ 55.8 (p เท่ากับ 0.02) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า²² ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นผลข้างเคียงภายหลังการได้รับการได้รับยาตีบหลอดเลือดโดยนิยามคือการที่มีระดับความดันซิสโตลิกสูงกว่าระดับความดันโลหิตเริ่มต้นมากกว่า ร้อยละ 20 การศึกษาของอังคีย์และคณะ¹⁵ พบว่าการให้อีเฟดรีน ขนาด 30 มิลลิกรัม โดยให้ยาแบบครั้งเดียวในระยะเวลาสั้นทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำแต่จะพบอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงที่เพิ่มขึ้น การลดขนาดยาลงมาโดยให้อีเฟดรีนขนาด 15 มิลลิกรัม ถึง 20 มิลลิกรัม ก็มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำเช่นกันโดยไม่พบภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย³¹ ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ากรใช้ยาอีเฟดรีนมากกว่า 14 มิลลิกรัม โดยให้ทางหลอดเลือดดำ ไม่สามารถป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำดังกล่าวได้แต่พบว่าทำให้เกิดผลข้างเคียงคือความดันโลหิตสูงและทำให้มีการลดลงของค่าความเป็นกรดเบสในเลือดทารก²⁸ ในการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตสูงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาอีเฟดรีน 9 ราย



(ร้อยละ 20.93) โดยไม่พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มควบคุม (p = 0.002) อาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ระหว่างการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตต่ำ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การให้ยาอีเฟดรีนแบบป้องกันสามารถลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนนี้ได้¹ แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนของทั้ง 2 กลุ่ม สำหรับผลที่เกิดขึ้นกับทารกนั้นไม่พบว่าทารกทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนน Apgar ที่ต่ำกว่า 7 คะแนน

คำแนะนำล่าสุดในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการให้ยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังคือรักษาความดันโลหิตให้อยู่ในช่วง 90-110 มิลลิเมตรปรอท และไม่ควรให้ลดต่ำกว่าร้อยละ 80 ของค่าพื้นฐานผลเสียของการเกิดความดันโลหิตต่ำคือปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองลดลงชั่วคราวจะกระตุ้นให้เกิดอาการวิงเวียนศีรษะ ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ลดลงเกิดการกระตุ้นการอาเจียนและถ้าความดันโลหิตต่ำต่อเนื่องนานเกิน 2 นาที อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บในเซลล์ประสาทของทารก¹¹ การใช้ยาอีเฟดรีนขนาด 15 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจึงเป็นทางเลือกที่ดีที่ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องแต่อาจจะต้องระมัดระวังการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือทำการศึกษาเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดแบบนัดหมาย หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงเช่นมีภาวะครรภ์เป็นพิษ มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่ได้ถูกเข้าร่วมในการศึกษา จึงต้องระมัดระวังในการนำผลการศึกษาไปใช้ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มดังกล่าว

สรุป

ให้ยาอีเฟดรีนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 15 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้สารน้ำสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังเมื่อเทียบกับการให้สารน้ำอย่างเดียวในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องแบบนัดหมาย

เอกสารอ้างอิง

1. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA. Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(2):324-7.
2. Rout CC, Rocke DA. Prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean section. *International anesthesiology clinics*. 1994;32(2):117-36.
3. Somboonviboon W, Kyokong O, Charuluxananan S, Narasethakamol A. Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section. *Medical journal of the Medical Association of Thailand*. 2008;91(2):181.
4. DATTA S, ALPER MH, Ostheimer G, WEISS JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Survey of Anesthesiology*. 1982;26(6):361.
5. Ratra C, Badola R, Bhargava K. A study of factors concerned in emesis during spinal anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1972;44(11):1208-11.
6. Singh K, Payal Y, Sharma J, Nautiyal R. Evaluation of hemodynamic changes after leg wrapping in elective cesarean section under spinal anesthesia. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*. 2014;4(1):23.
7. Bagle AA, Vishnu A, Kumar A, Malik A, Garg V, Khanvilkar G. Evaluation of leg wrapping for the prevention of postspinal hypotension in cesarean section under spinal anesthesia. *Anesthesia, essays and researches*. 2017;11(2):439.



8. Kee WDN, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;111(3): 506-12.
9. Lee A, Kee WDN, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Canadian journal of anaesthesia*. 2002;49(6):588-99.
10. Apfelbaum JL, Hawkins JL, Agarkar M, Bucklin BA, Connis RT, Gambling DR, et al. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology*. *Anesthesiology*. 2016;124(2):270-300.
11. Kinsella S, Carvalho B, Dyer R, Fernando R, McDonnell N, Mercier F, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2018;38(4):171-2.
12. Lee A, Kee WDN, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94(4):920-6.
13. King S, Rosen M. Prophylactic ephedrine and hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean delivery. *International journal of obstetric anaesthesia*. 1998;7(1):18-22.
14. Tsen LC, Boosalis P, Segal S, Datta S, Bader AM. Hemodynamic effects of simultaneous administration of intravenous ephedrine and spinal anesthesia for cesarean delivery. *Journal of clinical anaesthesia*. 2000;12(5): 378-82.
15. Kee WDN, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(6):1390-5.
16. GUTSCHE B. Prophylactic ephedrine preceding spinal analgesia for cesarean section. *Survey of Anesthesiology*. 1977;21(4):372-3.
17. GUTSCHE BB. Prophylactic ephedrine preceding spinal analgesia for cesarean section. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1976;45(4):462-5.
18. Loughrey J, Walsh F, Gardiner J. Prophylactic intravenous bolus ephedrine for elective Caesarean section under spinal anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 2002; 19(1):63-8.
19. Rout C, Rocke D, Brijball R, Koovarjee R. Prophylactic intramuscular ephedrine prior to caesarean section. *Anaesthesia and intensive care*. 1992;20(4):448-52.



20. Webb A, Shipton E. Re-evaluation of ephedrine as prophylaxis against hypotension associated with spinal anaesthesia for Caesarean section. *Canadian journal of anaesthesia*. 1998;45(4):367-9.
21. Kanjanajongkol C, Bunchnleuy N, Thapnoi C. Prophylactic Intravenous Bolus Ephedrine for Elective Caesarean Section Under Spinal Anesthesia- ผลการให้ยาอีฟีดรีน ในหญิงตั้งครรภ์ที่ผ่าตัดคลอดภายใต้การระงับความรู้สึกเฉพาะที่. *Region 4-5 medical journal-วารสาร แพทย์ เขต 4-5*. 2018;27(2-3):807-15.
22. Iqbal MS, Ishaq M, Masood A, Khan MZ. Optimal dose of prophylactic intravenous ephedrine for spinal-induced hypotension during cesarean section. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2019:71-5.
23. Park GE, Hauch MA, Curlin F, Datta S, Bader AM. The effects of varying volumes of crystalloid administration before cesarean delivery on maternal hemodynamics and colloid osmotic pressure. *Anesthesia & Analgesia*. 1996;83(2):299-303.
24. Jackson R, Reid J, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *British journal of anaesthesia*. 1995;75(3):262-5.
25. Husaini S, Russell I. Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. *International Journal of obstetric anaesthesia*. 1998;7(2):76-81.
26. Butwick A, Columb M, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Caesarean delivery: what is the latest? : Oxford University Press; 2015.
27. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, Middleton P, Chemali M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(8).
28. Lee A, Kee WDN, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(2):483-90.
29. Shitemaw T, Aregawi A, Fentie F, Jemal B. Prophylactic ephedrine to prevent postspinal hypotension following spinal anesthesia in elective cesarean section: A prospective cohort study in ethiopia. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*. 2019;9(2):75.
30. Ahmed HO, Hossam M, Adel A. Volume preload versus ephedrine infusion for prevention of hypotension due to spinal anesthesia for cesarean section. *Open Journal of Anesthesiology*. 2016;6(3):37-44.
31. Simon L, Provenchère S, de Saint Blanquat L, Boulay G, Hamza J. Dose of prophylactic intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean section. *Journal of clinical anaesthesia*. 2001;13(5):366-9.