นิพนธ์ต้นฉบับ • Original Article

การเปรียบเทียบการให้ฟีนิลเอฟรินในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันทีและแบบค่อยๆ ฉีดต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและอาการข้างเคียงอื่นๆ ในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง: การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มอำพรางฝ่ายเดียว

รติกร อนุสรธนาวัฒน์
แผนกวิสัญญี โรงพยาบาลเจ้าพระยายมราช อ.เมือง จ.สุพรรณบุรี 72000

A Comparison of Phenylephrine Administration between Intravenous Bolus and Slow Injection in Treatment of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension on Bradycardia and Other Side Effects in Patients Undergoing Cesarean Section: A Randomized, Single-Blind Study

Ratikorn Anusorntanawat
Department of Anesthesiology, Chaophrayayommarat Hospital, Muang, Suphanburi 72000

บทนำ: ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาฟีนิลเอฟรินเพื่อจัดการภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังเพราะทำให้เกิดความสมดุลของภาวะกรดด่างในทารก แต่มีข้อเสียที่สำคัญ คือ ภาวะหัวใจเต้นช้า ซึ่งส่งผลต่อปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจต่อนาที

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและอัตราการเกิดอาการข้างเคียงอื่นๆ จากการให้ยาฟีนิลเอฟรินระหว่างแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันทีและแบบค่อยๆ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที

วิธีการศึกษา: หญิงตั้งครรภ์ 186 รายที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องที่มีความดันโลหิตต่ำ ถูกแบ่งอย่างสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม B ได้รับการให้ยาฟีนิลเอฟริน 100 มคก. ใน 10 มล.แบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันที และกลุ่ม S ได้รับการให้ยาฟีนิลเอฟริน 100 มคก. ใน 10 มล. แบบค่อยๆ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที โดยเปิดข้อต่อฉีดยาทั้งสามทางให้สารละลายเกลือแกงค่อยๆ พายาเข้าสู่ร่างกายเพื่อเลียน

Background: Phenylephrine is currently recommended for the management of spinal anesthesia-induced hypotension due to fetal acid-base status improvement. However, it induced bradycardia, which was a surrogate outcome of cardiac output.

Objectives: To compare the incidence of bradycardia and the other side effects between Intravenous (IV) bolus and a slow injection of phenylephrine administration

Methods: One hundred and eighty-six parturients undergoing elective cesarean section who had hypotension following spinal anesthesia were randomized into two groups. Group B received IV bolus injection of phenylephrine 100 mcg in 10 ml. Group S received continuous IV slow injection of phenylephrine 100 mcg in 10 ml within 30 seconds with opening three ways of 3-way stopcock to imitate the function of a syringe pump. Bradycardia was treated with atropine 0.6 mg. The other side effects were recorded.

Correspondence to: Ratikorn Anusorntanawat, M.D., E-mail: netanesth@hotmail.com
Received 16 Oct 2019, Revised 8 Nov 2019, Accepted 8 Nov 2019

แบบการทำงานของเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ บันทึกภาวะหัวใจเต้นช้าแบบที่ต้องให้ยารักษาและรักษาด้วยยาอะโทรปีน 0.6 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือดดำทันทีและบันทึกอาการข้างเคียงอื่นๆ

ผลการศึกษา: พบอุบัติการณ์ภาวะหัวใจเต้นช้าในกลุ่มที่ได้รับยาฟีนิลเอฟรินแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันที (กลุ่ม B) มากกว่าแบบค่อยๆ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที (กลุ่ม S) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 9.7) กับ จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.1) ตามลำดับ), p=0.009. ภาวะหัวใจเต้นช้าในกลุ่ม B ทุกราย มีอัตราการเต้นของหัวใจ 46-60/นาทีร่วมกับความดันโลหิตต่ำและไม่สัมพันธ์กับการกดหน้าท้องส่วนบนบริเวณยอดมดลูกเพื่อช่วยทำคลอดทารก แต่ 1 รายที่พบในกลุ่ม S มีอัตราการเต้นของหัวใจ <45/นาที ซึ่งสัมพันธ์กับการกดยอดมดลูก พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ในตัวแปรปริมาณฟีนิลเอฟรินทั้งหมด ภาวะความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ คะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาทีและน้ำหนักทารกแรกคลอด

สรุป: การให้ยาฟีนิลเอฟรินแบบค่อยๆ ฉีดภายใน 30 วินาที เพื่อเลียนแบบการทำงานของเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าได้ดีกว่าการให้ยาแบบฉีดทันที ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

คำสำคัญ: ความดันโลหิตต่ำ, ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง, ฟีนิลเอฟริน, หัวใจเต้นช้า

Results: The incidence of bradycardia was significantly higher in group B than group S (9, 9.7% vs 1, 1.1%; P = 0.009). All bradycardia in Group B had heart rate 46-60 bpm with hypotension and no associated with pressing on the fundus to assist in the birth (uterine compression). But, one case in Group S had heart rate < 45 bpm, which related to uterine compression. There was no statistically significant difference in the total dose of phenylephrine administration, reactive hypertension, cardiac arrhythmia, neonatal Apgar score at 1 and 5 minutes, and birth weight between two groups.

Conclusions: Slow injection of phenylephrine within 30 seconds to imitate the function of a syringe pump can significantly lower the incidence of phenylephrine-induced bradycardia than bolus injection in the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension.

Keywords: Bradycardia, Cesarean section, Hypotension, Phenylephrine

วิสัญญีสาร 2563; 46(2): 80-7. • Thai J Anesthesiol 2020; 46(2): 80-7.

บทนำ

พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องร้อยละ 52-80[1,2] ซึ่งเป็นปัญหาที่สัมพันธ์กับอัตราตายและยังไม่มีวิธีป้องกันภาวะนี้ได้อย่างสมบูรณ์[3] ข้อตกลงระดับนานาชาติแนะนำใช้ฟีนิลเอฟรินเป็นยาตัวแรกในการจัดการภาวะความดันโลหิตต่ำ[4,5] เพราะมีประสิทธิภาพเพิ่มความดันโลหิต ลดภาวะเลือดทารกเป็นกรดและอาการคลื่นไส้อาเจียนในมารดาได้ดีกว่า อีเฟดรีน[5] ที่นิยมใช้ในประเทศไทย แต่ข้อเสีย คือ ภาวะหัวใจเต้นช้าในมารดาซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณเลือดจากหัวใจลดลงและหัวใจเต้นผิดจังหวะ[6] พบภาวะหัวใจเต้นช้า ร้อยละ 11 ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ฟีนิลเอฟริน 100 ไมโครกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันทีเพื่อรักษาความดันโลหิตต่ำ[6] ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ฟีนิลเอฟรินวิธีต่างๆ โดยไม่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าหรืออาการข้างเคียงอื่นๆ ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบอัตราภาวะหัวใจเต้นช้าและอัตราอาการข้างเคียงอื่นๆ จากการให้ฟีนิลเอฟริน 100 ไมโครกรัม ใน 10 มิลลิลิตร ระหว่างแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันทีและแบบค่อยๆ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที โดยเปิดข้อต่อฉีดยาทั้งสามทางให้สารละลายเกลือแกงค่อยๆ พยาเข้าสู่ร่างกาย เลียนแบบการทำงานของเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ในการรักษาความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงทดลอง แบบสุ่ม อำพรางฝ่ายเดียว แบบคู่ขนาน เปรียบเทียบภาวะหัวใจเต้นช้าและอาการข้างเคียงอื่นๆ ระหว่าง 2 กลุ่ม อัตราส่วน 1:1 ในหญิงตั้งครรภ์ 186 ราย จากการให้ฟีนิลเอฟรินระหว่างแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันที และแบบค่อยๆ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ เก็บข้อมูลเมื่อผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเจ้าพระยายมราช จังหวัดสุพรรณบุรี (YM013/2559) ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trials Registry (TCTR ID: TCTR20160426003) และได้รับความยินยอมเพื่อเข้าร่วมการศึกษา เก็บข้อมูล 30 เมษายน 2559 ถึง 12 กรกฎาคม 2562 ที่หอผู้ป่วยสูตินรีเวชและห้องผ่าตัด รพ.เจ้าพระยายมราช จ.สุพรรณบุรี เกณฑ์คัดเข้า คือ ASA physical status I หรือ II อายุ ≥ 18 ปี ครรภ์เดี่ยว และครรภ์ครบกำหนด (อายุครรภ์ ≥37 สัปดาห์) เกณฑ์คัดออก คือ ความดันโลหิตสูง (ทั้งก่อนและระหว่างตั้งครรภ์) โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม (รกลอกตัวก่อนกำหนด รกเกาะต่ำ) ทารกมีความปกติในครรภ์ ประวัติการใช้ยา monoamine oxidase inhibitor หรือ ยาที่ทำให้การนำไฟฟ้าในหัวใจช้าลงและได้ยาชนิดอื่นทางเส้นเลือดดำ นอกจากยาชาและยามอร์ฟีนทางช่องน้ำไขสันหลัง ก่อนทารกคลอด

บันทึกข้อมูลก่อนผ่าตัด คือ อายุครรภ์ ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดและโรคประจำตัว ในหอผู้ป่วยหนึ่งวันก่อนการผ่าตัด ในสิ่งแวดล้อมที่สงบคือ ปิดม่านรอบเตียง วิสัญญีพยาบาลวัดและบันทึกความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจของหญิงตั้งครรภ์เป็นค่าพื้นฐาน ขณะนอนพักบนเตียงท่านอนหงาย หาค่าเฉลี่ยจากการวัด 3 ครั้ง จากนั้นบันทึกข้อมูลในห้องผ่าตัด โดยหญิงตั้งครรภ์ได้รับการติดเครื่องวัดความโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ วัดระดับออกซิเจนในเลือดซึ่งอุปกรณ์ทุกชนิดผ่านการตรวจตามมาตรฐานประจำทุก 1 ปี ได้รับออกซิเจนผ่านหน้ากากพร้อมถุงเก็บ 6 ลิตร/นาที ได้รับสารละลายเกลือแกงร้อยละ 0.9 ปริมาณ 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม (ด้วยช่องทางให้สารน้ำในเส้นเลือดดำเบอร์ 18 หรือ 20) ทางเส้นเลือดดำภายใน 15-20 นาที ก่อนให้การระงับความรู้สึก ใช้ถุงเพิ่มความดันพันรอบขวดสารละลายเกลือแกง เพิ่มความดัน 20 มิลลิเมตรปรอท เพื่อให้สารน้ำเข้าเส้นเลือดอย่างรวดเร็ว จากนั้นให้สารน้ำอัตราเร็ว 100 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ปรับเพิ่มหรือลดความเร็วในการไหลของสารน้ำ โดยปรับอุปกรณ์บริเวณสายของอุปกรณ์ให้สารน้ำ จัดท่าให้หญิงตั้งครรภ์นอนตะแคงซ้ายลงและใช้เข็ม Quincke เบอร์ 27 แทงที่ระดับช่องกระดูกสันหลังส่วนเอวข้อที่ 2-3 หรือ 3-4 หลังจากดูดน้ำไขสันหลังได้ดี จึงฉีดยาชาบูพิวาเคน ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 ปริมาณ 2.2 มิลลิลิตร ผสมยามอร์ฟีน 0.2 มิลลิกรัม แล้วนอนหงายหนุนสะโพกขวาให้ท้องเอียงไปทางซ้าย

บันทึกความดันโลหิตอัตโนมัติและอัตราการเต้นของหัวใจ ทุก 1 นาที หลังจากฉีดยาชาเสร็จทันทีจนทารกคลอด ทดสอบระดับชาด้วยสำลีแอลกอฮอล์นาทีที่ 1 และ 5 เมื่อฉีดยาชาเสร็จ เมื่อยาชาถึงระดับ T5 คือเพียงพอสำหรับผ่าตัด รักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ (ความดันซิสโตลิก < ร้อยละ 80 ของค่าความดันซิสโตลิกพื้นฐาน หรือ < 100 มิลลิเมตรปรอท) ด้วยฟีนิลเอฟริน 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ให้ทางเส้นเลือดดำครั้งละ 10 มิลลิลิตร และให้ซ้ำทุก 2 นาที นับจากเวลาที่ให้ยาเสร็จ จนกว่าความดันโลหิตปกติ โดยเมื่อเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ แบ่งหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม แบบสุ่มตัวอย่างแบบง่ายตามการสุ่มจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ คือ กลุ่ม B ได้รับฟีนิลเอฟรินแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันที และกลุ่ม S ได้รับฟีนิลเอฟรินแบบค่อยๆฉีดเข้าเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที โดยเปิดข้อต่อสำหรับฉีดยาเป็น 3 ทาง (1. ทางขวดสารน้ำ 2. ทางหลอดฉีดยา และ 3. ทางเส้นเลือดดำของหญิงตั้งครรภ์) ระหว่างฉีด ต้องมีสารน้ำไหลออกจากขวดสารละลายเกลือแกงตลอด เพื่อพายาเข้าสู่เส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง โดยหญิงตั้งครรภ์ไม่ทราบว่าตนเองได้รับยาแบบใดและจะถูกตัดออกจากการศึกษา ถ้าก่อนให้ฟีนิลเอฟริน มีอัตราการเต้นของหัวใจ < 60 ครั้งต่อนาทีและความดันโลหิตต่ำ หรืออัตราการเต้นของหัวใจ < 45 ครั้งต่อนาที (โดยจะให้การรักษาด้วยอะโทรปีน 0.6 มก.ทางเส้นเลือดดำ) หรือได้รับยาชนิดอื่นทางเส้นเลือดดำก่อนทารกคลอด เช่น เคตามีน บันทึกอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะความดันโลหิตสูง (ความดันซิสโตลิก > ร้อยละ 120 ของค่าพื้นฐาน) และภาวะหัวใจเต้นช้าแบบที่ต้องให้ยารักษาซึ่งเป็นผลลัพธ์หลัก (อัตราการเต้นของหัวใจ 45-60 ครั้งต่อนาที พร้อมกับ ความดันโลหิตต่ำ หรือ อัตราการเต้นของหัวใจ < 45 ครั้งต่อนาที) รักษาภาวะหัวใจเต้นช้าด้วยยาอะโทรปีน 0.6 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ และให้ซ้ำได้ทุก 2 นาทีจนกว่าอัตราการเต้นของหัวใจปกติ หลังจากทารกคลอด ผสมอ็อกซิโตซิน 20 ยูนิต ในสารละลายเกลือแกง 1000 มิลลิลิตร อัตรา 100 มิลลิลิตร/ชั่วโมง รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียน ด้วยเมทโทโคลพรามาย 10 มิลลิกรัม รักษาภาวะมดลูกไม่แข็งตัว ด้วยเมทเทอจิ้น 0.2 มิลลิกรัม บันทึกปริมาณฟีนิลเอฟรินทั้งหมด น้ำหนักทารก คะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาทีหลังคลอด และอาการข้างเคียงอื่นๆ

จากฟีนิลเอฟรินที่อาจเกิดขึ้นในมารดาซึ่งเป็นผลลัพธ์รอง เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น

คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร Two independent proportions (จาก application n4Studies) p_1 = อัตราภาวะหัวใจเต้นช้ากลุ่ม B (ร้อยละ 11)[7] p_2 = อัตราภาวะหัวใจเต้นช้ากลุ่ม S (ร้อยละ 0) Ratio (n_2 / n_1) = อัตราส่วนระหว่างขนาดตัวอย่างกลุ่ม S และกลุ่ม B (1:1) α = 0.05 และ β = 0.2 ดังนั้น ขนาดตัวอย่าง คือ กลุ่มละ 84 ราย เพิ่มอีกร้อยละ 10 รวมเป็น กลุ่มละ 93 ราย เปรียบเทียบอัตราของภาวะหัวใจเต้นช้า (ผลลัพธ์หลัก) และอัตราของอาการข้างเคียงอื่นๆ (ผลลัพธ์รอง) ด้วยแบบทดสอบ chi square กรณีข้อมูลมีค่าคาดหวังมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ในกรณีที่ค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 จะใช้ได้เมื่อค่าคาดหวังมีค่ามากกว่า 1 และน้อยกว่า 5 แต่ไม่เกินร้อยละ 20 ของจำนวนแถวและสดมภ์ ใช้แบบทดสอบ fisher's exact แทน ในกรณีที่ค่าคาดหวังมีค่ามากกว่า 1 และน้อยกว่า 5 มากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนแถวและสดมภ์ กำหนดค่า P < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ โปรแกรม SPSS version 20

ผลการศึกษา

เก็บข้อมูลหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมและอาจจะมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ 238 ราย ตั้งแต่ 30 เมษายน 2559 ถึง 12 กรกฎาคม 2562 ถูกคัดออกเพราะไม่เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ 46 ราย ได้เคตามีน 3 ราย (ระหว่างผ่าตัดมีอาการเจ็บและวิตกกังวลมาก) และได้อะโทรปีนก่อนฟีนิลเอฟริน 3 ราย (มีภาวะหัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำ) จากนั้นมีหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 186 ราย มีความดันโลหิตต่ำ ถูกแบ่งกลุ่มแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม B 93 ราย และกลุ่ม S 93 ราย ไม่มีหญิงตั้งครรภ์หายไปจากการศึกษาอีกหลังจากแบ่งกลุ่มแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่มแล้ว และไม่มีการหยุดการศึกษาเพราะภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหรือเสียชีวิต แสดงใน Figure 1 และข้อมูลพื้นฐานก่อนผ่าตัดตาม Table 1

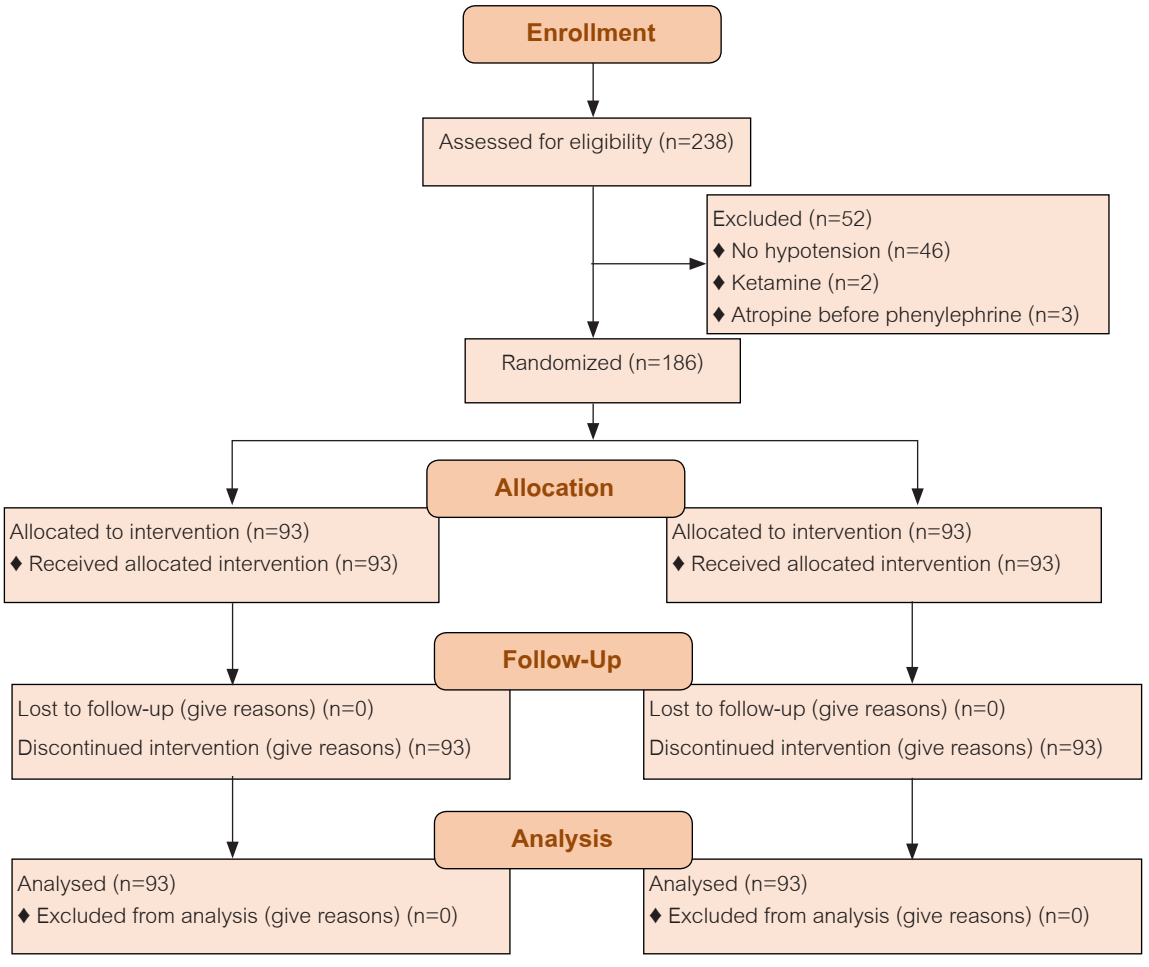


Figure 1 CONSORT flow diagram

Table 1 Baseline characteristics and demographic data

Variables	Group B (N=93)		Group S (N=93)		P-value
	N	(%)	N	(%)	
Age (yr), mean±SD	28.3	±5.2	29.1	±5.6	0.30[a]
Gastational age (week), mean±SD	38.4	±0.7	38.4	±0.6	0.91[a]
Baseline systolic blood pressure (mmHg), mean±SD	117.6	±10.5	119.0	±9.2	0.32[a]
Baseline diastolic blood pressure (mmHg), mean±SD)	73.5	±8.4	72.5	±6.3	0.36[a]
Baseline heart rate (beat per minute)	85.5	±8.1	86.0	±9.0	0.64[a]
ASA					1.0[b]
I	88	(94.6)	89	(95.7)	
II	5	(5.4)	4	(4.3)	
Indication for cesarean section					0.46[c]
Oligohydramnios	17	(18.3)	17	(18.3)	
Cephalopelvic disproportion	37	(39.8)	40	(43.0)	
Breech presentation	2	(2.2)	6	(6.5)	
Premature ruptured of membrane	0	(0)	2	(2.2)	
Previous cesarean section	32	(34.4)	25	(26.9)	
Non reassuring FHS	1	(1.1)	1	(1.1)	
Elective	4	(4.3)	2	(2.2)	
Underlying disease					0.93[c]
None	88	(94.6)	89	(95.7)	
Diabetes mellitus	4	(4.3)	3	(3.2)	
Asthma	1	(1.1)	1	(1.1)	

a = independent-Samples t test, b = fisher's exact test, c = chi square test

พบอุบัติการณ์หัวใจเต้นช้า กลุ่ม B 9 ราย (ร้อยละ 9.7) แต่กลุ่ม S พบแค่ 1 ราย (ร้อยละ 1.1) P=0.009 อุบัติการณ์หัวใจเต้นช้าที่ต้องรักษาด้วยอะโทรปีนนั้น พบในกลุ่ม B 9 ราย (ร้อยละ 9.7) แต่กลุ่ม S พบแค่ 1 ราย (ร้อยละ 1.1) P=0.009 โดยทุกรายในกลุ่ม B จะมีอัตราการเต้นของหัวใจ 46-60 ครั้งต่อนาทีและมีความดันโลหิตต่ำ โดยไม่มีความสัมพันธ์กับการกดหน้าท้องส่วนบนบริเวณยอดมดลูกเพื่อช่วยทำคลอด แต่ 1 รายที่พบในกลุ่ม S มีอัตราการเต้นของหัวใจ < 45 ครั้งต่อนาที ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการกดยอดมดลูก พบอุบัติการณ์ของหัวใจเต้นช้า 46-60 ครั้งต่อนาที โดยที่ไม่มีความดันโลหิตต่ำ ในกลุ่ม B จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 66.7) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม S จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 96.2) P = 0.002 ปริมาณฟีนิลเอฟรินทั้งหมดระหว่าง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ P = 0.62 ส่วนใหญ่ คือ 100 ไมโครกรัม พบ ร้อยละ 60 และ 65 ในกลุ่ม B และกลุ่ม S ตามลำดับ พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มในระดับการชาที่ 1 และ 5 นาที ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ คะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาที และน้ำหนักทารก ดัง Table 2 และ Table 3

Table 2 Relevant data pertaining to anesthesia, bradycardia and the other side effects

Variables	Group B (N=93)		Group S (N=93)		P-value
	N	(%)	N	(%)	
Anesthetic level at 1st minute					0.06[c]
L1-T11	5	(5.4)	1	(1.1)	
T10-T5	85	(91.4)	83	(89.2)	
T4-T1	3	(3.2)	9	(9.7)	
Anesthetic level at 5th minute					0.79[c]
T10-T5	24	(25.8)	20	(21.5)	
T4-T1	68	(73.1)	72	(77.4)	
Level C	1	(1.1)	1	(1.1)	
Total phenylephrine (mcg)					0.62[c]
100	60	(64.5)	65	(69.9)	
200	27	(29.0)	22	(23.7)	
300	6	(6.5)	5	(5.4)	
400	0	(0)	1	(1.1)	
Bradycardia (treated with atropine)	9	(9.7)	1	(1.1)	0.009*[c]
Heart rate < 45 beat per minute	0	(0)	1	(1.1)	1.00[b]
related with uterine compression	0	(0)	1	(1.1)	
Heart rate 46-60 beat per minute	27	(29.0)	26	(28.0)	0.87[c]
Without hypotension	18	(66.7)	25	(96.2)	0.002[b]
related with uterine compression	7	(38.9)	11	(45.8)	
With hypotension (treated with atropine)	9	(9.7)	0	(0)	0.003*[b]
Reactive hypertension (systolic blood pressure > 20% of baseline)	1	(1.1)	4	(4.3)	0.37[b]
Cardiac arrhythmia	3	(3.2)	3	(3.2)	1.00[b]
Type of cardiac arrhythmia					0.72[c]
premature atrial contraction	2	(2.2)	1	(1.1)	
premature ventricular contraction	1	(1.1)	2	(2.2)	

a = independent-Samples t test, b = fisher's exact test, c = chi square test

Table 3 Neonatal outcome

Variables	Group B	(N=93)	Group S	(N=93)	P-value
	N	(%)	N	(%)	
Apgar at 1st minute					1.00[b]
8	0	(0)	1	(1.1)	
9	93	(100.0)	92	(98.9)	
Apgar at 5th minute					1.00[b]
9	1	(1.1)	2	(2.2)	
10	92	(98.9)	91	(97.8)	
Birth weight (gram), mean±SD	3174.7	±312.5	3172.4	±336.8	0.96[a]

a = independent-Samples t test, b = fisher's exact test

วิจารณ์

สาเหตุความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง คือ เส้นเลือดแดงขยายตัว[7] และความต้านทานในระบบหลอดเลือดทั่วร่างกายที่ลดลง[8] การแก้ไข คือ ให้สารน้ำให้เต็มหลอดเลือดหรือเพิ่มปริมาณเลือดดำที่ไหลกลับเข้าหัวใจด้วยอุปกรณ์บีบรัดขาส่วนล่างและเอียงตัวไปทางซ้าย แต่พบว่ายังมีประสิทธิภาพไม่พอ ดังนั้น ยาตีบหลอดเลือด จึงเป็นวิธีหลักในการจัดการภาวะนี้ ฟีนิลเอฟรินเป็นยาตีบหลอดเลือดที่มีผลดีต่อระบบกรด ด่างในเลือดของทารกและลดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในมารดา[9] การศึกษาใน 10-20 ปีที่ผ่านมาพบว่าการให้ฟีนิลเอฟรินแบบป้องกันร่วมกับให้สารน้ำแบบร่วมเป็นวิธีมาตรฐานในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำ แต่ยังไม่ทราบปริมาณฟีนิลเอฟรินที่เหมาะสม ซึ่งอาจจะไม่ตรงกับการปฏิบัติที่แท้จริงเพราะวิสัญญีแพทย์ส่วนใหญ่ในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย[6] ยังคงให้สารน้ำก่อนและให้ยาอีเฟดรีนในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ

ผลข้างเคียงที่สำคัญของฟีนิลเอฟริน คือ หัวใจเต้นช้า เกิดได้จากทั้ง non-vagal component[10] และreflex จากการเพิ่มขึ้นของ vagal activity (vagal component) โดย non-vagal component เป็นผลจากการลดลงของระบบซิมพาเตติก พบว่าฟีนิลเอฟรินเพิ่มความดันโลหิตโดยทำให้หลอดเลือดหดตัว (เพิ่มความต้านทานในระบบหลอดเลือดทั่วร่างกาย) และเกิดการยับยั้ง baroreceptor ของระบบซิมพาเตติก ซึ่งลดการปล่อยนออะดรีนาลีนและอะดรีนาลีน จึงลดการกระตุ้น β1-adrenoceptors ที่เซลล์ SA ของหัวใจ ดังนั้นหัวใจจึงเต้นช้าลง[11] ซึ่งน่าจะเป็นกลไกหลักของการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้านี้ มีรายงานการให้ฟีนิลเอฟรินแบบป้องกัน ทำให้เกิดหัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตสูงเกินค่าปกติมากกว่าการให้ฟีนิลเอฟรินแบบรักษาเมื่อเกิดความดันโลหิตต่ำขึ้นแล้ว[12] ผลของหัวใจเต้นช้า คือ ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง เพิ่มการเกิด torsade de pointes[6, 11] นอกจากนี้การให้แบบป้องกันบางครั้งจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ให้ยาอัตโนมัติ ซึ่งมีค่าใช้จ่ายและความยุ่งยากในการใช้งานมากขึ้น

ดังนั้นการศึกษานี้จึงให้ฟีนิลเอฟรินเพื่อการรักษา เมื่อเกิดความดันโลหิตต่ำแล้วเท่านั้น การให้ฟีนิลเอฟริน 100 ไมโครกรัมในปริมาตร 10 มิลลิลิตร แบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำทันทีในกลุ่ม B ทำให้เส้นเลือดหดตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการยับยั้ง baroreceptor reflex ที่หัวใจและเกิดหัวใจเต้นช้าแบบรุนแรง ร้อยละ 9.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า[6] แต่ที่แตกต่างกัน คือ การศึกษานี้พบความดันโลหิตสูงเกินร้อยละ 20 ของค่าพื้นฐานน้อยกว่า พบหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบไม่รุนแรง คือ หัวใจห้องล่างและห้องบนเต้นก่อนกำหนด ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่พบทั้งหัวใจห้องล่างและห้องบนเต้นก่อนกำหนด หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดไซนัส หัวใจห้องบนเต้นเร็วและการขัดขวางการนำกระแสไฟฟ้าในหัวใจ สาเหตุอาจเพราะปริมาตรยาที่ใช้ในการศึกษานี้มากกว่า คือ 10 มิลลิลิตร ยามีความเจือจางมากกว่า แต่ปริมาตรยาในการศึกษาก่อนหน้า คือ 100 ไมโครกรัม ในปริมาตร 1 มิลลิลิตร เมื่อปริมาณยาที่เข้มข้นเข้าในร่างกายอย่างรวดเร็วจึงกระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้มากขึ้น แต่กลุ่ม S ได้รับฟีนิลเอฟรินแบบค่อยๆ ให้ทางเส้นเลือดดำภายใน 30 วินาที เลียนแบบวิธีการให้ยาด้วยเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ด้วยการเปิดข้อต่อที่ฉีดยาให้เป็น 3 ทาง ระหว่างฉีดยาต้องมีสารน้ำไหลออกจากขวดสารละลายเกลือแกงตลอดเวลา เพื่อพายาเข้าสู่เส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ทำให้เส้นเลือดหดตัวช้ากว่า เกิดการยับยั้ง baroreceptor reflex ที่หัวใจน้อยกว่า จึงพบหัวใจเต้นช้า น้อยกว่าในกลุ่ม B คือ พบเพียงร้อยละ 1.1 ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ พบความดันโลหิตสูงเกินร้อยละ 20 ของค่าพื้นฐาน หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบไม่รุนแรง คือ หัวใจห้องล่างและห้องบนเต้นก่อนกำหนด มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม

การกดหน้าท้องส่วนบนบริเวณยอดมดลูกเพื่อช่วยทำคลอด ถ้ากดแรงมากและนานเกินไป ทำให้หัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำได้ เพราะหลอดเลือดแดงส่วนปลายหดตัวอย่างรวดเร็ว เกิดการยับยั้งbaroreceptor reflex การกดทับเส้นเลือดดำทำให้เลือดไหลกลับเข้าหัวใจลดลง ซึ่งจากการศึกษานี้พบ 1 รายในกลุ่ม S และพบหัวใจเต้นช้า (46-60 ครั้งต่อนาที) ขณะที่กดหน้าท้องส่วนบนโดยไม่มีความดันโลหิตต่ำร่วมด้วย ในกลุ่ม B และ S คือ 7 และ 11 ราย ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ใช้วิธีวัดความดันโลหิตแบบไม่ต่อเนื่อง อาจทำให้การประเมินเรื่องความดันโลหิตต่ำขณะที่กดหน้าท้องส่วนบนเพื่อทำคลอดทารกได้น้อยกว่าความเป็นจริง

ปริมาณฟีนิลเอฟรินทั้งหมดที่ได้รับในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ คือ 100-200 ไมโครกรัม ในทั้ง 2 กลุ่ม เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า ที่แสดงว่าการให้ฟีนิลเอฟรินครั้งละ 100 ไมโครกรัม รักษาความดันโลหิตต่ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ[6,13] และไม่ทำให้ค่าความต้านทานในหลอดเลือดที่มดลูกในช่วง 15 นาทีหลังจากให้การระงับความรู้สึก แตกต่างจากการให้อีเฟดรีน 5 มิลลิกรัมในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ[14] การเพิ่มปริมาณฟีนิลเอฟรินสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ[8,14]

คำแนะนำล่าสุด คือ รักษาความดันโลหิตให้อยู่ในช่วงร้อยละ 90-110 และไม่ควรให้ลดต่ำกว่า ร้อยละ 80 ของค่า

พื้นฐาน และปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจขึ้นกับอัตราการเต้นของหัวใจ เพราะผลเสีย คือ ปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงชั่วคราวจะกระตุ้นศูนย์คลื่นไส้อาเจียน ปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลง เกิดสารกระตุ้นการอาเจียน และถ้าความดันโลหิตต่ำต่อเนื่องนาน 2 นาที ทำให้เซลล์ของทารกเกิดการบาดเจ็บจากการขาดเลือดและปล่อยสารพิษเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อมีเลือดมาเลี้ยงเซลล์นั้นใหม่และถ้านานมากกว่า 4 นาที จะมีพฤติกรรมทางระบบประสาทผิดปกติ 4-7 วัน[5] ประเทศไทย ฟีนิลเอฟรินขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันจากคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อ 12 มีนาคม 2562[15] จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการจัดการความดันโลหิตต่ำจากได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

สรุป

ฟีนิลเอฟริน 100 ไมโครกรัม แบบค่อยๆ ฉีดภายใน 30 วินาที โดยเปิดข้อต่อทั้งสามทางให้สารละลายเกลือแกงค่อยๆ พายาเข้าสู่ร่างกาย เลียนแบบการทำงานของเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอุบัติการณ์หัวใจเต้นช้าได้ดีกว่าการให้ยาแบบฉีดทันที ในการรักษาความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดถ้ามีการกดยอดมดลูกร่วมด้วยในการช่วยทำคลอดทารก

กิตติกรรมประกาศ

ขอบคุณทุนสนับสนุนจากราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย จากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุพรรณบุรี และทีมวิสัญญีรวมทั้งผู้เกี่ยวข้องทุกท่านใน รพ.เจ้าพระยายมราช จ.สุพรรณบุรี

References

1. Somboonviboon W, Kyokong O, Charuluxananan S, et al. Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section. J Med Assoc Thai 2008;91(2):181-7.
2. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. Br J Anaesth 2006;96(1):95-9.
3. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2006(4); CD002251.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Anesthesiology 2007;106(4):843-63.
5. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia 2018;73(1):71-92.
6. Anusorntanawat R, Uerpairojkit K, Thongthaweeporn N, et al. Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for Cesarean Section. J Med Assoc Thai 2016;99(2):188-96.
7. Sharwood-Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. Br J Anaesth 2009;102(3):291-4.
8. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. Anesthesiology 2008;109(5):856-63.
9. Lee JE, George RB, Habib AS. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2017;31(1):57-68.
10. Thomas D, Kiehn J, Katus HA, et al. Adrenergic regulation of the rapid component of the cardiac delayed rectifier potassium current, I(Kr), and the underlying hERG ion channel. Basic Res Cardiol 2004;99(4):279-87.
11. Farkas A, Dempster J, Coker SJ. Importance of vagally mediated bradycardia for the induction of torsade de pointes in an in vivo model. Br J Pharmacol 2008;154(5):958-70.
12. Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Kanazi GE, et al. A randomized controlled trial of variable rate phenylephrine infusion with rescue phenylephrine boluses versus rescue boluses alone on physician interventions during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. Anesth Analg 2014;118(3):611-8.
13. Mohta M, Harisinghani P, Sethi AK, et al. Effect of different phenylephrine bolus doses for treatment of hypotension during spinal anaesthesia in patients undergoing elective caesarean section. Anaesth Intensive Care 2015;43(1):74-80.
14. Stewart A, Fernando R, McDonald S, et al. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. Anesth Analg 2010;111(5):1230-7.
15. National drug information [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?ndrug=5&rctype=1C&rcno=6215031&lpvncd=&lcntpcd=&lcnno=&licensee_no=