การให้ยา glycopyrrolate เพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยวิธีการฉีดยาชาเข้าทางช่องไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด

สุกานดา เจนจรัตน์ พ.บ. ว.ว.วิสัญญีวิทยา[1*]
ปิยศักดิ์ วิทยบูรณานนท์ พ.บ. ว.ว.วิสัญญีวิทยา[1]
วรรณา เกษมพงษ์ทองดี พ.ว.[1]

[1] ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: suganda@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65(2) : 127-34
http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.12

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังการฉีดยาระงับความรู้สึกเข้าทางช่องไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ร่วมกับศึกษาผลของ glycopyrrolate ในการป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า การลดปริมาณการใช้ยา ephedrine หรือ atropine อาการคลื่นไส้อาเจียน และอาการปากแห้งในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด รวมถึงผลต่อ APGAR score ของทารก

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นหญิงตั้งครรภ์อายุระหว่าง 18-40 ปี ทั้งสิ้นจำนวน 98 ราย กำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอดตั้งแต่เดือนเมษายน ปี 2561 ถึงเดือนกรกฎาคม ปี 2562 โดยสุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ก่อนการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ทำการวัดและบันทึกค่าความดันโลหิตและชีพจร ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 นาที หลังการระงับความรู้สึก หลังจากนั้นวัดความดันโลหิตและชีพจรทุก ๆ 5 นาที จนครบ 30 นาที บันทึกข้อมูลปริมาณ ephedrine, atropine ที่ใช้ อาการคลื่นไส้-อาเจียน อาการปากแห้ง ของหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมวิจัย และ APGAR scores ของทารก

ผลการวิจัย: หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา glycopyrrolate มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังจากระงับความรู้สึกน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 25 (IRR = 0.75, 95%CI: 0.57 ถึง 0.98) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.032) และ glycopyrrolate สามารถลดการใช้ ephedrine ในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอดโดยการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง

สรุป: การให้ยา glycopyrrolate ทางหลอดเลือดดำ ก่อนการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกต่อการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำ ในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด ที่สามารถเป็นประโยชน์ได้ในอนาคต

คำสำคัญ: ยา glycopyrrolate, ภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยวิธีการฉีดยาชาเข้าทางช่องไขสันหลัง, ภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์

วันที่รับบทความ: 14 เมษายน 2563 **วันแก้ไขบทความ:** 13 มกราคม 2564 **วันตอบรับบทความ:** 27 มกราคม 2564

Glycopyrrolate to Prevent Spinal Anesthesia Induced Hypotension in Pregnant-Women Who Underwent Cesarean Section: Randomized Controlled Trial

Suganda Jenjarat MD[1*]
Piyasak Wittayaburananon MD[1]
Wanna Kasempongtongdee NS[1]
[1] Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand
* Corresponding author, e-mail address : suganda@nmu.ac.th
Vajira Med J. 2021; 65(2) : 127-34
http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.12

Abstract

Objective: A primary outcome was to compare an incidence of hypotension following an administration of glycopyrrolate versus a placebo before commencing a spinal anesthesia in pregnant-women. Simultaneously, a bradycardia prevention, an amount of ephedrine and atropine-resuscitated drugs, nausea-vomiting and dry lips of pregnant women and an APGAR score of neonates were secondary outcomes.

Method: This study was a double blinded randomized controlled trial in a 18-40 years of pregnant-women, who underwent the spinal anesthesia for an elective cesarean section during April 2018 to July 2019. Ninety-eight participants were randomized into two groups. The pregnant women were received the intravenous glycopyrrolate or normal saline before the spinal anesthesia. Blood pressure and heart rate were recorded in every 2 minutes for 10 minutes and following by every 5 minutes until 30 minutes after the spinal anesthesia. Furthermore, the severity of nausea-vomiting, dry lips of pregnant women and APGAR scores of neonates were recorded.

Results: The incidence of hypotension within 30 minutes after the spinal anesthesia in the glycopyrrolate group was significantly lower than the placebo group by 25 percent (IRR = 0.75) (p-value=0.032, 95%CI: 0.57 to 0.98). In addition, reduction of using ephedrine was significantly found in the glycopyrrolate group compared to the placebo group.

Conclusion: The intravenous glycopyrrolate could prevent the spinal anesthesia-induced hypotension in the pregnant-women who underwent the cesarean section, which was clinical useful in the future.

Keywords: prophylaxis glycopyrrolate prevent hypotension, spinal anesthesia induced hypotension, hypotension in pregnancy

Received: 14 April 2020, **Revised:** 13 January 2021, **Accepted:** 27 January 2021

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ยา glycopyrrolate เป็นยาต้านฤทธิ์การทำงานของสาร acetylcholine ในร่างกาย ซึ่งปัจจุบันนิยมใช้มากขึ้น โดยการให้ยาก่อนเริ่มการผ่าตัดสามารถช่วยลดการหลั่งน้ำลายและยับยั้งการบีบตัวของทางเดินอาหาร ใช้ป้องกันปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจ อันเป็นผลจากการนำสลบหรือการให้ยาต้านการหย่อนตัวของกล้ามเนื้อขณะผ่าตัดเสร็จ[1] อย่างไรก็ตาม ผลทางคลินิกจากการให้ยา glycopyrrolate ร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยวิธีการฉีดยาชาเข้าทางช่องไขสันหลัง ยังมีการศึกษาค่อนข้างจำกัด

การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยวิธีการฉีดยาชาเข้าทางช่องไขสันหลังในผู้ป่วยผ่าตัดคลอด เป็นวิธีที่เหมาะสมและปฏิบัติอย่างแพร่หลาย[2] เนื่องจากช่วยระงับปวดหลังคลอดได้ดีและไม่ทำให้ยาสลบผ่านเข้าสู่ทารกในครรภ์ แต่พบอุบัติการณ์ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ภาวะความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 33) และการเต้นของหัวใจช้าลง (ร้อยละ 13)[3- 4] ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกไม่สุขสบาย คลื่นไส้ อาเจียน หรือเวียนศีรษะ เพิ่มอัตราการใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต และยาบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน หากภาวะดังกล่าวไม่ได้รับการรักษา อาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา ได้แก่ ระดับความรู้สึกตัวลดลง การหยุดหายใจ การสำลัก และระบบหมุนเวียนโลหิตล้มเหลวได้[5]

การป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการฉีดยาชาเข้าทางช่องไขสันหลัง เป็นสิ่งที่จำเป็นในผู้ป่วยผ่าตัดคลอดเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ[6] การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต เช่น ephedrine เพื่อป้องกันภาวะดังกล่าวอาจทำให้ความดันโลหิตหรืออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้นมากเกินไป[7] การศึกษาของพาเทลและคณะในปี 2561 พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังจากฉีดยาเข้าช่องสันหลังไม่แตกต่างกันในหญิงตั้งครรภ์ที่มารับการผ่าตัดคลอดซึ่งได้หรือไม่ได้รับยา glycopyrrolate แต่ปริมาณยา phenylehrine ที่ใช้ในการแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำของกลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ[8]

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังการฉีดยาระงับความรู้สึกเข้าทางช่องไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนการฉีดยาระงับความรู้สึก

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาว่าการให้ยา glycopyrrolate ก่อนระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาเข้าทางช่องไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า ช่วยลดความต้องการใช้ยากระตุ้นหัวใจ ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน รวมทั้งมีผลต่ออาการปากแห้ง หรือ APGAR score ของทารกหรือไม่

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล เป็นงานวิจัยรูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (double-blinded randomized controlled Trial) คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยวิสัญญีพยาบาลผู้ร่วมวิจัยซักประวัติหญิงตั้งครรภ์ช่วงอายุระหว่าง 18-40 ปี ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด ซึ่งระงับความรู้สึกโดยวิธีการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลัง ณ ห้องผ่าตัดสูติกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ช่วงระหว่างเดือนเมษายน ปี 2561 ถึงเดือนกรกฎาคม ปี 2562 ที่ไม่มีโรคประจำตัว หรือมีโรคประจำตัวที่สามารถควบคุมได้ดี (ASA I-II) โดยงดน้ำและอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 8 ชั่วโมง เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวรุนแรง severe systemic disease, มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือใช้ยากลุ่ม β-adrenergic blockers, มีน้ำหนักตัวขณะตั้งครรภ์เกิน 100 กิโลกรัม, ภาวะตั้งครรภ์แฝดหรือมีจำนวนทารกมากกว่าหนึ่งคน, ภาวะ severe preeclampsia หรือ eclampsia, มี placenta complications เช่น placenta previa, placenta accrete หรือมีข้อห้ามของการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาเข้าสันหลัง (spinal anesthesia) ส่วนเกณฑ์การหยุดการวิจัย ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ที่มีผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์หรือมีอาการแพ้ยา glycopyrrolate ที่ไม่ทราบมาก่อนหรือต้องเปลี่ยนวิธีการระงับความรู้สึกจากการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลังเป็นการดมยาสลบ

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วย sample size RCT for binary data formula โดยการแทนค่า p1 ด้วย 0.33 จาก

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) หลังจากระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลัง [3, 4], p2 ด้วย 0.10 โดยยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำ หลังจากระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ได้ร้อยละ 23, α = 0.05 และ β = 0.2 จะได้ประชากรตัวอย่างทั้งสิ้น 98 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มละ 49 คน

วิธีดำเนินการวิจัย

วิสัญญีพยาบาลอธิบายรายละเอียดขั้นตอนการวิจัย แจ้งผลดีผลเสีย ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการระงับความรู้สึก และขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมการวิจัย ที่ห้องคลอดในวันก่อนการผ่าตัด จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (randomized) ผู้เข้าร่วมวิจัย ออกเป็น 2 กลุ่ม จำนวนกลุ่มละ 49 คน

1) **กลุ่ม G** คือกลุ่มที่จะได้รับยา glycopyrrolate 0.4 มิลลิกรัม ซึ่งมีปริมาตร 1 มิลลิลิตร

2) **กลุ่ม P** คือกลุ่มที่จะได้รับยาหลอก (placebo) เป็นสารละลาย normal saline ปริมาตร 1 มิลลิลิตร

วิสัญญีพยาบาลผู้ช่วยงานวิจัยเป็นผู้เตรียมยาหรือสารละลายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย มีลักษณะเป็นของเหลวใส ไม่มีสีใส่ใน syringe ขนาด 3 มิลลิลิตร ที่ติดฉลากระบุว่า ยาสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย เพื่อนำไปให้วิสัญญีแพทย์ และวิสัญญีพยาบาลที่เป็นคนละทีมกับผู้ทำวิจัย เป็นผู้ให้การระงับความรู้สึก และบันทึกข้อมูลระหว่างการผ่าตัด

เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าห้องผ่าตัด ติดเครื่องตรวจ standard monitor ได้แก่ non-invasive blood pressure, oxygen saturation, electrocardiogram และจดบันทึกค่า baseline ไว้ ทำการให้สารน้ำด้วยสารละลาย ringer lactate solution แก่ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ จนครบจำนวน 500 มิลลิลิตร ทำการฉีดยาสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทางหลอดเลือดดำก่อนเริ่มการระงับความรู้สึกทันที โดยจัดท่านอนตะแคง เพื่อฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง โดยใช้ 0.5% heavy bupivacaine ผสมกับ morphine 0.2 มิลลิกรัม ปริมาตรรวม 2.2 มิลลิลิตร เมื่อทำการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลังเสร็จแล้ว ให้ผู้ป่วยนอนหงายท่า left uterine displacement ทำการทดสอบระดับการชาเมื่อพบว่าระดับการชาพร้อมสำหรับการผ่าตัดคลอดที่ระดับ T4-T6 level สามารถเริ่มการผ่าตัดได้

ทำการวัดและบันทึกค่าความดันโลหิตและชีพจร ในนาทีที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 หลังการระงับความรู้สึก หลังจากนั้นวัดความดันโลหิตและชีพจรทุก 5 นาที จนครบ 30 นาที พิจารณาให้ ephedrine 6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ในกรณีต่อไปนี้

1) ความดันซิสโตลิค [Systolic Blood Pressure (SBP)] ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 จาก baseline sBP หรือมีค่าน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท

2) อัตราการเต้นของหัวใจ [Heart Rate (HR)] ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ของ baseline HR หรือมีค่าน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที พิจารณาให้ยาซ้ำได้ทุกๆ 5 นาที หากความดันโลหิตหรือชีพจรยังคงต่ำ บันทึกปริมาณยาทั้งหมดที่ใช้ และพิจารณาให้ atropine 0.6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ หากอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 40 ครั้งต่อนาที

สังเกตอุบัติการณ์ภาวะคลื่นไส้อาเจียนของหญิงตั้งครรภ์ โดยบันทึกจำนวนตามความรุนแรง ได้แก่ 0 = ไม่มีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียน, 1 = มีอาการคลื่นไส้ แต่ไม่อาเจียน, 2 = มีอาการคลื่นไส้และอาเจียน

สังเกตอุบัติการณ์ภาวะปากแห้งของหญิงตั้งครรภ์ โดยบันทึกจำนวนตามความรุนแรง ได้แก่ 0 = ไม่มีอาการปากแห้ง, 1 = รู้สึกคอแห้ง และเหนียวในปาก, 2 = มีแผลหรือรอยแตกที่มุมปาก และบันทึก APGAR score ของทารกตามการประเมินสภาวะเด็กทารกแรกเกิดจากกุมารแพทย์

สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัยนี้ใช้โปรแกรม Stata version 15 (StataCorp, 2017, College Station, TX, USA) การนำเสนอข้อมูลเชิงกลุ่มด้วยจำนวนและร้อยละ และนำเสนอข้อมูลต่อเนื่องด้วยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุดขึ้นอยู่กับการแจกแจงของข้อมูล ผลลัพธ์หลักของการศึกษาคืออุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังการระงับความรู้สึก โดยนับจำนวนครั้งที่หญิงตั้งครรภ์เกิดภาวะความดันโลหิต ซึ่งมีการวัดซ้ำทุก 2 นาทีจนถึง 10 นาที และหลังจากนั้นทุก 5 นาที จนครบ 30 นาทีรวมทั้งหมด 9 ครั้ง และเปรียบเทียบร้อยละการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีระหว่างกลุ่ม

ด้วยสถิติ poisson regression พร้อมทั้งนำเสนอค่า Incidence Rate Ratio (IRR) และ 95% ช่วงเชื่อมั่นของ IRR นอกจากนี้การเปรียบเทียบข้อมูลกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-square test และการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่องระหว่างกลุ่มใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย

จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจำนวน 98 คน แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวนกลุ่มละ 49 คน เท่าๆ กัน แต่หญิงตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate จำนวน 1 คนถูกคัดออกจากการวิจัย เนื่องจากถูกเปลี่ยนวิธีการระงับความรู้สึกเป็นการดมยาสลบเมื่อเวลา 15 นาที หลังจากการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง เพราะระดับการชาไม่สมบูรณ์ จึงทำให้เหลือจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่นำมาคำนวณในกลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate จำนวน 48 คน

จากข้อมูลประชากรดังตารางที่ 1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมงานวิจัยในทั้งสองกลุ่ม พบว่า อายุและน้ำหนักเฉลี่ยของหญิงตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate/ยาหลอก คือ 29.7/29.8 ปี และ 71.5/72.1 กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันในทางสถิติ โรคประจำตัวร่วมที่พบในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ โรคเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, hypo-hyperthyroid, หอบหืด, ภูมิแพ้, ภาวะซีด, ไวรัสตับอักเสบบีและวัณโรค รวมถึงสภาวะอื่นๆ ของหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ ค่า Body Mass Index (BMI), อายุครรภ์, จำนวนชั่วโมงที่งดน้ำงดอาหาร, ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคลอด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างหญิงตั้งครรภ์ทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 1:
ลักษณะโดยทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมงานวิจัย

ลักษณะพื้นฐาน	ค่าทางสถิติ	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน = 49)		กลุ่ม glycopyrrolate (จำนวน = 48)		p-value
อายุ (ปี)	Mean (SD)	29.7	(5.6)	29.8	(6.4)	0.923
	Min, Max	18, 39		19, 40		
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	Mean (SD)	71.5	(12.3)	72.1	(12.1)	0.811
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	Mean (SD)	157.9	(6.0)	158.8	(6.1)	0.439
BMI	Mean (SD)	28.7	(4.6)	28.5	(4.3)	0.897
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	Mean (SD)	37.9	(1.2)	38.1	(1.0)	0.242
เวลางดน้ำอาหาร (ชั่วโมง)	Mean (SD)	9.0	(2.2)	9.5	(2.5)	0.341
โรคประจำตัว	no	36	(73.5%)	36	(75.0%)	0.954
	yes	13	(26.5%)	12	(25.0%)	
	Allergic Rhinitis	1		0		
	Anemia	1		2		
	Asthma	1		0		
	DM	1		1		
	GDM	6		6		
	Hepatitis B	0		2		
	Hypertension	1		0		
	Hyperthyroid	1		0		
	Hypothyroid	0		1		
	TB	1		0		

ตารางที่ 1:

ลักษณะโดยทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมงานวิจัย (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	ค่าทางสถิติ	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน = 49)		กลุ่ม glycopyrrolate (จำนวน = 48)		p-value
ข้อบ่งชี้การผ่าตัดคลอด	Breech presentation	3	(6.1%)	6	(12.5%)	0.440
	CPD	12	(24.5%)	8	(16.7%)	
	Elderly mother	1	(2.0%)	0	(.0%)	
	Placenta Previa	1	(2.0%)	0	(.0%)	
	Previous CS	31	(63.3%)	33	(68.8%)	
	Transverse line	1	(2.0%)	0	(.0%)	
	Twin pregnancy	0	(.0%)	1	(2.1%)	
ข้อมูลการแพ้ยา/อาหาร	no	48	(98.0%)	47	(97.9%)	0.368
	Penicillin	0	(.0%)	1	(2.1%)	
	Seafood	1	(2.0%)	0	(.0%)	

ตารางที่ 2 แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังการระงับความรู้สึกในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา glycopyrrolate และยาหลอกเท่ากับร้อยละ 6.39 (95% ช่วงเชื่อมั่น: 5.15 และ 7.84) และร้อยละ 8.57 (95% ช่วงเชื่อมั่น: 7.14 และ 10.20) ตามลำดับ โดยพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา glycopyrrolate มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังจากระงับความรู้สึกน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 25 [Incidence Rate Ratio (IRR) = 0.75] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.032)

Secondary outcome ของงานวิจัยดังตารางที่ 3 ได้แก่ การใช้ ephedrine พบว่าหญิงตั้งครรภ์กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีปริมาณการใช้ ephedrine เฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 12 ทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า [Inter-Quatile Range (IQR)] อยู่ระหว่าง 6 ถึง 24 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ glycopyrrolate มีค่า IQR อยู่ระหว่าง 0 ถึง 18 นอกจากนั้นยังพบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ glycopyrrolate เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าในจำนวนน้อยกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [4 ราย (ร้อยละ 8.3) และ 16 ราย (ร้อยละ 4), p 0.026] และไม่มีหญิงตั้งครรภ์รายใดได้รับ atropine ระหว่างการผ่าตัด

ตาราง 2:

เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังการระงับความรู้สึก

กลุ่มการศึกษา	ร้อยละอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (95% ช่วงเชื่อมั่น)	Incidence Rate Ratio (IRR; 95% ช่วงเชื่อมั่น)	p-value
กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน = 49)	8.57 (7.14, 10.20)	1	
กลุ่ม glycopyrrolate (จำนวน = 48)	6.39 (5.15, 7.84)	0.75 (0.57, 0.98)	0.032

*IRR=Incidence rate ratio

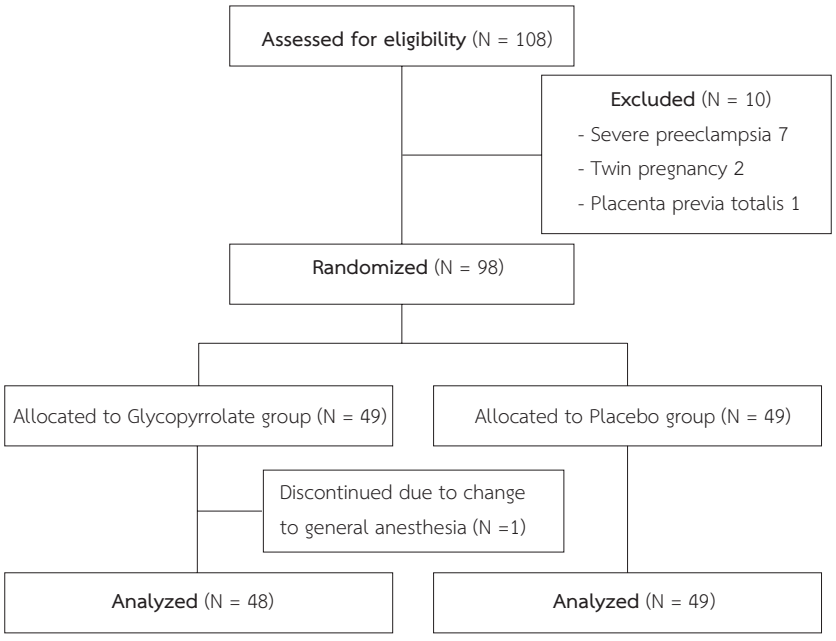
ตารางที่ 3:

ผลลัพธ์รองของการวิจัย

เหตุการณ์	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน = 49) [จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มีความผิดปกติ]		กลุ่ม glycopyrrolate (จำนวน = 48) [จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มีความผิดปกติ]		p-value
ปริมาณ ephedrine ที่ได้รับ median (IQR)	12	(6, 24)	12	(0, 18)	0.033
ภาวะหัวใจเต้นช้า	16	(32.7%)	4	(8.3%)	0.003
จำนวนที่ไม่ได้รับ atropine	49	(100.0%)	48	(100.0%)	NA
อาการคลื่นไส้ - อาเจียน					
0	36	(73.5%)	37	(77.1%)	
1	10	(20.4%)	8	(16.7%)	0.893
2	3	(6.1%)	3	(6.3%)	
อาการปากแห้ง	8	(16.3%)	16	(33.3%)	0.052

*NA=Not analysis

หญิงตั้งครรภ์กลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate แสดงอาการปากแห้งในจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกถึง 2 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [16 ราย (ร้อยละ 33.3) และ 8 ราย (ร้อยละ 16.3), p 0.052] ส่วนภาวะคลื่นไส้-อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ ไม่มีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนร้อยละ 73.5 และ 77.1, มีอาการคลื่นไส้ แต่ไม่อาเจียนร้อยละ 20.4 และ 16.7, มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนร้อยละ 6.1 และ 6.3 ตามลำดับ นอกจากนั้นพบว่า ไม่มีทารกของหญิงตั้งครรภ์รายใดที่มีภาวะ asphyxia กล่าวคือ APGAR score ของทารกทั้งสองกลุ่มอยู่ระหว่าง 8 - 10 คะแนน



แผนภูมิที่ 1: Consort diagram ของการวิจัย

อภิปรายการวิจัย

งานวิจัยนี้เปรียบเทียบกับผลวิจัยของพาเทลก่อนหน้า พบความแตกต่างกัน กล่าวคือ หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา glycopyrrolate มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 30 นาทีหลังจากระงับความรู้สึกน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 25 (IRR = 0.75) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.032) และพบว่า glycopyrrolate สามารถลดการใช้ยา ephedrine ในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอดโดยการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ไม่ได้บันทึกระยะเวลาของการระงับความรู้สึกในหญิงตั้งครรภ์โดยวิสัญญีแพทย์แต่ละราย ทำให้ข้อมูลความดันโลหิตของผู้ป่วยในช่วงเวลา 30 นาทีแรกหลังการระงับความรู้สึกเป็นช่วงระยะเวลาที่นับจากการฉีดยา glycopyrrolate หรือยาหลอกทางหลอดเลือดดำที่แตกต่างกัน อาจส่งผลต่อการแปลผล เนื่องจาก glycopyrrolate ออกฤทธิ์สูงสุด (peak onset) ในช่วง 30-45 นาทีหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวถือเป็นการแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกต่อการป้องกันภาวะความดันโลหิตลดลงหลังจากระงับความรู้สึกเข้าทางช่องสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งกำหนดให้มารับการผ่าตัดคลอด ที่สามารถเป็นประโยชน์ได้ในอนาคต ซึ่งอาจต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะเวลาดังกล่าว

นอกจากนี้ยังพบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ glycopyrrolate เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าในจำนวนน้อยกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีหญิงตั้งครรภ์รายใดได้รับ atropine ระหว่างการผ่าตัดเนื่องจากหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะหัวใจเต้นช้าทั้งหมดมีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมด้วยในช่วงเวลาเดียวกัน ซึ่งได้รับการแก้ไขด้วย ephedrine ที่มีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจร่วมด้วยแล้ว จึงมีอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นจนปกติ

ส่วนการที่หญิงตั้งครรภ์กลุ่มที่ได้รับยา glycopyrrolate การเกิดอาการปากแห้งที่จำนวนมากกว่ากลุ่มยาหลอก เป็นผลเนื่องจาก glycopyrrolate เป็นยาในกลุ่ม anticholinesterase ที่มีฤทธิ์ antisialagogue effect หรือการลดสารคัดหลั่ง ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการปากแห้งตามมาได้ ซึ่งควรแจ้งให้หญิงตั้งครรภ์ทราบก่อนการให้ยาทุกครั้ง

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก “กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช”

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ใดๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Hirnforschung. Anticholinergic. Anesthesia Related Drugs [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 15]; 363:1-2. Available from:http://hirnforschung.kyb.mpg.de/fileadmin/uploads/files/Methoden/Bet%C3%A4ubungsverfahren_und_Chirurgie/SOP_DrugDescriptions.pdf
2. Ljubicic Sr, Nizic Z, Vukovic A, Car N. Cesarean section under spinal anesthesia in General Hospital of Dubrovnik. Periodicum Biologorum 2013; 115: 257-60.
3. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology 1992; 76: 906-16.
4. Arndt JO, Bomer W, Krauth J, Marquardt B. Incidence and time course of cardiovascular side effects during spinal anesthesia after prophylactic administration of intravenous fluids or vasoconstrictors. Anesth Analg 1998; 87: 347-54.
5. Montoya BH, Oliveros CI, Moreno DA. Managing hypotension induced by spinal anesthesia for caesarean section. Rev Col Anest 2009; 37: 131-40.
6. Tarkkila P. Complications of Regional Anesthesia. 2nd ed. Alberta: Springer Media; 2007.
7. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, Short TG. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. Br J Anaesth 1995; 74: 373-8.
8. Patel SD, Habib AS, Phillips S, Carvalho B, Sultan P. The Effect of Glycopyrrolate on the Incidence of Hypotension and Vasopressor Requirement During spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. Anesth Analg 2018; 126(2):552-8.