การศึกษาการป้องกันภาวะความความดันโลหิตต่ำที่เกิดจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดบุตร เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine กับการให้ยา Ephedrine อย่างเดียว : การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

สุนทรีรัตน์ อินทร์น้อย พ.บ. วริศรา จันทร์สดใส พย.บ.
กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

(วันรับบทความ : 13 มีนาคม 2567, วันแก้ไขบทความ : 30 เมษายน 2567, วันตอบรับบทความ : 16 พฤษภาคม 2567)

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะความดันโลหิตต่ำเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอด ยา Ephedrine เป็นยาที่นิยมใช้ แต่ยังไม่สามารถแก้ไขปัญหาได้ทั้งหมด การใช้ยา Phenylephrine ซึ่งออกฤทธิ์ตีบหลอดเลือดได้โดยตรงร่วมกับการให้ยา Ephedrine น่าจะสามารถเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในการทำผ่าตัดคลอด โดยการให้ยา Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine เปรียบเทียบกับการให้ยา Ephedrine อย่างเดียวและปริมาณการยา Ephedrine เสริมที่ใช้แก้ไขภาวะดังกล่าว ตลอดจนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

วัสดุและวิธีการศึกษา: ทำการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมโดยมีการปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง ในหญิงตั้งครรภ์ครบกำหนดที่มี ASA physical status I-II ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดแบบนัดหมายจำนวน 60 คนในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2566 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ.2566 หญิงตั้งครรภ์ทุกคนจะได้รับสารน้ำ 15 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมก่อนให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง จากนั้นจึงให้การระงับความรู้สึกด้วยยาชา hyperbaric Bupivacaine 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ Morphine 0.2 มิลลิกรัม จากนั้นสุ่มแยกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มศึกษา (กลุ่ม PE) จะได้รับยา Phenylephrine 10 ไมโครกรัมต่อนาที ร่วมกับ Ephedrine 2 มิลลิกรัมต่อนาที และกลุ่มควบคุม (กลุ่ม E) จะได้รับยา Ephedrine 2 มิลลิกรัมต่อนาที โดยปรับยาตามขั้นตอนวิธีที่กำหนดไว้ล่วงหน้า หากเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ โดยนิยามว่าค่าความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 100 มม.ปรอท หรือต่ำกว่าร้อยละ 80 จากค่าพื้นฐาน จะได้รับการแก้ไขด้วยยา Ephedrine 6 มิลลิกรัมต่อครั้ง

ผลการศึกษา : ในกลุ่ม PE พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้น 1 ครั้ง จำนวน 3 ราย และในกลุ่ม E จำนวน 1 ราย โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดซ้ำ 2 ครั้ง ในกลุ่ม E จำนวน 5 ราย และไม่พบในกลุ่ม PE โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.056) ปริมาณยาเสริม Ephedrine ที่ใช้แก้ไขความดันโลหิตต่ำในกลุ่ม PE มีค่าเฉลี่ย 6 มิลลิกรัม ซึ่งต่ำกว่ากลุ่ม E ที่มีค่าเฉลี่ย 9.4 +/-3.2 มิลลิกรัม (p-value=0.03) โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและภาวะความดันโลหิตสูง

สรุป : การให้ยา Phenylephrine 10 ไมโครกรัม/นาที ร่วมกับ Ephedrine 2 มิลลิกรัม/นาที มีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดซ้ำ จากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดเมื่อเปรียบเทียบการให้ยา Ephedrine 2 มิลลิกรัม/นาที อย่างเดียว อีกทั้งสามารถลดปริมาณยาเสริม Ephedrine ที่ใช้แก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำได้ โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกัน

คำสำคัญ: Phenylephrine, Ephedrine, spinal anesthesia, hypotension, elective cesarean delivery

Phenylephrine Added to Prophylactic Ephedrine Infusion during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section: A Randomized double-blind study

Suntareerat Innoy, M.D., Warissara Jansodsai, B.N.S.
Department of Anesthesia, Sawanpracharak Hospital

Abstract

Background: Prophylactic intravenous Ephedrine has been recommended to prevent hypotension after spinal anesthesia during cesarean delivery. However Ephedrine infusion does not adequately prevent hypotension. We investigated adding Phenylephrine would improve its efficacy without adverse events.

Objective: To compare the efficacy of Phenylephrine added to Ephedrine alone in preventing hypotension after spinal anesthesia during elective cesarean delivery, supplement Ephedrine and adverse events

Materials and Methods: A randomized controlled trial study. Sixty parturients with American Society of Anesthesiologists physical status I-II who were scheduled for cesarean delivery at Sawanpracharak Hospital between June 2023 and August 2023. All parturients received an isotonic crystalloid preload of 15 ml/kg. Spinal anesthesia was performed using hyperbaric bupivacaine 10 mg and morphine 0.2 mg. These patients were split into two groups: A vasopressor infusion was started immediately after spinal injection of 10 mcg/min phenylephrine and 2 mg/min Ephedrine (PE group) or 2 mg/min Ephedrine alone (E group). The infusion rate was adjusted according to systolic blood pressure using a predefined algorithm. Hypotension, defined as systolic blood pressure less than 100 mmHg and less than 80% of baseline, was treated with 6 mg Ephedrine bolus doses.

Results: The incidences of overall hypotension were not significantly different between two groups. There were 5 cases with repeated hypotension in E group but none in PE group (p-value=0.056). Supplement Ephedrine in PE group was less than E group : 6 mg versus 9.4+/-3.2 (p-value=0.03). Bradycardia and hypertension were not observed.

Conclusion: Phenylephrine 10 mcg/min added to an infusion of Ephedrine 2 mg/min tended to improve the efficacy in prevention of repeated hypotension compared with Ephedrine 2 mg/min alone and also diminished supplement Ephedrine in spinal anesthesia for elective cesarean section without adverse events.

Keywords: Phenylephrine, Ephedrine, spinal anesthesia, hypotension, elective cesarean delivery

บทนำ

การผ่าตัดคลอดเป็นหนึ่งในการผ่าตัดที่พบบ่อย และมีแนวโน้มสูงขึ้นในหลายประเทศ การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (Regional anesthesia) ด้วยวิธีการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง (spinal anesthesia) เป็นวิธีการระงับความรู้สึกที่ได้รับความนิยมในหญิงตั้งครรภ์ที่นัดมาผ่าตัดคลอด (elective case) เนื่องจากเป็นวิธีที่หลีกเลี่ยงความเสี่ยงจากการใส่ท่อช่วยหายใจยากและสำลักอาหาร ทั้งยังสามารถระงับปวดหลังผ่าตัดได้ดีกว่าการให้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (General anesthesia) ที่มักจะใช้ในกรณีฉุกเฉินเร่งด่วนหรือมีข้อห้ามในการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง แต่มักเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยถึงร้อยละ 75%[1,2] ส่งผลเสียทั้งมารดาและทารกในครรภ์ มารดาอาจเกิดอาการหน้ามืด คลื่นไส้อาเจียน ใจสั่น การรับรู้สติลดลง ตลอดจนอาจเกิดภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว และหากความดันโลหิตของมารดาลดลงเป็นเวลานาน ก็จะส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงทารกในครรภ์ลดลง เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและเกิดภาวะความเป็นกรดในเลือดของทารกได้ [3,4] มีวิธีการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง แบ่งเป็นวิธีที่ไม่ใช้ยา เช่น การให้สารน้ำ isotonic crystalloid หรือสารน้ำ colloid เพื่อเพิ่มประมาณสารน้ำในหลอดเลือด การจัดท่าเบี่ยงมดลูกไปทางซ้าย (left uterine displacement) การยกขาสูง และการใช้ผ้ายืดพันขา และวิธีการใช้ยา เช่น Ephedrine, Phenylephrine และ Norepinephrine

Ephedrine เป็น synthetic noncatecholamine agonist ออกฤทธิ์ที่ alpha1, beta1 และ beta2 adrenergic receptors ออกฤทธิ์ทั้งแบบทางตรงและทางอ้อม ขนาดยาที่ใช้คือ 5-10 มิลลิกรัมต่อครั้ง ออกฤทธิ์ภายใน 3-5 นาที และออกฤทธิ์นาน 10-15 นาที ซึ่งในทางปฏิบัติสามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำได้ทั้งแบบให้เป็นครั้งคราว และให้แบบต่อเนื่อง [5-8] เป็นยาตีบหลอดเลือดที่นิยมใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยผ่าตัดคลอด

Phenylephrine เป็น noncatecholamine ออกฤทธิ์ที่ alpha1-adrenergic receptors มีผลตีบหลอดเลือดเพิ่ม total peripheral resistance ขนาดที่ใช้คือ 0.5-1.4 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ออกฤทธิ์ภายใน 1 นาที และออกฤทธิ์นานประมาณ 10 นาที ในปัจจุบันยา Phenylephrine ถือเป็นยาลำดับแรก ที่ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดจากการให้ยาชาทางช่องไขสันหลังในการผ่าตัดคลอด[9] เพราะสามารถตีบหลอดเลือดได้ดีและลดภาวะเลือดเป็นกรดในทารกได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยแนะนำใช้บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องทันทีหลังให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง[9,10] แต่การใช้ Phenylephrine อย่างเดียวพบปัญหาการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า[8,10] ซึ่งมีผลต่อความดันโลหิตของมารดาได้เช่นกัน จากเหตุผลทางสรีรวิทยา (physiologic rationale) หากใช้ Phenylephrine ในขนาดที่น้อยลง ร่วมกับการใช้ Ephedrine เพื่อเพิ่มสัดส่วน alpha ต่อ beta receptors น่าจะสามารถแก้ไขปัญหาภาวะความดันโลหิตต่ำและลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าได้ [11]

มีการศึกษาพบว่าการให้ Ephedrine ขนาด 5 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำพร้อมกันทีเดียว (bolus) สามารถป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอด[12] และมีการศึกษา Phenylephrine ขนาด 90 ไมโครกรัม

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำพร้อมกันทีเดียวสามารถป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำได้เช่นกัน[13] บางการศึกษากลับพบว่าการให้ Phenylephrine เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่ขนาด 50 ไมโครกรัมต่อนาที สามารถป้องกันภาวะความดันเลือดต่ำได้ดีกว่า Phenylephrine ขนาด 100 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำพร้อมกันทีเดียว[14] แต่การศึกษาที่ให้ยา Phenylephrine เข้าหลอดเลือดดำพร้อมกันทีเดียวแล้วให้ยาต่อด้วยอัตราเร็วคงที่พบมีภาวะแทรกซ้อน ภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจเต้นช้า[15] และการศึกษาพบว่าการใช้ Phenylephrine ขนาด 10 ไมโครกรัมต่อนาที ร่วมกับ Ephedrine 2 มิลลิกรัมต่อนาที เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่สามารถลดอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำลงครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับการให้ Ephedrine เพียงอย่างเดียวและไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน[11] อย่างไรก็ตามข้อมูลของการให้ยา Phenylephrine ขนาด 10 ไมโครกรัมต่อนาที ร่วมกับ Ephedrine 2 มิลลิกรัมต่อนาที ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดนั้น ยังไม่มียังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน และ ยังขาดการศึกษาที่ทำในประชากรไทย โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยา Ephedrine เพียงอย่างเดียว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine และกลุ่ม Ephedrine อย่างเดียว โดยดูจากอุบัติการณ์ค่าความดันซิสโตลิกที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบปริมาณยาเสริม Ephedrine ที่ใช้ในการแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างกลุ่ม Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine และกลุ่ม Ephedrine อย่างเดียว

2. ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงจากที่เกิดขึ้น ระหว่างกลุ่ม Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine และกลุ่ม Ephedrine อย่างเดียว

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทาง และมีกลุ่มควบคุม (randomized double blind controlled trial) ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่เอกสารรับรอง COA.22/2566 สถานที่ทำการวิจัยคือโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระยะเวลาตั้งแต่ เดือนมิถุนายน-สิงหาคม 2566

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (Sample size)

การศึกษานี้ ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ Two independent proportion คำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้[11] เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ Phenylephrine ร่วมกับ Ephedrine ในผู้ป่วยที่ เข้ารับการผ่าตัดคลอดภายใต้สมมุติฐานว่า อัตราการเกิด hypotension ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Ephedrine ร่วมกับ Phenylephrine เท่ากับ 37% และ กลุ่ม Ephedrine อย่างเดียวเท่ากับ 75% ใช้การทดสอบ two-sided ระดับ significant เท่ากับ 0.05 และ power เท่ากับ 0.80 กำหนดให้ ratio = 1:1 คาดว่าอัตราการคงอยู่ครบตลอดโครงการ (retention

rate) 100% และ อัตราการถอนตัวจากโครงการ (drop-out rate) 0% คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้กลุ่มละ 26 ราย แต่การศึกษาจริงมีผู้เข้ารับการศึกษาทั้งหมดรวม 60 คน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

- หญิงตั้งครรภ์ครบกำหนดที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคลอดแบบนัดหมายล่วงหน้า
- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- ASA physical status I-II

เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าโครงการ (Exclusion criteria)

- หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจ, โรคเบาหวาน และทารกมีภาวะแทรกซ้อนผิดปกติ
- มีประวัติแพ้ยา Bupivacaine Morphine Phenylephrine และ Ephedrine
- มีข้อห้ามในการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง
- ปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การบอกเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)

- เปลี่ยนวิธีระงับความรู้สึกเป็นการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia)
- ระดับการชาไม่ถึงระดับ dermatome T4
- ค่าความดันโลหิตมากกว่า 160/110 มิลลิเมตรปรอท
- มีภาวะการตกเลือดหลังคลอดทันที เสียเลือดมากกว่า 1,000 มิลลิลิตร

ก่อนระงับความรู้สึกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจเยี่ยมและประเมินอาการโดยวิสัญญีพยาบาล วันผ่าตัด ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดจะได้รับการระงับความรู้สึกด้วยการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง จะได้รับการเฝ้าระวังตามมาตราฐาน ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ให้ออกซิเจนทางสายจมูก 3 ลิตรต่อนาที ให้สายน้ำ Acetar ทางหลอดเลือดดำปริมาณ 15 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม ภายในเวลา 10 นาที จากนั้น จัดท่านอนตะแคงซ้ายเพื่อทำการให้ยาชาทางช่องไขสันหลัง ด้วยเข็ม spinal ชนิด Quincke ขนาดเบอร์ 27 ที่ระดับกระดูก L2-L3 หรือ L3-L4 โดยใช้ยา 0.5% Bupivacaine 2 มิลลิลิตร ร่วมกับ Morphine 0.2 มิลลิกรัม จัดผู้ป่วยนอนหงายร่วมกับการทำ left uterine displacement โดยการหนุนหมอนที่ iliac crest ข้างขวา

ทำการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่มแบ่งเป็น

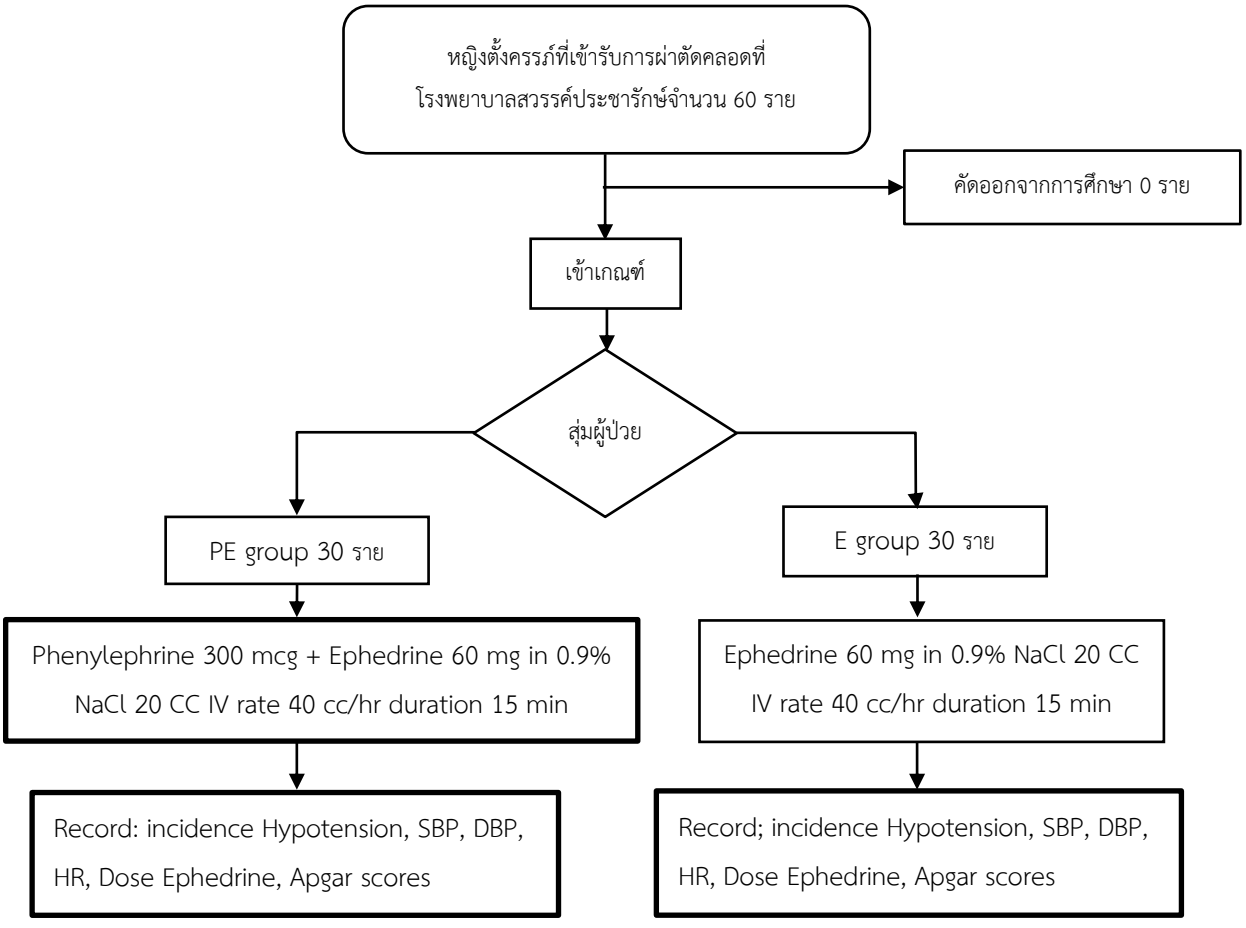
กลุ่มที่ 1 กลุ่ม PE (PE group) ได้รับยา Phenylephrine 300 ไมโครกรัม ร่วมกับ Ephedrine 60 มิลลิกรัม เจือจางกับ 0.9% NaCl รวมเป็น 20 มิลลิลิตร

กลุ่มที่ 2 กลุ่ม E (E group) ได้รับยา Ephedrine 60 มิลลิกรัม เจือจางกับ 0.9% NaCl รวมเป็น 20 มิลลิลิตร

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับยาทันที หลังจากฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ด้วยอัตราเร็วคงที่ 40 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง เป็นระยะเวลา 15 นาที แล้วจึงหยุดให้ยา หลังเสร็จผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการดูแลที่ห้องพักฟื้นตามมาตรฐานทางวิสัญญีก่อนส่งกลับหอผู้ป่วย

วิสัญญีแพทย์จะเป็นผู้เตรียมยาวิจัย วิสัญญีพยาบาลที่เป็นผู้บันทึกข้อมูลจะไม่ทราบชนิดของยา ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง อายุครรภ์ ข้อบ่งชี้การผ่าตัด ความเข้มข้นของโลหิตตั้งแต่ตั้งต้น ทดสอบ

ระดับการชาโดยวิธีการสูญเสียความรู้สึกเย็น (cold sensation) บันทึกระยะเวลา 3 ช่วง ได้แก่ ให้ยาชาจนถึงเริ่มผ่าตัด เริ่มผ่าตัดจนถึงทารกเกิด และผ่าตัดมดลูกจนถึงทารกเกิด บันทึกความดันซิสโตลิก ความดันไดแอสโตลิก อัตราการเต้นของหัวใจก่อนฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง เป็นข้อมูลพื้นฐาน และหลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง จะบันทึกข้อมูลทุก 3 นาที เป็นระยะเวลา 15 นาที หลังจากนั้นบันทึกทุก 5 นาทีจนครบ 1 ชั่วโมงหรือสิ้นสุดการผ่าตัด บันทึกอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อน อาการข้างเคียง และปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ 1. ภาวะความดันโลหิตต่ำ โดยวัดจากค่าความดันซิสโทลิกน้อยกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท หรือน้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าพื้นฐาน ทำการรักษาโดยการให้ Ephedrine เสริมครั้งละ 6 มิลลิกรัม 2. ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่า 60 ครั้ง/นาที ทำการรักษาโดยการให้ Atropine ครั้งละ 0.6 มิลลิกรัม 3. ภาวะความดันโลหิตสูง โดยวัดจากค่าความดันโลหิตมากกว่า 160/110 มิลลิเมตรปรอท ทำการรักษาโดยหยุดให้ยาศึกษาและถอนผู้ป่วยออกจากการวิจัย 4. อาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นหลังการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง โดยใช้ four-point scale (0 = ไม่มีอาการ, 1 = มีอาการคลื่นไส้เล็กน้อย, 2 = คลื่นไส้มากและจำเป็นต้องได้รับยา และ 3 = มีอาการอาเจียน) หากคะแนน 2 หรือ 3 จะได้รับการรักษาด้วยยา Ondansetron 4 มิลลิกรัม บันทึกปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ปริมาณการเสียเลือด และปริมาณปัสสาวะ บันทึกสภาพทารกแรกเกิด โดยวัดจาก Neonatal Apgar scores ที่ 1, 5, 10 นาที และน้ำหนักทารก



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการศึกษาวิจัย (Study Flow)

ข้อมูลเชิงพรรณนา ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง นำเสนอในรูปของความถี่และร้อยละ ข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่องนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน อัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ปริมาณการให้ยา Ephedrine และจำนวนครั้งของการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า ปริมาณการให้ยา Atropine นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous variables)ใช้ Student t-test และการเปรียบเทียบข้อมูลกลุ่ม (categorical data) ใช้ Chi-square test or Fisher's exact test) โดยค่า confidence interval 95% และค่า statistics significant ที่ p-value < 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยจำนวนทั้งหมด 60 ราย ไม่พบกลุ่มตัวอย่างออกจากงานวิจัยแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่ม PE จำนวน 30 ราย และกลุ่ม E จำนวน 30 ราย ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย อายุครรภ์ ข้อบ่งชี้การผ่าตัด ความเข้มข้นของโลหิตตั้งแต่ต้น และระดับการชา ทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาตั้งแต่ เริ่มให้ยาชาจนถึงเริ่มผ่าตัด เริ่มผ่าตัดจนถึงทารกเกิด และ เริ่มผ่าตัดมดลูกจนถึงทารกเกิด ทั้ง 2 กลุ่ม ใช้ระยะเวลาเฉลี่ยไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

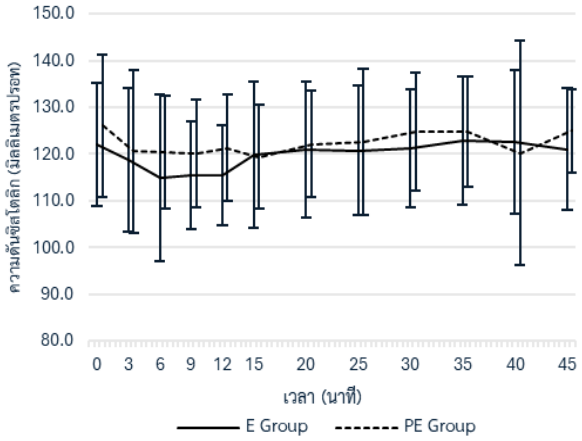
	PE group (n=30) mean±SD, n(%)	E group (n=30) mean±SD, n(%)	p-value
อายุ (ปี)	29.0±6.2	29.5±6.9	0.846
ดัชนีมวลกาย (กก./ม2)	30.8±5.2	30.9±5.8	0.907
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	37.8±1.6	37.7±0.6	0.760
ข้อบ่งชี้การผ่าตัด			0.897
- Previous cesarean section	19(63.3)	18(60.0)	
- อื่น ๆ	11(36.7)	12(40.0)	
ค่าความเข้มข้นของโลหิตตั้งต้น (%)	36.9±2.5	36.7±3.5	0.788
ระดับการชา			
- T4	30(100)	30(100)	
ระยะเวลา			
- เริ่มให้ยาชาจนถึงเริ่มผ่าตัด (นาที)	9.6±2.8	10.6±3.9	0.266
- เริ่มผ่าตัดจนถึงทารกเกิด (นาที)	6.1±3.9	9.8±11.7	0.102
- เริ่มผ่าตัดมดลูกจนถึงทารกเกิด (วินาที)	118.7±5.2	110.2±6.8	0.682

SD-standard deviation; n-numbers

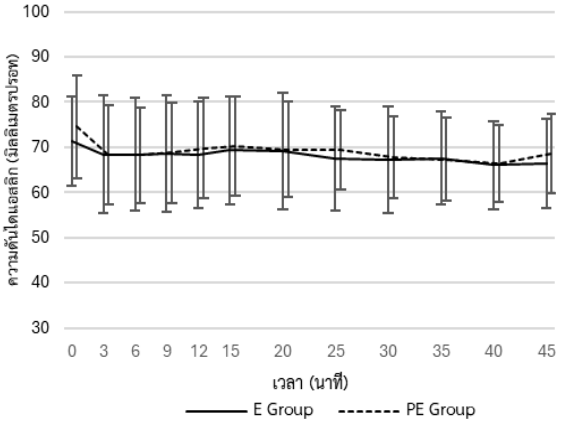
ความดันซิสโตลิกเฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่ม PE มีค่า 126.1 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่กลุ่ม E มีค่า 121.8 มิลลิเมตรปรอท ทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลา 12 นาทีแรก หลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าต่ำกว่าพื้นฐาน โดยที่กลุ่ม PE มีค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ยประมาณที่ 119 มิลลิเมตรปรอท และมีค่าสูงกว่า กลุ่ม E ที่มีค่าเฉลี่ยประมาณที่ 115 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วงระยะเวลา 15-45 นาที หลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ยใกล้เคียงกันอยู่ระหว่าง 120-125 มิลลิเมตรปรอท และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 1

ความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่ม PE มีค่า 74.5 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่กลุ่ม E มีค่า 71.3 มิลลิเมตรปรอท ทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทุกช่วงเวลาหลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ยต่ำกว่าค่าพื้นฐาน มีค่าใกล้เคียงกันอยู่ระหว่าง 66-70 มิลลิเมตรปรอท และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 2

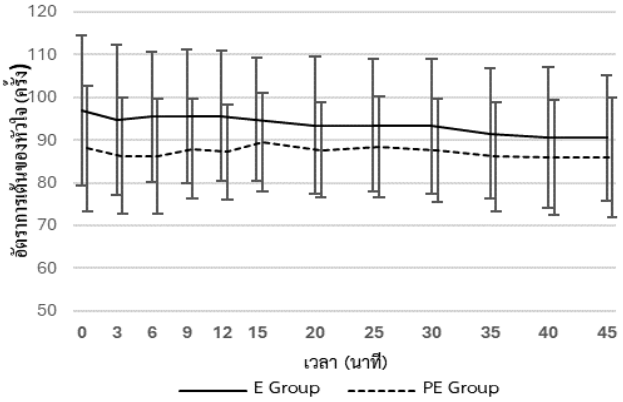
อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่ม PE มีค่า 88.0 ครั้งต่อนาที ซึ่งมีค่าต่ำกว่ากลุ่ม E ที่มีค่า 96.9 ครั้งต่อนาที และต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.038) ที่เวลา 3, 6, 9 และ 12 นาที หลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง กลุ่ม PE มีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยลดลงจากค่าพื้นฐานเล็กน้อยอยู่ที่ 86.3, 86.2, 87.9 และ 87.2 ครั้งต่อนาที ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม E มีค่าลดลงจากค่าพื้นฐานอยู่ที่ 94.7, 95.5, 95.5 และ 95.6 ครั้งต่อนาที ตามลำดับ ทั้ง 2 กลุ่มต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.043, 0.035, 0.037 และ 0.039) ช่วงระยะเวลา 15-45 นาที หลังฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย ของกลุ่ม PE มีค่าเพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงค่าพื้นฐาน อยู่ระหว่าง 87-89 ครั้งต่อนาที ในขณะที่กลุ่ม E มีค่าใกล้เคียงเดิมอยู่ระหว่าง 91-95 ครั้งต่อนาที แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 1 แสดงความดันซิสโตลิกเฉลี่ยที่ระยะเวลาหลังฉีดชาทางช่องไขสันหลัง



รูปที่ 2 แสดงความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ยที่ระยะเวลาหลังฉีดชาทางช่องไขสันหลัง



รูปที่ 3 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยที่ระยะเวลาหลังฉีดชาทางช่องไขสันหลัง

ในระหว่างการทำผ่าตัด ในกลุ่ม PE พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้น 1 ครั้ง จำนวน 3 ราย และในกลุ่ม E จำนวน 1 ราย โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดซ้ำ(จำนวน 2 ครั้ง) ในกลุ่ม E จำนวน 5 ราย ซึ่งไม่พบเลยในกลุ่ม PE แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.056) โดยทั้งหมดเกิดในช่วงเวลา 12 นาทีแรกหลังการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง ปริมาณยาเสริม Ephedrine ในกลุ่ม PE มีค่าเฉลี่ย 6 มิลลิกรัม ในขณะที่กลุ่ม E มีค่าเฉลี่ย 9.4±3.2 มิลลิกรัม ซึ่งพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.030)

ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและภาวะความดันโลหิตสูงทั้ง 2 กลุ่มตลอดการผ่าตัด อาการคลื่นไส้อาเจียน ทั้งกลุ่ม PE และกลุ่ม E พบกลุ่มละ 2 ราย ทั้งหมดอยู่ที่ระดับ 1 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงภาวะแทรกซ้อนและอาการข้างเคียง

	PE group (n=30) mean±SD, n(%)	E group (n=30) mean±SD, n(%)	p-value
ภาวะความดันโลหิตต่ำ (จำนวนอุบัติการณ์)			0.217
1	3(10.0)	1(3.3)	0.853
2	0	5(16.7)	0.056
ภาวะหัวใจเต้นช้า	0	0	-
ภาวะความดันโลหิตสูง	0	0	-
อาการคลื่นไส้อาเจียน ระดับ			
0	0	0	-
1	2(6.6)	2(6.6)	-
2	0	0	-
3	0	0	-
ยา Ephedrine เสริม (มก.)	6.0	9.4±3.2	0.030

SD-standard deviation; n-numbers

ปริมาณสารน้ำเฉลี่ยที่ได้รับ กลุ่ม PE มีค่า 2,136 มิลลิลิตรมากกว่ากลุ่ม E ที่มีค่า 1,945 มิลลิลิตรเล็กน้อย ปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันอยู่ที่ 525 มิลลิลิตร ปริมาณปัสสาวะเฉลี่ย กลุ่ม PE มีค่า 154.0 มิลลิลิตร น้อยกว่ากลุ่ม E ที่มีค่า 184.3 มิลลิลิตร ทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงปริมาณสารน้ำ ปริมาณการเสียเลือด และปริมาณปัสสาวะ

	PE group (n=30) mean±SD	E group (n=30) mean±SD	p-value
ปริมาณสารน้ำ (มล.)	1,945.0±343.0	2,136.2±480.5	0.830
ปริมาณการเสียเลือด (มล.)	526.7±163.8	525.0±162.3	0.969
ปริมาณปัสสาวะ (มล.)	154.0±102.5	184.3±122.8	0.303

SD-standard deviation

การประเมินสภาวะทารกแรกเกิด กลุ่ม PE ค่า Apgar scores เฉลี่ยที่เวลา 1, 5 และ 10 นาที อยู่ที่ 8.97, 9.93 และ 10 ตามลำดับ มีค่าใกล้เคียงกลุ่ม E ที่มีค่า 8.83, 9.90 และ 10 ตามลำดับ ทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ น้ำหนักทารกแรกเกิดเฉลี่ย กลุ่ม PE มีค่า 3,038 กรัม น้อยกว่ากลุ่ม E ที่มีค่า 3,265 กรัม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงสภาวะทารกแรกเกิด

	PE group (n=30) mean±SD	E group (n=30) mean±SD	p-value
Apgar scores ที่เวลา			
1 นาที	8.97±0.2	88.83±0.4	0.090
5 นาที	9.93±0.3	9.90±0.3	0.647
10 นาที	10.0	10.0	-
น้ำหนักทารกแรกเกิด (กรัม)	3,038±649.6	3,265±549.8	0.150

SD-standard deviation

วิจารณ์

การศึกษานี้มีการให้ยานาน 15 นาที หลังจากฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง เนื่องจากเป็นช่วงที่มีโอกาสเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำมากสุด และมีความสำคัญเพราะในการผ่าตัด ทารกจะส่วนใหญ่จะเกิดในช่วงเวลานี้ และปริมาณยา Ephedrine ที่ให้ไม่เกิน 30 มิลลิกรัมลดโอกาสเกิดภาวะดื้อยาเฉียบพลัน

ในระยะ 12 นาทีแรกหลังการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง ความดันซิสโตลิกต่ำลง เกิดจาก

หลายสาเหตุ เช่น ระบบชิมพาเทติกถูกขัดขวางโดยยาชา, ภาวะพร่องสารน้ำ และ ภาวะ aortocaval compression ซึ่งแม้ยา Ephedrine และยา Phenylephrine จะสามารถช่วยแก้ไขปัญหาความดันโลหิตต่ำได้[10,16] แต่ก็ยังไม่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด

ในกลุ่ม PE ค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ยต่ำลงน้อยกว่ากลุ่ม E เนื่องจาก Phenylephrine ที่เสริมนั้นออกฤทธิ์เพิ่ม total peripheral resistance โดยตรง และมีผล venoconstriction ลด venous pooling เพิ่ม preload ซึ่งทำให้ stroke volume และ cardiac output เพิ่มขึ้นได้[10] เป็นสาเหตุให้กลุ่ม PE มีค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่ม E และในกรณีที่เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำก็สามารถแก้ไขได้โดยใช้ยาเสริม Ephedrine ในปริมาณที่น้อยกว่ากลุ่ม E สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้[13,16]

แม้อุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ยที่มีแนวโน้มต่างกันจะไม่มีความแตกต่างทางสถิติแต่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากเมื่อครบกำหนดคลอด หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงทารกและมดลูกขยายขนาดเต็มที่ จึงเปรียบเสมือนไม่มี autoregulation การไหลเวียนของเลือดไปทารกและมดลูกจึงขึ้นกับค่าความดันซิสโตลิกของมารดาโดยตรง ซึ่งหากต่ำกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท จะส่งผลเสียต่อทารกในครรภ์ เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและภาวะเลือดเป็นกรดได้[1,4] อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำซ้ำจำนวน 2 ครั้งในรายเดียวกัน พบว่า มีแนวโน้ม พบมากในกลุ่มที่ได้ยา Ephedrine เพียงอย่างเดียว ซึ่งพบถึง 16.7% (p-value=0.056)

อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่ม PE ต่ำกว่าในกลุ่ม E ตั้งแต่เริ่มต้น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในกลุ่ม PE มีค่าต่ำกว่า กลุ่ม E โดยเฉพาะในช่วง 12 นาทีแรก สาเหตุอาจเป็นเรื่องบังเอิญจากการสุ่มผู้ป่วย (significant by chance) แม้ว่ายา Phenylephrine จะไม่มี beta inotropic effect แต่การศึกษานี้ก็ไม่สามารถสรุปได้ว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้ากว่าในกลุ่ม PE เป็นผลจากยา Phenylephrine

การให้ยา Phenylephrine อย่างเดียวเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าได้[10] เนื่องจากในการทำผ่าตัดคลอด ยาชาต้องถึงระดับ T4 ซึ่งการขัดขวางระบบประสาทซิมพาเทติกจะสูงกว่านั้น ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าจากการขัดขวาง cardiac sympathetic denervation[11] การศึกษาครั้งนี้ไม่พบภาวะหัวใจเต้นช้า โดยเฉพาะในกลุ่ม PE อธิบายได้จาก Ephedrine ที่ให้ร่วมกับ Phenylephrine ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น beta receptors สามารถช่วยป้องกันได้

ไม่พบภาวะความดันโลหิตสูงในทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในเรื่องขนาดและการบริหารยาที่ใช้[9,11]

การประเมินสภาวะทารกแรกเกิดจาก Apgar scores พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน สาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยแม้จะเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ แต่ทั้งความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกไม่ได้ลดต่ำมาก และได้รับการรักษาทันทีทำให้การไหลเวียนเลือดไปสู่ทารกและมดลูกไม่ได้ลดลง[16,17] ไม่ส่งผลต่อการขาดออกซิเจนในทารก

สรุป

การให้ยา Phenylephrine 10 ไมโครกรัม/นาที ร่วมกับ Ephedrine 2 มิลลิกรัม/นาที มีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดซ้ำ จากการให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังในหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดเมื่อเปรียบเทียบการให้ยา Ephedrine 2 มิลลิกรัม/นาที อย่างเดียว อีกทั้งสามารถลดปริมาณยาเสริม Ephedrine ที่ใช้แก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำได้ โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกัน

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ และผู้วิจัยขอขอบคุณสูตินรีแพทย์ วิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล และพยาบาลห้องผ่าตัดที่มีส่วนเกี่ยวข้องช่วยให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Šklebar I, Bujas T, Habek D. SPINAL ANAESTHESIA-INDUCED HYPOTENSION IN OBSTETRICS: PREVENTION AND THERAPY. Acta Clin Croat. 2019 Jun;58(Suppl 1):90-95. doi: 10.20471/acc.2019.58.s1.13. PMID: 31741565; PMCID: PMC6813480.

2. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 Sep;54(8):909-21. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20455872.

3. Skillman CA, Plessinger MA, Woods JR, Clark KE. Effect of graded reductions in uteroplacental blood flow on the fetal lamb. Am J Physiol. 1985 Dec;249(6 Pt 2):H1098-105. doi: 10.1152/ajpheart.1985.249.6.H1098. PMID: 4073279.

4. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. Anaesthesia. 1982 Jun;37(6):658-62. doi: 10.1111/j.1365-2044.1982.tb01278.x. PMID: 7091625.

5. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. Anesthesiology. 1982 Jan;56(1):68-70. doi: 10.1097/00000542-198201000-00019. PMID: 7053676.

6. Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg. 1982 Oct;61(10):839-42. PMID: 7125249.

7. Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. Can J Anaesth. 1994 May;41(5 Pt 1):404-13. doi: 10.1007/BF03009863. PMID: 8055608.

8. Hall PA, Bennett A, Wilkes MP, Lewis M. Spinal anaesthesia for caesarean section: comparison of infusions of phenylephrine and ephedrine. Br J Anaesth. 1994 Oct;73(4):471-4. doi: 10.1093/bja/73.4.471. PMID: 7999486.

9. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, Palanisamy A, Sia ATH, Van de Velde M, Vercueil A; Consensus Statement Collaborators. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2018 Jan;73(1):71-92. doi: 10.1111/anae.14080. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29090733.

10. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth. 1996 Jan;76(1):61-5. doi: 10.1093/bja/76.1.61. PMID: 8672382.

11. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology. 2001 Sep;95(3):668-74. doi: 10.1097/00000542-200109000-00020. PMID: 11575540

12. 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. Anesth Analg. 2000 Feb;90(2):324-7. doi: 10.1097/00000539-200002000-00016. PMID: 10648315.

13. Guo L, Xu X, Qin R, Shi Y, Xue W, He L, Ma S, Chen Y. Prophylactic Norepinephrine and Phenylephrine Boluses to Prevent Postspinal Anesthesia Hypotension During Cesarean Section: A Randomized Sequential Allocation Dose-Finding Study. Drug Des Devel Ther. 2023 May 23;17:1547-1555. doi: 10.2147/DDDT.S406671. PMID: 37249928; PMCID: PMC10224683.

14. Nikooseresht M, Seifrabiei MA, Hajian P, Khamooshi S. A Clinical Trial on the Effects of Different Regimens of Phenylephrine on Maternal Hemodynamic After Spinal Anesthesia for Cesarean Section. Anesth Pain Med. 2020 Jul 19;10(4):e58048. doi: 10.5812/aapm.58048. PMID: 33134140; PMCID: PMC7539049.

15. Alday Muñoz E, Palacio Abizanda F, De Diego Pdel R, Gilsanz Rodríguez F. Efedrina frente a fenilefrina en bolo e infusión continua para prevención de la hipotensión arterial secundaria a la anestesia subaracnoidea en cesáreas. Estudio prospectivo, aleatorizado [Ephedrine vs. phenylephrine by intravenous bolus and continuous infusion to prevent hypotension secondary to spinal anesthesia during cesarean section: a randomized comparative trial]. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2011 Aug-Sep;58(7):412-6. Spanish. doi: 10.1016/s0034-9356(11)70104-9. PMID: 22046862.

16. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. Anesth Analg. 2008 Oct;107(4):1295-302. doi: 10.1213/ane.0b013e31818065bc. Erratum in: Anesth Analg. 2008 Dec;107(6):2078. PMID: 18806043.

17. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jan;202(1):56.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.012. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19716536.