นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของ Ondansetron เพื่อการป้องกันอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูก ที่โรงพยาบาลสันป่าตอง การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง

อุพารัตน์ สรัสสมิต
กลุ่มงานวิสัญญี, โรงพยาบาลสันป่าตอง

บทคัดย่อ

อาการหนาวสั่นเป็นผลข้างเคียงของการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง โดยทั่วไปจะเกิดขึ้น 40–60% การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์อาการหนาวสั่นหลังฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังในการผ่าตัดสะโพกระหว่าง ondansetron กับ ยาหลอก

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดคู่ขนานแบบปกปิดสองทาง (Parallel-group, Double-blind RCT) ศึกษาในผู้ป่วย อายุ 20-90 ปี มี ASA ไม่เกิน III และไม่มีไข้ เกณฑ์คัดออก คือ อุณหภูมิแรกรับ <36.0 °C หรือ >37.8 °C การไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ตีบ ระยะเวลาผ่าตัด >180 นาที ศึกษาในโรงพยาบาลสันป่าตอง (ธันวาคม 2566 ถึง ตุลาคม 2567) กลุ่มตัวอย่าง 232 ราย ถูกสุ่มแบบง่ายด้วยคอมพิวเตอร์ เป็นกลุ่มยาหลอกได้รับ 0.9% NaCl 4 มิลลิลิตร และกลุ่มศึกษาได้รับ Ondansetron 8 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยผู้ป่วย ผู้ให้การรักษา และผู้ประเมินผลถูกปกปิดข้อมูล

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยกลุ่ม Ondansetron 116 ราย และกลุ่มยาหลอก 116 ราย ซึ่ง 20 ราย ถูกตัดออก ได้กลุ่ม Ondansetron 105 ราย, กลุ่มยาหลอก 107 ราย อายุเฉลี่ย 72.99 ± 12.39 ปี และ 71.69 ± 13.55 ปี เพศชาย ร้อยละ 33.6 และ 22.9 ค่า BMI เฉลี่ย 21.02 ± 3.82 kg/m^2 และ 21.8 ± 4.58 kg/m^2 มีอุณหภูมิเฉลี่ย 36.71 ± 0.41 °C และ 36.76 ± 0.34 °C ตามลำดับ ปัจจัยพื้นฐานไม่แตกต่างกัน ยกเว้นระยะเวลาหลังให้ยาชาเฉลี่ย (Ondansetron: 105.00 ± 31.59 นาที; ยาหลอก: 120.95 ± 35.49 นาที, p=0.001) อุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่นกลุ่ม Ondansetron ร้อยละ 17.8 และกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 41.9 ค่าประมาณความแตกต่าง เท่ากับร้อยละ 24.15 (95% CI: -36.04, -12.25), p<0.001) พบภาวะความดันโลหิตต่ำ ในกลุ่ม Ondansetron เกิดน้อยกว่าร้อยละ 27.36 (p <0.001) และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่น

สรุปผล: Ondansetron 8 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ มีประโยชน์ในการลดอุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่น หลังได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง

คำสำคัญ: ondansetron, อาการหนาวสั่น,การผ่าตัดสะโพก, การฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง, โรงพยาบาลสันป่าตอง, คะแนนอาการหนาวสั่นหลังการให้ยาทางช่องไขสันหลัง, PSAS

ส่งบทความ: 12 พ.ย. 2567, แก้ไขบทความ: 14 มี.ค. 2568, ตอบรับบทความ: 15 มี.ค. 2568

ติดต่อบทความ
พญ.อุพารัตน์ สรัสสมิต, กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลสันป่าตอง
E-mail: do.nu.ppn@gmail.com

Original Article

The effectiveness of ondansetron compared to a placebo for preventing shivering in orthopedic surgery patients at Sanpatong Hospital : A double-blind randomized controlled trial

Ularat Sarassamit
Anesthesiology Department, Sanpatong Hospital

ABSTRACT

Shivering is a common side effect of spinal anesthesia, increasing oxygen consumption, elevating cardiovascular risk, and potentially causing hypoxia. This study aimed to compare the incidence of shivering following spinal anesthesia for hip surgery between intravenous ondansetron and a placebo.

Method: A parallel-group, double-blind, randomized controlled trial (RCT) was conducted in patients undergoing hip surgery under spinal anesthesia. Participants were aged 20–90 years, classified as ASA ≤ III, and afebrile. Exclusion criteria included admission body temperature <36.0°C or >37.8°C, hemodynamic instability, cardiac arrhythmia, aortic stenosis, or surgery duration >180 minutes. The study was conducted at Sanpatong Hospital from December 2023 to October 2024. A total of 232 patients were randomly assigned via computer-generated simple randomization to either the control group (0.9%NaCl 4 mL) or the intervention group (ondansetron 8 mg) administered intravenously. Patients, medical personnel, and outcome assessors were blinded.

Results: Of the 232 patients enrolled, 116 were assigned to the ondansetron group and 116 to the placebo group. After excluding 20 patients, 105 patients in the ondansetron group and 107 in the placebo group were analyzed. The proportion of male participants was 33.6% in the ondansetron group and 22.9% in the placebo group. The mean age was 72.99 ± 12.39 years in the ondansetron group and 71.69 ± 13.55 years in the placebo group. The mean BMI was 21.02 ± 3.82 kg/m² and 21.8 ± 4.58 kg/m², respectively. Baseline temperature was 36.71 ± 0.41°C in the ondansetron group and 36.76 ± 0.34°C in the placebo group. The only significant difference was in spinal anesthesia duration, which was shorter in the ondansetron group (105.00 ± 31.59 min) compared to the placebo group (120.95 ± 35.49 min, $p = 0.001$). Shivering occurred in 17.8% of the ondansetron group and 41.9% of the placebo group, with a difference of 24.15% (95% CI: -36.04, -12.25; $p < 0.001$). Hypotension was also less frequent in the ondansetron group (27.36%, $p < 0.001$). No other significant adverse effects were observed.

Conclusions: In patients undergoing hip surgery, intravenous ondansetron (8 mg) was effective in reducing the incidence of post-spinal anesthesia shivering (PSAS).

Keywords: ondansetron, shivering, hip surgery, spinal anesthesia, Sanpatong Hospital, post spinal anesthetic shivering score, PSAS

Submitted: 2024 Nov 12, Revised: 2025 Mar 14, Accepted: 2025 Mar 15

Contact
Ularat Sarassamit, M.D., Anesthesiology Department Sanpatong Hospital
E-mail: do.nu.ppn@gmail.com

บทนำ

การฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง เป็นวิธีการระงับความรู้สึกที่ได้รับการยอมรับว่าให้ผลที่ดีในการผ่าตัดสะโพก เนื่องจากการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง ช่วยบรรเทาอาการปวดหลังการผ่าตัดได้ดีกว่า[1-3] อาการหนาวสั่นหลังการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังเป็นเรื่องที่เกิดขึ้นได้ทั่วไป ซึ่งอาการหนาวสั่นทำให้เซลล์ในร่างกายเพิ่มการใช้ออกซิเจนมากขึ้น เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด และภาวะสมองขาดออกซิเจน[4-5] ในปัจจุบันนี้มีวิธีการหลากหลายที่ใช้ในการลดความเสี่ยงของอาการหนาวสั่นนี้ เช่น การใช้เครื่องแผ่ความร้อนไปยังพื้นผิวร่างกายเพื่อเพิ่มความอบอุ่น การให้สารน้ำชนิดอุ่นทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันไม่ให้อุณหภูมิร่างกายลดลง และการรักษาด้วยการใช้ยา ได้แก่ pethidine, tramadol, ketamine, และ clonidine ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหนาวสั่นหลังการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง[6-9] โรงพยาบาลสันป่าตองมีจำนวนผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดสะโพกในปี พ.ศ.2566 ประมาณ 250 ราย อุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่นหลังการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังอยู่ที่ 34 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสูงเป็นอันดับ 1 รองลงมา คือ การผ่าตัดคลอดเกิดอุบัติการณ์นี้ 12 เปอร์เซ็นต์ และเนื่องจากผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ และหลอดเลือดได้มาก จึงทำให้สนใจทำวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในส่วนของยาที่ใช้ในการรักษาอาการหนาวสั่นที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ pethidine แต่ยาดังกล่าวนี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาการง่วงซึม คลื่นไส้อาเจียน และความดันโลหิตต่ำ[10] สำหรับยาอื่นที่มีการนำมาใช้เพื่อลดอาการดังกล่าว ได้แก่ Ondansetron เป็นยาต้าน 5-HT3 มักใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ และอาเจียน[11] อีกทั้งยังมีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ ondansetron ที่ช่วยลดอาการหนาวสั่นหลังจากได้รับยาชาทางช่องไขสันหลังแต่กลไกยังไม่ชัดเจน มีการศึกษาการใช้ ondansetron เพื่อป้องกันอาการหนาวสั่นก่อน และหลังผ่าตัดชนิดต่าง ๆ อยู่ปริมาณไม่มาก[8,10,12-13] รวมถึงการศึกษาในการผ่าตัดกระดูกโดยการฉีดยาเข้าช่องไขสันหลังก็ยังมีปริมาณไม่มาก

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา ondansetron (8 มก.) ให้ทางหลอดเลือดดำกับยาหลอก ในการป้องกันอาการหนาวสั่นหลังจากได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดสะโพก

รูปแบบงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิด 2 ทาง (double blind randomized controlled trial) ในกลุ่มผู้เข้ารับผ่าตัดสะโพกที่โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ.2566 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2567

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรที่ใช้ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดสะโพก และได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ.2566 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2567 คำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size) การกำหนดขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ประมาณค่าขนาดตัวอย่างจากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังนี้

$$n_{trt} = \left[\frac{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{\underline{pq}\left(1+\frac{1}{r}\right)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1q_1 + \frac{p_2q_2}{r}}}{\Delta}\right]^2$$

โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ α = 0.05 อำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 80

ทั้งนี้ค่าสถิติอัตราเกิดภาวะตัวสั่นหลังจากการผ่าตัดที่ใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างได้จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังพบเกิดภาวะตัวสั่นหลังจากการผ่าตัด ร้อยละ 34 (p_2 = 0.34) และ

ผู้วิจัยคาดหวังว่าผลการใช้ ondansetron ในการป้องกันอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูกจะสามารถลดการเกิดภาวะตัวสั่นหลังจากการผ่าตัดลงจากเดิมที่ร้อยละ 50 (p_1 = 0.17) และกำหนดอัตราส่วนขนาดตัวอย่างกลุ่มควบคุมต่อกลุ่มทดลอง เท่ากับ 1 สามารถแทนค่าในสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

$$n_{trt} = \left[\frac{1.96\sqrt{0.255x0.745\left(1+\frac{1}{1}\right)}+0.842\sqrt{(0.17x0.83)+\frac{(0.34x0.66)}{1}}}{(0.17-0.83)}\right]^2 \quad n_{trt} = 104$$

ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ขนาดตัวอย่างที่จะต้องใช้มีจำนวนไม่น้อยกว่า 104 คนต่อกลุ่ม และได้ปรับเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อป้องกันการถอนตัวออกจากโครงการ (drop-out rate) ร้อยละ 10 จากการคำนวณด้วยสูตรคำนวณปรับขนาดตัวอย่าง (n_{new} = 104 / (1 – 0.1)) ได้จำนวนไม่น้อยกว่า 116 คนต่อกลุ่ม ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 20-90 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกด้วยการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนทางไขสันหลังทั้งสิ้น 232 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองจำนวน 116 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 116 คน (Bernard R. 2000.)

แบ่งกลุ่มโดยการสุ่มด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้ www.randomizer.org กลุ่มควบคุมมีจำนวน 116 ราย และกลุ่มศึกษามีจำนวน 116 ราย กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก (0.9%NaCl 4 มิลลิลิตร) ในขณะที่กลุ่มศึกษาจะได้รับ ondansetron 8 มิลลิกรัม. (4 มิลลิลิตร)

1. เกณฑ์การคัดเข้า

1.1 วินิจฉัยว่ากระดูกสะโพกหัก และต้องได้รับการผ่าตัด

1.2 อายุ 20-90 ปี

1.3 ให้การระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง

1.4 ไม่แพ้ ondansetron

1.5 American Society of Anesthesiologists (ASA) classification I, II or III

2. เกณฑ์การคัดออก

2.1 ผู้ป่วยที่มี อุณหภูมิร่างกายแรกรับต่ำกว่า 36.0 องศาหรือสูงกว่า 37.8 องศา

2.2 ผู้ป่วยที่มีภาวการณ์ไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ และหัวใจเต้นผิดจังหวะ หลอดเลือดแดงใหญ่ตีบตัน

2.3 ผู้ป่วยที่ความดันในกะโหลกศีรษะสูง

2.4 ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ blood transfusion

2.5 ระยะเวลาผ่าตัด มากกว่า180 min

2.6 ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการฉีดยาชาเข้าไขสันหลัง หรือมีปัญหาในการสื่อสาร

2.7 ผู้ป่วยที่มีภาวการณ์แข็งตัวของเลือดผิดปกติ

หากผู้ที่ต้องได้รับการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย ได้ยานอนหลับทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ propofol, midazolam หรือได้รับการถ่ายเลือดขณะผ่าตัด จะถูกตัดออกจากการศึกษานี้

การรับรองการวิจัย และพิทักษ์กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสันป่าตอง เลขที่ SPT REC 026/2566 และดำเนินการหลังจากได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้เข้าร่วมการศึกษา และข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ

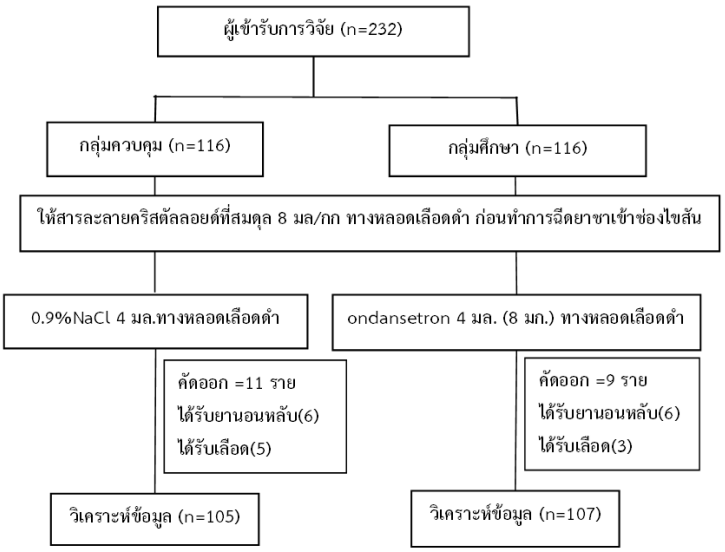
การเก็บรวบรวมข้อมูล

แบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย ข้อมูล 2 ส่วน คือ ข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เพศ ASA และค่าอุณหภูมิร่างกายขณะปกติของแต่ละบุคคล และข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย การเกิดอาการหนาวสั่น และความรุนแรง โดยใช้วิธีการสังเกตการณ์ (Observation) จากการใช้ Postoperative shivering score ที่เกิดขึ้นหลังจากการระงับความรู้สึกตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ โดยวิสัญญีพยาบาลจะเป็นผู้จดบันทึกตัวเลขไว้ในแบบบันทึกข้อมูล

วิธีการดำเนินงานวิจัย และเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้เข้าร่วมวิจัย 232 รายถูกแบ่งกลุ่มแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มโดยใช้ www.randomizer.org กลุ่มควบคุมมีจำนวน 116 ราย และกลุ่มศึกษามีจำนวน 116 ราย กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก (0.9%NaCl 4 มิลลิลิตร) ในขณะที่กลุ่มศึกษาจะได้รับ ondansetron 8 มิลลิกรัม. (4 มิลลิลิตร) เมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่ากระดูกสะโพกหัก และต้องเข้ารับการผ่าตัดตามนัดหมาย (elective case) ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนผ่าตัด โดยที่ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วน และสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัยได้ และผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าตนเองอยู่ในกลุ่ม ondansetron หรือ ยาหลอก

ผู้ป่วยจะต้องงดน้ำงดอาหารหลังเที่ยงคืน และได้รับยาลดความดันโลหิตที่ใช้อยู่เป็นประจำ ยกเว้น ACEI และ ARB ตอนเช้าก่อนมาถึงห้องผ่าตัด ไม่มีการให้ยาระงับประสาทเพิ่มเติมระหว่างการผ่าตัด หลังจากมาถึงห้องผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวัง โดยการวัดความดันโลหิตอัตโนมัติแบบไม่ลุกล้ำ (NIBP) การประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการวัดค่าออกซิเจนในเลือดก่อนการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง บันทึกข้อมูลการศึกษาลงในแบบบันทึกข้อมูล จากนั้นผู้ป่วยจะรับสารละลายคริสตัลลอยด์ที่สมดุล (8 มล./กก.) ผู้ป่วยจะถูกพลิกตัวให้นอนตะแคงโดยให้ด้านที่หักขึ้นเพื่อให้ยาชาทางช่องไขสันหลังจากนั้นใช้เข็ม Quincke point ขนาด 25-27 เกจ ที่ช่องว่าง L3-L4 หรือ L4-L5 โดยวิสัญญีแพทย์ซึ่งไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด ในระหว่างนั้นยาในการศึกษาของแต่ละกลุ่ม จะได้รับการเตรียมและบริหารโดยวิสัญญีพยาบาลคนที่ 1 ซึ่งเตรียมยาทั้งยาจริง และยาหลอกตามรหัสที่ผู้ป่วยได้รับและฉีดยาทางหลอดเลือดดำทันทีหลังจากทำการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนที่ช่องไขสันหลัง หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกจัดให้อยู่ในท่านอนหงายทันที วิสัญญีแพทย์ทดสอบระดับการชา ทุก 2 นาที เพื่อหาระดับสูงสุดของการระงับประสาทสัมผัส และวิสัญญีพยาบาลคนที่ 2 ซึ่งไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่กลุ่มใดจะเริ่มบันทึกคะแนนอาการสั่นโดยคะแนนอาการหนาวสั่นหลังได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง (PSAS) ถูกกำหนดเป็นระดับดังนี้ ระดับ 0 หากไม่มีอาการสั่น ระดับ 1 หากไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อแต่มีอาการกระตุกเล็กน้อยที่ใบหน้าหรือคอหรือหลอดเลือดส่วนปลายหดตัวแต่ไม่มีอาการสั่นที่มองเห็นได้ ระดับ 2 หากมีการทำงานของกล้ามเนื้อที่มองเห็นได้ในกลุ่มกล้ามเนื้อเดียว ระดับ 3 หากการทำงานของกล้ามเนื้ออยู่ในกลุ่มกล้ามเนื้อมากกว่าหนึ่งกลุ่มแต่ไม่ได้เกิดขึ้นทั่วร่างกาย และระดับ 4 หากมีอาการสั่นทั่วทั้งร่างกาย โดยบันทึกอาการหนาวสั่นจะถูกตรวจสอบ และบันทึกทุก 5 นาทีหลังจากได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง จนกระทั่งผู้ป่วยผ่าตัดเสร็จ และสังเกตอาการต่อที่ห้องพักฟื้นจนครบเวลา หากเกิดอาการสั่นที่ระดับ 3 ขึ้นไป ผู้ป่วยจะถูกรักษาด้วย pethidine (0.5 มก./กก.) ให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อยุติอาการหนาวสั่น ผู้ป่วยจะถูกย้ายไปยังห้องพักฟื้นหลังจากเสร็จสิ้นขั้นตอนการผ่าตัด จากนั้นจึงกลับไปที่หอผู้ป่วยหากไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังจากนั้นนำใบบันทึกข้อมูลใส่ในกล่องงานวิจัย เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยครบทั้ง 232 รายแล้ว ผู้ทำวิจัยจึงเก็บรวบรวมข้อมูล และทำการวิเคราะห์ทางสถิติ (พยาบาลวิสัญญีทั้งสองคนไม่ได้อยู่ในทีมผู้วิจัย)



ภาพที่ 1 แผนผังแสดงผู้เข้าร่วมวิจัยที่จะศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่ใช้ในการวิจัย

ขนาดตัวอย่างจะถูกคำนวณโดยการศึกษาแบบ cross-sectional cohort study (Bernard, Rosner. Fundamentals of biostatistics. 5 ed. Duxbury: Thomson learning; 2000) ผลลัพธ์ทั้งหมด คือ 232 ราย โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัย 116 รายต่อกลุ่ม เพื่อชดเชยอัตราการถูกตัดออกจากการศึกษาที่อาจสูงถึง 10% และการคำนวณการวิเคราะห์กำลัง ใช้กำลัง 80% โดยมีค่าอัลฟ่า 0.05

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) การวิเคราะห์หาความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่ม ได้แก่ เพศ ASA classification ชนิดของการผ่าตัด Anesthetic level ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ และปริมาณการเสียเลือด ใช้การทดสอบ Chi-squared test หรือFisher's exact test โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป Stata version 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) ในส่วนของข้อมูลต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาที่ได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง อุณหภูมิร่างกายแรกรับ และที่ห้องพักฟื้น ใช้สถิติ independent t-test รายงานด้วยค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน และช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) การวิเคราะห์ผลการใช้ Ondansetron ในการป้องกันอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูก รวมทั้งความรุนแรง และอัตราการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดด้วยจำนวน และร้อยละ พร้อมเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยพหุแบบทวินาม (Multiple log-binomial regression analysis) หรือการวิเคราะห์ความถดถอยพหุปัวซอง (Multiple Poisson regression analysis) ตามความเหมาะสมของข้อมูล รายงานด้วยค่า Risk difference (RD) ค่า Risk Ratio (RR: โดยใช้ a Generalized linear model with log link in binomial family) และช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) การวิเคราะห์

ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 29 กำหนดระดับนัยความสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ผู้เข้ารับการวิจัยทั้งหมด 232 รายเข้าร่วมการศึกษา และถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม ได้รับยาหลอก (0.9%NaCl 4 มิลลิลิตร) และกลุ่มศึกษา ซึ่งได้รับ ondansetron (4 มิลลิลิตร ปริมาตร 8 มิลลิกรัม) ผู้เข้าร่วมการวิจัย 20 รายถูกตัดออกจากการศึกษาโดย 11 รายอยู่ในกลุ่ม ondansetron และ 9 รายอยู่ในกลุ่มยาหลอก ได้รับการให้เลือดหรือยาระงับประสาททางหลอดเลือดดำ จึงเหลือกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ จำนวน 212 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกภายใต้การฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลังข้อมูลประชากร และลักษณะทางคลินิกสำหรับทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีกลุ่มใดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง ในแง่ของอายุ การจำแนกตาม ASA ดัชนีมวลกาย เพศ การดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ ยกเว้นระยะเวลาหลังจากได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลทั่วไป	Ondansetron (n = 107)		Placebo (n = 105)		p-value
เพศ					0.081[c]
ชาย	36	(33.6)	24	(22.9)	
หญิง	71	(66.4)	81	(77.1)	
อายุ (years)	72.99±12.39		71.69±13.55		0.465[a]
ดัชนีมวลกาย (kg/m²)	21.02±3.82		21.8±4.58		0.180[a]
ดื่มสุรา	10	(9.3)	8	(7.6)	0.652[c]
สูบบุหรี่	15	(14.0)	13	(12.4)	0.725[c]
ASA classification					0.466[c]
I	14	(13.1)	20	(19.0)	
II	60	(56.1)	57	(54.3)	
III	33	(30.8)	28	(26.7)	
ชนิดการผ่าตัด					0.092[d]
Bipolar	24	(22.4)	35	(33.3)	
PFNA	83	(77.6)	70	(66.7)	
ระยะเวลาที่ได้รับยาชาเข้าช่องไขสันหลัง (min)	105.00±31.59		120.95±35.49		0.001[a]
Anesthetic level					<0.001
4	3	(2.8)	11	(10.5)	
6	13	(12.1)	19	(18.1)	
8	29	(27.1)	46	(43.8)	
10	48	(44.9)	26	(24.8)	
12	14	(13.1)	3	(2.9)	
ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ (ml)	700	(550 - 850)	700	(550 - 900)	0.978
ปริมาณการเสียเลือด (ml)	100	(50 - 150)	100	(50 - 200)	0.891
อุณหภูมิร่างกายที่ 0 นาที (°C)	36.71±0.41		36.76±0.34		0.379[a]
อุณหภูมิร่างกายที่ห้องพักฟื้น (°C)	36.22±0.41		36.30±0.18		0.097[a]

ข้อมูลแสดงเป็นตัวเลข (%), ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ,P-value corresponds to [a]Independent samples t-test, [b]Mann-Whitney U test, [c]Chi-square test or [d]Fisher's exact test

จากตารางความแตกต่างระหว่างระยะเวลาหลังจากได้รับยาชาของกลุ่ม ondansetron และกลุ่มยาหลอก ซึ่งคือ 105.00±31.59 และ 120.95±35.49 นาที ตามลำดับ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p<0.001) นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่จะถูกจัดอยู่ใน

กลุ่ม ASA II และการผ่าตัดสะโพกในการวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นการผ่าตัด PFNA ส่วนระดับการชาของกลุ่ม ondansetronเฉลี่ยอยู่ที่ระดับ T10 (48%) ในขณะที่กลุ่มยาหลอกคือ T8 (46%) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งคล้ายกับการเสียเลือด และอุณหภูมิร่างกายในช่วงเริ่มต้นและสิ้นสุดขั้นตอนการผ่าตัดที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

อุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่นในกลุ่ม ondansetron นั้นต่ำกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกซึ่งอยู่ที่ 24.15% (95% CI: -36.04, -12.25) ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ (ค่า p<0.001)

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาระหว่างการใช้ยาondansetronกับยาหลอก

ผลการศึกษา	Ondansetron (n = 107)		Placebo (n = 105)		Absolute difference (95% CI)		Effect estimate RR, (95% CI)		p-value
อาการหนาวสั่น	19	(17.8)	44	(41.9)	-24.15	(-36.04, -12.25)	0.42	(0.27, 0.68)	<0.001
ปริมาณสารน้ำ fluid (ml)	732.71 ± 325.06		725.24 ± 285.05		7.47	(-74.89, 89.83)		NA	0.859
ปริมาณการเสียเลือด (ml)	115.47 ± 98.41		152.29 ± 161.66		-36.81	(-72.89, -0.74)		NA	0.045
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	39	(36.5)	67	(63.8)	-27.36	(40.31, -14.41)	0.57	(0.43, 0.76)	<0.001

Absolute difference is the mean difference with 95%CI from a Generalized linear model with Gaussian family.
Absolute difference is risk difference (2-sided 95%CI) from a Generalized linear model with log link in binomial family. Effect estimate is risk ratio (2-sided 95%CI) from a Generalized linear model with log link in binomial family.

นอกจากนี้กลุ่มควบคุมมีภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการผ่าตัดสูงกว่ากลุ่มศึกษา 27.36% (ค่า p<0.001) โดยส่วนมากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกิดอาการหนาวสั่นที่ห้องพักฟื้น ในกลุ่ม ondansetron และกลุ่มยาหลอกคิดเป็น 68.4% และ 75.0% ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ข้อมูลอาการหนาวสั่น

ผลการศึกษา	Ondansetron (n = 107)	Placebo (n = 105)
อาการหนาวสั่น	19(17.8)	44(41.9)
สถานที่เกิดอาการหนาวสั่น		
ห้องผ่าตัด	6(31.6)	11(25)
ห้องพักฟื้น	13(68.4)	33(75)
การรักษาอาการหนาวสั่น		
ให้ความอบอุ่นแก่ร่างกาย(keep warm)	5(26.3)	27(61.4)
ให้ยา(pethidine)	14(73.7)	17(38.6)
ระดับความรุนแรง		
2	5(26.4)	27(61.4)
3	7(36.8)	13(29.5)
4	7(36.8)	49.1)

จากตารางความรุนแรงของการสั่นในกลุ่ม ondansetron ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 3 ขึ้นไป คิดเป็น 73.7% ในขณะที่กลุ่มยาหลอกอยู่ในระดับ 2 คิดเป็น 61.4% ดังนั้น การให้ pethidine เพื่อการระงับอาการหนาวสั่นเมื่อความรุนแรงมากกว่าระดับ 3 ขึ้นไป ในกลุ่ม ondansetron จึงมีมากกว่ากลุ่มยาหลอก

การอภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาวิจัยนี้ กลุ่ม ondansetron พบอุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่นต่ำกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกอยู่ที่ 24.15% ซึ่งมี

ความสำคัญทางสถิติ เนื่องจากการฉีดยาชาทางช่องไขสันหลัง ทำให้เกิดการขยายของหลอดเลือด ทำให้ความร้อนกระจายจากแกนกลางไปยังส่วนปลายได้มากขึ้น และเพิ่มการสูญเสียความร้อน ร่างกายจึงตอบสนองโดยแสดงอาการหนาวสั่น ondansetron ออกฤทธิ์เป็นสารต้านตัวรับ 5-HT3 ทำให้เกิดการยับยั้งการดูดซึมกลับของเซโรโทนิน ในบริเวณไฮโปทาลามัส ด้านหน้า (pre-optic) ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการผลิต และการสูญเสียความร้อนของร่างกาย[14] ทำให้อัตราการขยายหลอดเลือดลดลง ดังนั้นอาการหนาวสั่นจึงลดลงด้วย จากข้อสรุปนี้การให้ ondansetron 8 มก. ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มาผ่าตัดข้อสะโพกจึงมีประโยชน์อย่างมาก อีกทั้งในการศึกษานี้ยังพบว่ากลุ่ม ondansetron มีโอกาสเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก ondansetron สามารถลด Bezold-Jarisch reflex ได้ซึ่ง reflex นี้ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากส่งเสริมให้เกิดอัตราการเต้นของหัวใจเต้นที่ช้าลง และหลอดเลือดทั่วร่างกายขยายตัว สอดคล้องกับการศึกษาของ Tatikonda CM[15] และการศึกษาของ Hou XM[16] อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ไม่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้วิเคราะห์ในส่วนของอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำจึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้อย่างชัดเจน แต่สามารถใช้เป็นแนวทางในการทำงานวิจัยเรื่องนี้ต่อไปในภาคหน้าได้

นอกจากนี้ระยะเวลาเฉลี่ยหลังได้รับยาชาทางช่องไขสันหลังจนส่งกลับหอผู้ป่วย ในผู้ที่มีอาการหนาวสั่น คือ 115.6 นาที โดยระยะเวลานี้ของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มยาหลอก และกลุ่มondansetron ที่นานกว่า 115.6 นาที คือ 53.7% และ 23.0% ตามลำดับ โดยจากการศึกษาของ Ferede YD[17] ที่สรุปว่าระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดนานกว่า 60 นาที ก็สามารถเพิ่มโอกาสการเกิดอาการสั่นได้ แต่ในการทดลองนี้ระยะเวลาเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มนานกว่า 60 นาที ดังนั้นระยะเวลาที่ได้รับยาชาทางช่องไขสันหลังจึงไม่น่าจะส่งผลต่ออุบัติการณ์ของอาการหนาวสั่นในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งต่อไปควรควบคุมระยะเวลาในการผ่าตัดให้ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เช่น ตัดระยะเวลาผ่าตัดที่น้อยกว่า 60 นาทีออก เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างนี้มีปริมาณน้อยกว่ามาก เพื่อกำจัดผลของตัวแปรกวนที่อาจจะกระทบผลของการวิจัยได้ ส่วนระดับการชาที่แตกต่างกันนั้น จาก Miller's Anesthesia ระดับการชาที่เหมาะสมในการผ่าตัดข้อสะโพก คือ T10 เมื่อนำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับการชาโดยใช้ T10 เป็นตัวแบ่ง ใช้ Mantel Haenszel SPSS ในการหาตัวแปรกวน ผลปรากฏว่า ORMH = 0.266 และ Crude OR=0.299 ซึ่งแตกต่างกันประมาณ 11% (95%CI 0.082-0.863, P=<0.05) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นระดับการชาที่อาจจะส่งผลต่ออุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่นได้ แต่ช่วงความเชื่อมั่นค่อนข้างกว้าง แสดงว่าข้อมูลมีความแปรปรวนสูง อย่างไรก็ตามหากมีการศึกษาเพิ่มเติมในภายภาคหน้า ควรควบคุมระดับการชาไม่ให้เกิน T10 ในทั้งสองกลุ่ม เพื่อตัดตัวแปรนี้ออกไป และเนื่องจากไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ ได้แก่ ระยะเวลาเริ่มต้นของอาการหนาวสั่น จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ทางสถิติที่ถูกต้องระหว่างระยะเวลาหลังจากได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง และอาการหนาวสั่นในงานวิจัยนี้ได้

ข้อจำกัดในการศึกษา

การผ่าตัดข้อสะโพกผู้ป่วยจะถูกคลุมด้วยผ้าทั้งตัว ไม่สามารถระบุเวลาที่เริ่มต้นอาการหนาวสั่น ได้อย่างถูกต้อง ดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีระดับการสั่นต่ำกว่าระดับที่ 2 จึงได้รับการตรวจสอบช้ากว่าความเป็นจริง จึงทำให้ไม่

สามารถหาความสัมพันธ์ทางสถิติที่ชัดเจนระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง และอาการหนาวสั่นได้

สรุปผลการศึกษา

ondansetron 8 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการหนาวสั่นหลังได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง (PSAS)

ข้อเสนอแนะในการศึกษานี้

1. ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกควรได้รับยา ondansetron 8 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำหลังจากได้รับยาชาทางช่องไขสันหลัง เพื่อป้องกันอาการหนาวสั่น และภาวะความดันโลหิตต่ำ

2. ควรศึกษาการให้ ondansetron ทางหลอดเลือดดำ แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยาชาทางช่องไขสันหลังในการผ่าตัด ในผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการหนาวสั่น เช่น ผู้ที่มีไข้ ผู้ที่ได้รับเลือดระหว่างผ่าตัด เนื่องจากทั้งสองกลุ่มนี้มีกลไกการเกิดอาการหนาวสั่นที่ต่างจากการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง กล่าวคือ เกิดจาก cytokine สารที่ก่อการอักเสบ รวมถึงการเปลี่ยนระดับของระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย จึงทำให้เกิดไข้ ซึ่งเมื่อได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว ผู้ป่วยเหล่านี้จึงเกิดอาการสั่นได้มาก อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิภาพของondansetronกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มี ดังนั้นจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของยา ondansetron ในการช่วยลดความรุนแรงของอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มเติม โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไข้ เช่น paracetamol

เอกสารอ้างอิง

1. Sivevski AG, Karadjova D, Ivanov E, Kartalov A. Neuraxial Anesthesia in the Geriatric Patient. Front Med. 2018;5:254. doi: 10.3389/fmed.2018.00254.
2. Mehta S, Dalwadi H, Shah TD. Comparative study of low dose bupivacaine-fentanyl Vs. conventional dose of bupivacaine in spinal anaesthesia for orthopedic procedures in elderly patients. Gujarat Medical Journal. 2015;10(3):25-8.
3. Errando CL, Soriano-Bru JL, Peiró CM, Ubeda J. Single shot spinal anaesthesia with hypobaric bupivacaine for hip fracture repair surgery in the elderly. Randomized, double blinded comparison of 3.75 mg vs. 7.5 mg. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2014;61(10):541-8. doi: 10.1016/j.redar.2014.07.001.
4. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018;25(1):73-81. doi: 10.21454/rjaic.7518.251.xum.
5. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. Drugs. 2001;61(15):2193-205. doi: 10.2165/00003495-200161150-00004.
6. Noaman M, Mohmed FI, Diab AA. Ondansetron VS Pethidine for The Prevention of Postoperative Shivering. Int J Med Arts. 2019;1(1):53-7. doi: 10.21608/ijma.2019.36386
7. Amsalu H, Zemedkun A, Regasa T, Adamu Y. Evidence-Based Guideline on Prevention and Management of Shivering After Spinal Anesthesia in Resource-Limited Settings: Review Article. Int J Gen Med. 2022;15:6985-98. doi: 10.2147/IJGM.S370439.

8. Asl ME, Isazadefar K, Mohammadian A, Khoshbaten M. Ondansetron and meperidine prevent postoperative shivering after general anesthesia. Middle East J Anaesthesiol. 2011;21(1):67-70.
9. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg. 2002;94(2):453-60. doi: 10.1097/00000539-200202000-00043.
10. Badawy AA, Mokhtar AM. The role of ondansetron in prevention of post-spinal shivering (PSS) in obstetric patients: A double-blind randomized controlled trial. Egypt J Anaesth. 2017;33(1):29-33. doi: 10.1016/J.EGJA.2016.12.004
11. Griddine A, Bush JS. Ondansetron [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [Updated 2023 Feb 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499839/
12. Tie HT, Su GZ, He K, Liang SR, Yuan HW, Mou JH. Efficacy and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol. 2014;14:12. doi: 10.1186/1471-2253-14-12.
13. Teymourian H, Mohajerani SA, Bagheri P, Seddighi A, Seddighi AS, Razavian I. Effect of Ondansetron on Postoperative Shivering After Craniotomy. World Neurosurg. 2015;84(6):1923-8. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.034.
14. Hussain T, Afridi KK, Mir AA, Malik AS, Zahir J, Minhas P. Role of Pre-Medicational Ondansetron and Ketamine to Prevent Shivering During Spinal Anaesthesia: A Comparative Study. Journal of Islambad Medical & Dental College. 2017;6(3):153-6.
15. Tatikonda CM, Rajappa GC, Rath P, Abbas M, Madhapura VS, Gopal NV. Effect of Intravenous Ondansetron on Spinal Anesthesia-Induced Hypotension and Bradycardia: A Randomized Controlled Double-Blinded Study. Anesth Essays Res. 2019;13(2):340-6. doi: 10.4103/aer.AER_22_19.
16. Hou XM, Chen YJ, Lai L, Liu K, Shen QH. Ondansetron Reduces the Incidence of Hypotension after Spinal Anaesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmaceuticals. 2022;15(12):1588. doi: 10.3390/ph15121588.
17. Ferede YA, Aytolign HA, Mersha AT. "The magnitude and associated factors of intraoperative shivering after cesarean section delivery under Spinal anesthesia": A cross sectional study. Ann Med Surg. 2021;72:103022. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103022.