

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีน ในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่น ในผู้ป่วยที่เข้ารับการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง

The Effectiveness of Low-dose Ketamine Versus Pethidine for Prevention of Postoperative Shivering after Spinal Anesthesia : A Randomized Control Trial.

(Received: February 9,2023 ; Revised: February 20,2023 ; Accepted: February 21,2023)

อิศรพงศ์ คชหิรัญ, อรอนงค์ เทพรังศิริกุล¹

Isarapong Kochhirun, Onanong Theprungsirikul

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีน ในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่น ที่เกิดหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและมีการปกปิด 2 ฝ่าย ศึกษาในผู้ป่วยที่จะมารับการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลังจำนวน 66 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม กลุ่มละ 33 คน กลุ่ม A จะได้รับยาเพทิดีน 0.4 มก./กก. และกลุ่ม B จะได้รับยาเคตามีน 0.25 มก./กก. โดยผสมยากับน้ำเกลือให้ได้ปริมาณ 3 มล. ก่อนให้ทางหลอดเลือดดำ ในเวลา 20 นาที ก่อนผ่าตัดเสร็จ การประเมินอาการหนาวสั่นจะทำที่ห้องพักฟื้น ณ อุณหภูมิห้อง โดยใช้ Crossley and Mahajan scale ที่เวลา 0, 10, 20 และ 30 นาที หลังจากการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่นระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีน ที่เวลา 0 นาที คือ 9.1% versus 18.2%(OR = 0.45, 95%CI: 0.10-1.98, p -value = 0.290), 10 นาที คือ 6.1% versus 18.2%(OR = 0.29, 95%CI: 0.05-1.56, p -value = 0.149), 20 นาที คือ 6.1% versus 12.1%(OR = 0.47, 95%CI: 0.08-2.75, p -value = 0.400) และ 30 นาที คือ 3% versus 3%(OR = 1.00, 95%CI: 0.06-16.69, p -value = 1.000) และพบผลข้างเคียงของการให้ยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีน ร้อยละ 12.1 versus 6.1 (p -value = 0.672)

คำสำคัญ: เคตามีน, เพทิดีน, ภาวะอาการหนาวสั่น, การระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง

Abstract

This research aimed to compare the effectiveness of low-dose ketamine versus pethidine for prevention of postoperative shivering after spinal anesthesia. There was quasi experiment by double-blinded, randomized controlled trial, 66 patients undergoing surgery under spinal anesthesia were randomly allocated to 2 groups; group A(n=33) received 0.4 mg/kg of pethidine, and group B(n=33) received 0.25 mg/kg of ketamine. The study medications were diluted with NSS up to 3 ml and then administered within 20 minutes of the estimated end of surgery. Shivering was evaluated using the Crossley and Mahajan scale at 0, 10, 20 and 30 minutes after arriving in the recovery room.

Results: There was no significantly different incidence of shivering among groups A and B. At 0 minutes, the incidence was 9.1% versus 18.2% (OR = 0.45, 95%CI: 0.10 - 1.98, p -value = 0.290), at 10 minutes, it was 6.1% versus 18.2% (OR = 0.29, 95%CI: 0.05 - 1.56, p -value = 0.149), at 20 minutes, it was 6.1% versus 12.1% (OR = 0.47, 95%CI: 0.08 - 2.75, p -value = 0.400), and incidence of adverse effects of study medications is 12.1% vs. 6.1% (p -value = 0.672).

Keywords: ketamine, pethidine, postoperative shivering, spinal anesthesia

¹ กลุ่มงานวิสัญญี โรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น

บทนำ

ภาวะอาการหนาวสั่น เป็นผลข้างเคียงจากการระงับความรู้สึกที่พบได้ทั่วไป นิยามของอาการหนาวสั่น คือการกระตุกของกล้ามเนื้อที่ยาวนานกว่า 15 วินาที⁽¹⁾ มีอุบัติการณ์ตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง ร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 33 ซึ่งมักเกิดขึ้นภายในชั่วโมงแรกหลังการระงับความรู้สึก สาเหตุมักเกิดจากการที่มีอุณหภูมิกายลดต่ำลง⁽²⁾ แล้วกระตุ้นให้เกิดการหดตัวและการสั่นของกล้ามเนื้อลายแบบไม่ได้ตั้งใจ⁽³⁾ ซึ่งเป็นกลไกการตอบสนองเพื่อสร้างความร้อนให้แก่ร่างกายเมื่อสัมผัสความเย็น^(1, 3, 4) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในห้องผ่าตัดที่มีอุณหภูมิค่อนข้างต่ำ อาการหนาวสั่นดังกล่าวก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกายของผู้ป่วย เช่น มีการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน เป็นผลให้เกิดการคั่งของกรดแลคติก ภาวะเลือดเป็นกรดมากขึ้น และกระตุ้นให้หลังฮอร์โมนแคทีโกลามีนมากขึ้น นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดความไม่สบายของผู้ป่วยและเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด^(1, 3, 4) ซึ่งภาวะอาการหนาวสั่นสามารถป้องกันและรักษาได้ด้วยหลากหลายวิธี ทั้งวิธีการใช้ยาและไม่ใช้ยา⁽⁵⁾

การป้องกันอาการหนาวสั่นด้วยวิธีการใช้ยาพบว่า มียาหลายชนิดที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นได้ เช่น ยากลุ่ม opioids, ยากลุ่ม alpha-2 agonists, ยากลุ่ม anticholinergics, ยากลุ่ม central nervous system stimulants รวมถึงยากลุ่ม corticosteroids

อย่างไรก็ตาม ยาแต่ละกลุ่มมีข้อจำกัดในการใช้ เนื่องจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันไป โดยยาที่นิยมใช้มากที่สุดในการป้องกัน และรักษาอาการหนาวสั่น คือ ยาเพทิดีน(pethidine)⁽¹⁾

ยาเคตามีน(ketamine) ออกฤทธิ์เป็น non-competitive NMDA receptor antagonist ในระบบประสาทส่วนกลาง เกิดการยับยั้ง Post-ganglionic Norepinephrine uptake ซึ่งมีผลต่อกลไกการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (Thermo-

regulatory mechanism)⁽⁴⁻⁸⁾ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เมื่อใช้ยาเคตามีนขนาดต่ำ (0.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม) สามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และลดการเกิดผลข้างเคียง เช่น hallucination ลงได้⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาเคตามีนขนาดต่ำกับยาเพทิดีน ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาเคตามีนกับยาเพทิดีน ในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่นที่เกิดขึ้นตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง โดยกำหนดสมมติฐานการศึกษาว่า ยาเคตามีนอาจมีประสิทธิภาพผลไม่ด้อยกว่ายาเพทิดีนที่ใช้เป็นมาตรฐาน วิเคราะห์ผลการศึกษาหลัก จากอุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่นหลังได้รับยาเพื่อป้องกันอาการหนาวสั่น และผลการศึกษารองจากอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงของยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และมีการปกปิด 2 ฝ่าย(double blinded, randomized control trial) ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย (REC 050/2565) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดชนิดไม่ฉุกเฉิน และได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง(spinal anesthesia) ณ โรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี และ ASA classification I-II และมีเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ BMI <18 และ >30 kg/m², มีอุณหภูมิกาย <35 และ >38 องศาเซลเซียส, ผู้ป่วยตั้งครรภ์, มีภาวะ sepsis/septic shock, มีข้อห้ามในการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามการให้ยาเคตามีนหรือเพทิดีน

การแบ่งกลุ่มศึกษา ใช้วิธีการสุ่มด้วยระบบคอมพิวเตอร์ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่ม A จะได้รับยาเพทิดีน 0.4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว เป็นกิโลกรัม และกลุ่ม B จะได้รับยาเคตามีน 0.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม

โดยยาที่ใช้ในการศึกษาแต่ละชนิด จะผสม ด้วยน้ำเกลือให้ได้ปริมาณ 3 มิลลิลิตรก่อนให้ทาง หลอดเลือดดำ หลังจากการสุม ผู้วิจัยซึ่งไม่ใช่ผู้ ประเมินผลจะนำผลการสุมบรรจุในซองปิดผนึก ส่ง ให้วิสัญญีพยาบาลประจำห้องผ่าตัดนั้นๆที่ไม่ได้

เกี่ยวข้องกับการศึกษาเป็นผู้เตรียมยาและให้ยาตาม สูตรยาที่ระบุไว้ในซองปิดผนึก โดยยาจะมีลักษณะ สี ไม่มีสี มีปริมาตรเท่ากัน และผู้ประเมินจะไม่ ทราบว่าผู้ป่วยถูกสุมอยู่ในกลุ่มใด (figure 1)

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเตรียมตัวสำหรับ การผ่าตัดตามมาตรฐาน ได้รับการงดอาหารอย่าง น้อย 6 ชั่วโมง และได้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เมื่อ ถึงห้องผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการระงับความรู้สึกทาง

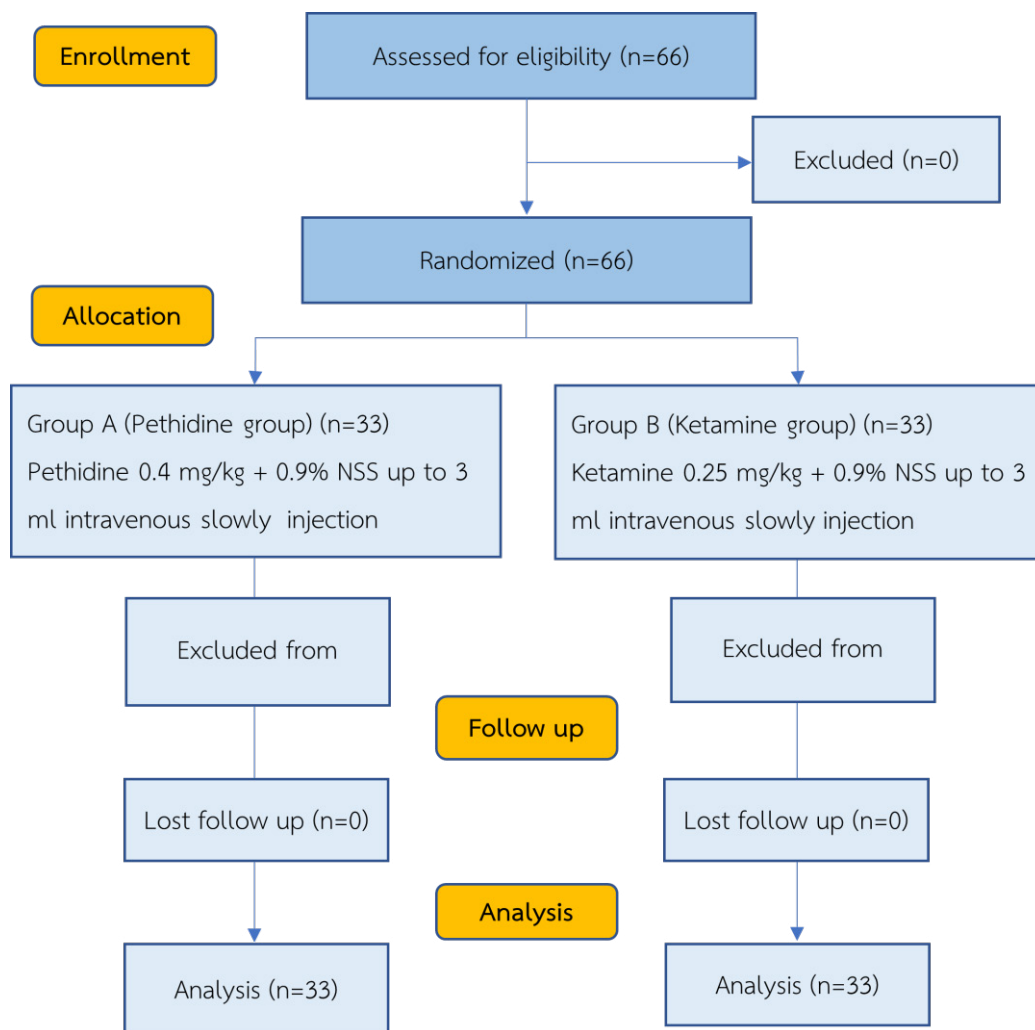


Figure 1 Consort diagram

ช่องไขสันหลังด้วยยา 0.5% Hyperbaric Bupivacaine ปริมาณตามที่วิสัญญีแพทย์ประเมินว่า เหมาะสมกับการทำการผ่าตัด และประเมินระดับ อาการชาเมื่อครบ 5 นาทีหลังการระงับความรู้สึก

หลังจากนั้น ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับความอบอุ่นด้วย เครื่องเป่าลมร้อน(forced air warmer) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส และควบคุมเครื่องปรับอากาศ ของห้องผ่าตัดไว้ที่ 22 องศาเซลเซียส และติดตาม

สัญญาณชีพตามมาตรฐานทางวิสัญญีตลอดการผ่าตัด จากนั้น ผู้ป่วยจะได้รับยาที่จะทำการศึกษาทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดเสร็จสิ้น ประมาณ 20 นาที โดยพยาบาลวิสัญญีผู้ดูแล พร้อมทั้งสังเกตอาการและผลข้างเคียงของยาที่ห้องพักฟื้น

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินภาวะอาการหนาวสั่นที่ห้องพักฟื้น ที่เวลา 0, 10, 20 และ 30 นาที โดยจะจำแนกความรุนแรงตาม Crossley and Mahajan scale แบ่งเป็น 5 ระดับ คือ 0 = ไม่มีอาการหนาวสั่น, 1 = มีภาวะหลอดเลือดส่วนปลายหดตัวและมีอาการขนลุก, 2 = มีการสั่นพริ้วของกล้ามเนื้อดำหนึ่งมัด, 3 = มีการสั่นพริ้วของกล้ามเนื้อมากกว่าหนึ่งมัด แต่ไม่ใช้การสั่นทั้งร่างกาย และ 4 = มีการสั่นพริ้วของกล้ามเนื้อทั้งร่างกาย⁽⁹⁾ หากอาการหนาวสั่นรุนแรง ≥ 3 ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาเพทิดีน ขนาด 10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ในทุกๆการประเมิน และสังเกตอาการหลังได้รับยาทุกครั้ง ร่วมกับการดูแลและบันทึกสัญญาณชีพตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยในห้องพักฟื้น จากนั้น เมื่อครบระยะเวลา จะส่งผู้ป่วยกลับหอผู้ป่วยตามแนวทางต่อไป

การคำนวณขนาดตัวอย่าง คำนวณโดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษาทางคลินิกประเภท Randomized control trial สำหรับ Non-inferiority design of binary data⁽¹⁰⁾ กำหนดค่า Proportion คือ 0.06⁽⁷⁾ สำหรับ group A และ 0.375⁽⁴⁾ สำหรับ group B, Risk ratio = 1, Margin 60%, Level of confidence = 95%, Power of the test = 90% และ drop out = 5% ของขนาดกลุ่มตัวอย่าง จะได้ขนาดตัวอย่างจำนวนกลุ่มละ 33 คน

การนำเสนอข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง การวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยแบ่งเป็น 2 ส่วนตามประเภทของข้อมูล ดังนี้ ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอในรูปการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูล ข้อมูลเชิง

ปริมาณ นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย(mean) และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(standard deviation; SD) หรือค่ามัธยฐาน(median) และค่าพิสัยควอไทล์(interquartile range) ตามความเหมาะสมของข้อมูล และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล

ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่น นำเสนอในรูปการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ และการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม นำเสนอในรูป Absolute difference และ Effect estimate(odds ratio) จาก logistic model ข้อมูลสัญญาณชีพระหว่างกลุ่มตัวอย่าง นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาโดยใช้สถิติ Paired t-test และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Student's t-test (Independent samples t-test) โดยค่า p -value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ข้อมูลทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 for Windows

ผลการศึกษา

การศึกษานี้จัดทำขึ้นระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2565 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2566 มีผู้ป่วยกลุ่ม A จำนวน 33 คน และกลุ่ม B จำนวน 33 คน ไม่มีผู้ป่วยถูกคัดออกตามเกณฑ์คัดออก และผู้ป่วยทุกรายอยู่ครบจนถึงกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลสิ้นสุด

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI, ASA physical status, Type of surgery, Dose of 0.5% hyperbaric bupivacaine, และ Level of anesthesia พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 1)

ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาตามีนขนาดต่ำ และยาเพทิดีน ในการป้องกัน

Table 1 Baseline characteristics of participants

Characteristics	Low dose ketamine (n = 33)	Pethidine (n = 33)	p-value
Gender			
Male	25 (75.8)	25 (75.8)	1.000 ^c
Female	8 (24.2)	8 (24.2)	
Age (years)	47.61 ± 12.42	47.27 ± 14.39	0.920 ^t
Body weight (kg)	68.91 ± 9.30	67.52 ± 9.66	0.553 ^t
Height (cm)	166.67 ± 9.23	163.82 ± 10.27	0.240 ^t
BMI (kg/m ²)	20.64 ± 2.18	20.54 ± 1.96	0.855 ^t
ASA			
ASA class 1	18 (54.5)	17 (51.5)	0.805 ^c
ASA class 2	15 (45.5)	16 (48.5)	
Type of surgery			
Orthopedic surgery	21 (63.6)	22 (66.7)	1.000 ^f
General surgery	11 (33.3)	10 (30.3)	
Gynecologic surgery	1 (3.0)	1 (3.0)	
Dose (milliliter)	2.14 ± 0.61	2.06 ± 0.51	0.557 ^t
Level of anesthesia			
T10 and below T10	26 (78.8)	28 (84.8)	0.523 ^c
Above T10	7 (21.2)	5 (15.2)	

Data are presented as number (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range). p-value corresponds to ^tIndependent samples t-test, ^mMann-Whitney U test, ^cChi-square test or ^fFisher's exact test.

ภาวะอาการหนาวสั่นที่เกิดตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นที่เกิดตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง ไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยที่เวลา 0 นาที กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่น ร้อยละ 9.1 และ 18.2 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีอุบัติการณ์น้อยกว่าอีกกลุ่ม คือ ร้อยละ 9.09 (95%CI: -25.50 - 7.32) โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีโอกาสเกิดภาวะอาการหนาวสั่น 0.45 เท่า (OR = 0.45, 95%CI: 0.10 - 1.98, p-value = 0.290) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีนอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.290)

ที่เวลา 10 นาที กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่น ร้อยละ 6.1 และ 18.2 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นน้อยกว่าอีกกลุ่ม คือ ร้อยละ 12.12 (95%CI: -27.56 - 3.35) โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีโอกาสเกิดภาวะอาการหนาวสั่น 0.29 เท่า (OR = 0.29, 95%CI: 0.05 - 1.56, p-value = 0.149) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีนอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.149)

ที่เวลา 20 นาที กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่น ร้อยละ 6.1 และ 12.1 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นน้อยกว่าอีกกลุ่ม คือ

ร้อยละ 6.06 (95%CI: -19.85 – 7.73) โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีโอกาสเกิดภาวะอาการหนาวสั่น 0.47 เท่า (OR = 0.47, 95%CI: 0.08 - 2.75, p -value = 0.400) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีน อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.400)

ที่เวลา 30 นาที กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่น ร้อยละ 3.0 และ 3.0 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นเท่ากับกลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำมีโอกาสเกิดภาวะอาการหนาวสั่น 1 เท่า (OR = 1.00, 95%CI: 0.06 - 16.69, p -value = 1.000) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีนอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 1.000) (Table 2)

การเปรียบเทียบสัญญาณชีพระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนพบว่า การเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพระหว่างก่อนและหลังได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต Systolic blood pressure เฉลี่ย -9.61 ± 13.90 % และ -5.55 ± 12.68 % ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต Systolic blood pressure แตกต่างกัน -4.05 % (95%CI: -10.60, 2.49) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.221) กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต Diastolic blood pressure เฉลี่ย -12.93 ± 15.17 % และ -13.24 ± 14.10 % ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต Diastolic blood pressure แตกต่างกัน 0.30 % (95%CI: -6.90, 7.51) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.933) กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure เฉลี่ย -11.67 ± 12.23 % และ -9.88 ± 12.78 % ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure แตกต่างกัน -1.78 % (95%CI: -7.94, 4.37)

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.564) กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นหัวใจเฉลี่ย -11.02 ± 16.64 % และ -13.70 ± 13.00 % ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นหัวใจแตกต่างกัน 2.68 % (95%CI: -4.67, 10.02) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.469) และกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย 0.27 ± 0.54 % และ 0.37 ± 0.43 % ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิร่างกายแตกต่างกัน -0.10 % (95%CI: -0.34, 0.14) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.409) (Table 3)

ผลการศึกษาผลข้างเคียงของการให้ยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนที่ใช้ในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่น พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนมีการเกิดผลข้างเคียง ร้อยละ 12.1 และ 6.1 ตามลำดับ (p -value = 0.672) ได้แก่ Hypotension ร้อยละ 6.1 และ 0 ตามลำดับ (p -value = 0.492) Nausea ร้อยละ 6.1 และ 3 ตามลำดับ (p -value = 1.000) และ Hallucination ร้อยละ 0 และ 3 ตามลำดับ (p -value = 1.000) (Table 4)

วิจารณ์

การศึกษานี้ พบว่า การให้เคตามีนขนาดต่ำมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่นที่เกิดตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลังได้ไม่แตกต่างกับยาเพทิดีน

ภาวะอาการหนาวสั่นเป็นผลข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นตามหลังการหดตัวของหลอดเลือดเพื่อลดการสูญเสียความร้อน มีอุบัติการณ์ตามหลังการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างร้อยละ 5-65^(4, 7) และมีอุบัติการณ์ตามหลังการระงับความรู้สึกทางช่องไขสันหลังร้อยละ 30-33⁽⁵⁾ ซึ่งจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า มีอุบัติการณ์โดยรวมกว่าร้อยละ 34⁽¹⁾ ซึ่งผลการศึกษานี้ของจิตรรัตน์ อริยานุชิตกุล และคณะ พบว่า ปัจจัยสำคัญที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการหนาวสั่น คือน้ำหนักตัวน้อยกว่า

60 กิโลกรัม(adjusted odd ratio=2.429)⁽³⁾ การป้องกันภาวะอาการหนาวสั่นสามารถทำได้หลายวิธี วิธีที่ไม่ใช้ยา(Non-pharmacological therapy) ถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อไม่ให้ร่างกายสูญเสียความร้อน จนอุณหภูมิต่ำกว่า shivering threshold หรือเพื่อไม่ให้เกิด central shivering reflex โดยการทำให้ผิวกายอบอุ่นอยู่เสมอ⁽¹¹⁾ ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การให้ความอบอุ่นแก่ร่างกายด้วยหลายวิธี ให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าวิธีใดวิธีหนึ่งเพียงวิธีเดียว⁽¹⁾ ผู้วิจัยจึงกำหนดระเบียบวิธีวิจัย โดยเข้าไปควบคุมปัจจัยเรื่องอุณหภูมิกาย เพื่อลดผลของปัจจัยกวนต่ออุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่น โดยการควบคุมอุณหภูมิเครื่องปรับอากาศในห้องผ่าตัดให้คงที่ที่อุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส และให้ความอบอุ่นแก่ผู้ป่วยด้วยเครื่องเป่าลมร้อนที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส

สำหรับวิธีการใช้ยา(Pharmacological therapy) ยาเพทิดีนเป็นยาในกลุ่ม opioids ที่มีฤทธิ์ anti-shivering ที่นิยมใช้มากที่สุด ขนาดที่ใช้คือ 0.4-0.5 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น Mu receptor และ Kappa receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง มีประโยชน์ทั้งในแง่การป้องกันและการบรรเทาอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยหลังรับความรู้สึกได้ โดยผลข้างเคียงของยาเพทิดีน คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และมีฤทธิ์กดการหายใจ^(4,5) ขณะที่ยาเคตามีนออกฤทธิ์เป็น NMDA receptor antagonist ซึ่งมีผลต่อกลไกการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย^(4-7, 12) ได้มีการศึกษาพบว่า ยาเคตามีน ขนาด 0.25-0.5 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม สามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะอาการหนาวสั่นได้ไม่ต่างจากยาหลอก โดยไม่เกิดผลข้างเคียง เช่น hallucination โดยผลการศึกษาของ Petskul, S. et al พบว่า อุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่นในกลุ่มที่ได้ยาเคตามีนและกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือ 14.28% และ 16.30% ตามลำดับ(p -value = 0.42)⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Matsota, P. K. Et al พบว่าการให้ยาเพื่อป้องกันภาวะอาการหนาวสั่น ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่ม α -2 agonist, ยาในกลุ่ม NMDA antagonist, ยาในกลุ่ม Opioids, ยาในกลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonist, และยา Dexamethasone ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี

ความเสี่ยงสูงอย่างระมัดระวัง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽⁵⁾ เป็นต้น

ผู้วิจัยเลือกใช้ยาเคตามีนขนาดต่ำ คือ 0.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม เพื่อลดผลข้างเคียงที่มักพบบ่อยคือ Hallucination มาศึกษาเปรียบเทียบกับยาเพทิดีน ในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่นหลังการรับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ยาเคตามีนขนาดต่ำมีประสิทธิผลในการป้องกันอาการหนาวสั่นได้ไม่ต่างจากยาเพทิดีน โดยยาเคตามีนขนาดต่ำมีผลในการป้องกันเหนือกว่าทั้งที่เวลา 0, 10, และ 20 นาที และยาเคตามีนขนาดต่ำมีผลในการป้องกันไม่แตกต่างจากยาเพทิดีนที่เวลา 30 นาทีหลังการผ่าตัด โดยยาเคตามีนขนาดต่ำช่วยลดการเกิด hallucination รวมไปถึงลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนอีกด้วย

ผลการศึกษาของ Tonny Stone Luggya et al พบว่า ภาวะ hypotension เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดอาการหนาวสั่นที่เกิดขึ้นตามหลังการรับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง⁽¹²⁾ โดยการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนขนาดต่ำยังคงมีประสิทธิผลในการป้องกันอาการหนาวสั่นได้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตต่ำลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพทิดีน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ ไม่ได้ควบคุมปัจจัยเรื่อง level of anesthesia ซึ่งเป็นปัจจัยกวนอย่างหนึ่งที่มีผลต่อการสูญเสียความร้อนจากร่างกายผู้ป่วย ดังจะเห็นได้ว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีระดับการชาที่ระดับ T10 หรือต่ำกว่า อาจเป็นผลให้อุบัติการณ์น้อยกว่าในกลุ่มที่มี level of anesthesia ในระดับที่สูงกว่า T10 ได้นอกจากนี้ปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดอาการหนาวสั่นคือ Hypotension ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้เข้าไปควบคุมปัจจัยดังกล่าว

สรุป

การให้ยาเคตามีนขนาดต่ำและยาเพทิดีนในการป้องกันภาวะอาการหนาวสั่นที่เกิดขึ้นตามหลังการรับความรู้สึกทางช่องไขสันหลัง มีประสิทธิผลและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Table 2. Comparison of primary outcome between low dose ketamine and pethidine.

Outcomes	Low dose ketamine (n = 33)	Pethidine (n = 33)	Absolute difference ^a (95% CI)	Effect estimate ^b (95% CI)	p-value
Incidence of postoperative shivering					
0 minute	3 (1/2/0/0) (9.1)	6 (1/4/0/1) (18.2)	-9.09 (-25.50 - 7.32)	0.45 (0.10 - 1.98)	0.290
10 minutes	2 (1/1/0/0) (6.1)	6 (3/1/1/1) (18.2)	-12.12 (-27.56 - 3.35)	0.29 (0.05 - 1.56)	0.149
20 minutes	2 (2/0/0/0) (6.1)	4 (3/1/0/0) (12.1)	-6.06 (-19.85 - 7.73)	0.47 (0.08 - 2.75)	0.400
30 minutes	1 (0/1/0/0) (3.0)	1 (1/0/0/0) (3.0)	0.00 (-8.27 - 8.27)	1.00 (0.06 - 16.69)	1.000

Data are presented as number (%).

^a Absolute difference is the difference in proportions.

^b Effect estimate is odds ratio (2-sided 95%CI) from a logistic model.

Table 3. Comparison of secondary outcomes between low dose ketamine and pethidine.

Outcomes	Low dose ketamine (n = 33)	Pethidine (n = 33)	Mean difference (95%CI)		p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD			
Pre-treatment					
SBP (mmHg)	133.91 ± 19.33	134.58 ± 18.38	-0.67	(-9.94, 8.61)	0.886
DBP (mmHg)	80.45 ± 12.56	82.55 ± 10.79	-2.09	(-7.85, 3.67)	0.471
MAP (mmHg)	98.27 ± 13.42	99.89 ± 12.20	-1.62	(-7.92, 4.69)	0.610
HR (bpm)	84.27 ± 15.78	87.12 ± 14.51	-2.85	(-10.3, 4.61)	0.448
BT (°C)	36.58 ± 0.24	36.50 ± 0.22	0.08	(-0.04, 0.19)	0.184
Post-treatment					
SBP (mmHg)	119.76 ± 18.29	126.18 ± 18.39	-6.42	(-15.44, 2.6)	0.160
DBP (mmHg)	69.30 ± 12.78	70.94 ± 10.78	-1.64	(-7.45, 4.18)	0.576
MAP (mmHg)	86.12 ± 12.98	89.35 ± 12.33	-3.23	(-9.46, 2.99)	0.304
HR (bpm)	73.97 ± 15.23	74.79 ± 14.91	-0.82	(-8.23, 6.59)	0.826
BT (°C)	36.68 ± 0.26	36.64 ± 0.22	0.04	(-0.08, 0.16)	0.512
% Change					
SBP	-9.61 ± 13.90	-5.55 ± 12.68	-4.05	(-10.60, 2.49)	0.221
DBP	-12.93 ± 15.17	-13.24 ± 14.10	0.30	(-6.90, 7.51)	0.933
MAP	-11.67 ± 12.23	-9.88 ± 12.78	-1.78	(-7.94, 4.37)	0.564
HR	-11.02 ± 16.64	-13.70 ± 13.00	2.68	(-4.67, 10.02)	0.469
BT	0.27 ± 0.54	0.37 ± 0.43	-0.10	(-0.34, 0.14)	0.409

^ap-value corresponds to independent samples t-test.

Table 4 Adverse events

Adverse events	Low dose ketamine (n = 33)	Pethidine (n = 33)	p-value
Adverse events	4 (12.1)	2 (6.1)	0.672 ^f
Hypotension	2 (6.1)	0 (0.0)	0.492 ^f
Nausea	2 (6.1)	1 (3.0)	1.000 ^f
Hallucination	0 (0.0)	1 (3.0)	1.000 ^f

Data are presented as number (%).

p-value corresponds to ^cChi-square test or ^fFisher's exact test.



เอกสารอ้างอิง

1. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018;25(1):73-81.
2. Eberhart LHJ, Döderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, et al. Independent Risk Factors for Postoperative Shivering. Anesthesia & Analgesia. 2005;101(6):1849-57.
3. Ariyanuchitkul T. Associated Factors of Perioperative Shivering in Patients Undergoing Orthopedic Surgery under Spinal Anesthesia. Thai Journal of Anesthesiology. 2020;46(4):234-9.
4. Kose EA, Dal D, Akinci SB, Saricaoglu F, Aypar U. The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. Anesthesia & Analgesia. 2008;106(1):120-2.
5. Matsota PK, Koliantzaki IK, Kostopanagiotou GG. Pharmacological Approach for the Prevention of Postoperative Shivering: A Systematic Review of Prospective Randomized Controlled Trials. Asian J Anesthesiol. 2019;57(3):66-84.
6. Corredor FA. Comparison of the effectiveness of dexmedetomidine, meperidine and ketamine in the prevention of postoperative shivering. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition). 2016;63(9):505-12.
7. Petskul S, Kitsiripant C, Rujirojindakul P, Chantarokorn A, Jullabunyasit A, Thinchana S. Prophylactic low-dose ketamine to prevent post anesthetic shivering in orthopedic surgery: a randomized-controlled study. J Med Assoc Thai. 2016;99(4):400-5.
8. Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. Reg Anesth Pain Med. 2008;33(3):241-52.
9. Crossley AW, Mahajan RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. Anaesthesia. 1994;49(3):205-7.
10. Chow S-C, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. Sample size calculations in clinical research: chapman and hall/CRC; 2017.
11. Zhang Y, Wong KC. Anesthesia and postoperative shivering: its etiology, treatment and prevention. Acta Anaesthesiol Sin. 1999;37(3):115-20.
12. Luggya TS, Kabuye RN, Mijumbi C, Tindimwebwa JB, Kintu A. Prevalence, associated factors and treatment of post spinal shivering in a Sub-Saharan tertiary hospital: a prospective observational study. BMC Anesthesiol. 2016;16(1):100.