



23rd ASEAN Congress of Anesthesiologists 2023
In conjunction with 98th Annual Scientific Meeting
of the Royal College of Anesthesiologists of Thailand



Indochina Healthcare Ltd. (IHL) and AGUETTANT

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Optimum Vasopressor Choice for Hypotension during Spinal Anesthesia for Caesarean section



1 September 2023



at Royal Orchid Sheraton Hotel, Bangkok



Moderator

Assoc. Prof. Ketchada Uerpairojkit, M.D.

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University

Optimum Vasopressor Choice for Hypotension during Spinal Anesthesia for Caesarean section

Honorary Professor Warwick Ngan Kee, M.D.

เนื้อหาของการบรรยายในวันนี้ จะประกอบด้วยภูมิหลังของภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง



Speaker

Honorary Professor Warwick Ngan Kee, M.D.

Department of Anesthesia and Intensive Care,
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

(spinal-induced hypotension), กลไกของภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง, ยากระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (vasopressors) ที่มีให้เลือกใช้กันอยู่, วิธีใช้ยา vasopressor ให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด และการพัฒนาในอนาคตสำหรับการป้องกันและรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

ภูมิหลังของภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกโดยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

เกี่ยวกับภูมิหลังของภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง หรือ spinal-induced hypotension (SIH) ผู้บรรยายเชื่อว่าเราทั้งหลายทราบกันเป็นอย่างดีว่า SIH เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยมากในสตรีที่ได้รับการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์จริง ๆ ของ SIH ค่อนข้างมีความหลากหลาย ขึ้นอยู่กับนิยามของ hypotension ที่ใช้กันในแต่ละครั้ง แต่กระนั้นก็ดี สำหรับ SIH จาก single-shot of spinal anesthesia ที่นิยมใช้กันค่อนข้างแพร่หลาย พบว่า สามารถลด systolic arterial pressure (SAP) ลงได้ถึง 80% ของ baseline value ที่วัดได้ก่อนฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลัง นอกจากนี้ SIH ยังมีลักษณะสำคัญประการหนึ่งก็คือ เป็น dose-dependent กล่าวคือ การใช้ dose ของ local anesthetic ที่ยิ่งสูง ก็ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด SIH

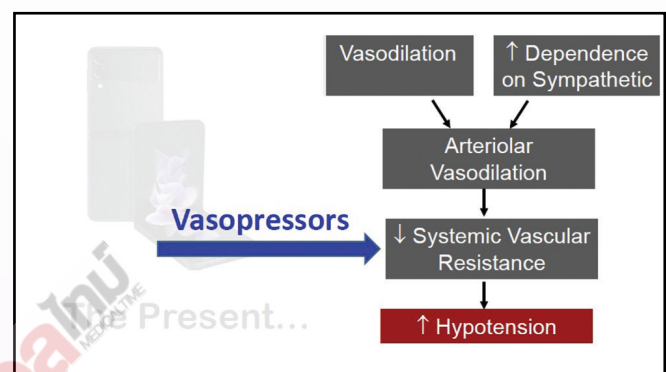
Spinal-induced hypotension เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญ เนื่องจากสามารถก่อให้เกิดผลที่ไม่พึงประสงค์หลายอย่างกับทั้งมารดาและทารกในครรภ์ โดย SIH ทำให้มารดามีภาวะคลื่นไส้/อาเจียน และมึนงงเวียนศีรษะ ขณะที่ severe hypotension อาจทำให้เกิดภาวะอวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงได้ นอกจากนี้ severe hypotension ยังอาจทำให้มี uteroplacental blood flow ลดลง ซึ่งจะส่งผลให้ทารกในครรภ์มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia), หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (bradycardia) และภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) ได้

กลไกของ spinal-induced hypotension ในระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

ขณะที่เรื่องกลไกของ SIH ในระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องทำความเข้าใจก่อนที่จะพิจารณาเลือกใช้ vasopressor ตัวใดสำหรับป้องกัน SIH โดยในอดีตส่วนใหญ่ให้ความสำคัญกับเรื่อง interaction ระหว่าง aortocaval compression และ venous return ว่าเป็น underlying mechanism ของการเกิด SIH จึงนำมาสู่การพัฒนา non-pharmacological methods หรือ mechanical methods เพื่อใช้ maintain cardiac filling และเพื่อป้องกันการเกิด SIH โดย mechanical techniques ที่นิยมใช้กัน ได้แก่ lateral uterine displacement, leg compression และ intravenous (IV) fluid preload อย่างไรก็ตาม ปัญหาก็คือ mechanical techniques เหล่านี้ ไม่ได้มีประสิทธิภาพมากนัก

ในการป้องกัน SIH ในระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

แต่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ให้ความสำคัญเกี่ยวกับ interaction ระหว่าง arteriolar vasodilation จาก spinal anesthesia และ sympathetic tone ที่เพิ่มขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ ว่าทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นอย่างมากของ arteriolar vasodilation และการลดลงของ systemic vascular resistance ซึ่งเป็น underlying mechanism ของ SIH จึงเป็นที่มาของบทบาทที่โดดเด่นของยาในกลุ่ม vasopressors ในการป้องกันและรักษา SIH ระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง เนื่องจากยาในกลุ่ม vasopressors มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม vasoconstriction ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ systemic vascular resistance (SVR)



ตัวเลือกของยาในกลุ่ม vasopressors : ควรจะเลือกใช้ vasopressor ตัวใดระหว่าง Ephedrine และ Phenylephrine

ถึงแม้จากอดีตมาจนถึงปัจจุบันจะมียาอยู่เป็นจำนวนมากที่มีการรายงานข้อมูลออกมาและมีการส่งจ่ายยาเหล่านี้ในการรักษาและป้องกัน hypotension อยู่ทั่วโลก อย่างไรก็ตาม หากย้อนกลับไปทบทวนประวัติศาสตร์ของยาในกลุ่ม vasopressors ในช่วงปีคริสต์ทศวรรษ 1960s-1970s จะพบว่า มีผลของการศึกษาที่สำคัญ ๆ ที่สนับสนุนการใช้ ephedrine ใน obstetric patients โดยเฉพาะการศึกษาของ Ralston DH และคณะ ที่ทำในสัตว์ทดลอง คือ แกะตั้งครรภ์และรายงานไว้ใน Anesthesiology ปี 1974 ซึ่งพบว่า alpha-agonists อย่างเช่น metaraminol และ mephentermine มีอันตรายต่อลูกแกะในครรภ์ และ ephedrine มี minimal effects ต่อ uterine blood flow ดังนั้น ด้วยผลของการศึกษานี้ จึงดูเหมือนว่าจะกลายเป็นตำราที่กำหนดให้ต้องใช้ ephedrine ใน obstetric patients ระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

อย่างไรก็ตาม หลักฐานจากการศึกษาแบบ quantitative, systematic review of randomized controlled trials ที่ทำขึ้นโดยผู้บรรยายและเพื่อนร่วมกันที่ Chinese University of Hong Kong และรายงานไว้ใน Anesthesia and Analgesia

ปี 2002 ไม่ได้สนับสนุนทัศนคติดั้งเดิมที่ว่า ephedrine มีประสิทธิภาพดีกว่า phenylephrine สำหรับป้องกันและรักษา hypotension ในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ขณะที่ผลของอีกการศึกษาหนึ่งของผู้บรรยายและคณะที่รายงานไว้ใน *Anesthesiology* ปี 2009 พบว่า การใช้ ephedrine มีปริมาณยาที่มากกว่าจากกระแสเลือดของมารดาผ่านเข้าไปในรกและไปกระตุ้น fetal metabolism ทำให้เกิด depression of fetal acid-base base ขณะที่การใช้ phenylephrine มีปริมาณยาน้อยกว่าจากกระแสเลือดของมารดาผ่านเข้าไปในรกและไปกระตุ้น fetal metabolism

ดังนั้น องค์ความรู้เกี่ยวกับยาในกลุ่ม vasopressors จึงเปลี่ยนแปลงไปอย่างมากทั่วโลก จากเดิมที่แนะนำให้ใช้ ephedrine ไปสู่การใช้ phenylephrine ใน obstetric patients ขณะเดียวกัน หากพิจารณาในแง่สัณฐานวิทยาของ vasopressor ตัวต่าง ๆ ก็อาจจะช่วยให้เรามีความกระจ่างมากขึ้นเกี่ยวกับคำแนะนำในปัจจุบันที่แนะนำให้ใช้ phenylephrine มากกว่าการใช้ ephedrine ใน obstetric patients โดย ephedrine ออกฤทธิ์เป็น agonist ต่อ beta-adrenergic receptors เป็นหลัก ดังนั้น จึงมีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างจำกัดในการลด systemic vascular resistance ขณะเดียวกัน ephedrine ยังมีคุณสมบัติเป็น sympathomimetic amine ทำให้มี slow onset และ long duration of action ซึ่งเท่ากับว่า การ titrate ยา ephedrine จึงทำได้ค่อนข้างยาก นอกจากนี้ ephedrine ยังมีผลในการกด fetal acid-base status อีกด้วย

ในทางตรงกันข้าม phenylephrine จัดเป็น potent alpha agonist จึงมีประสิทธิภาพสูงในการจัดการกับ hypotension ใน obstetric patients ขณะเดียวกัน phenylephrine ยังมี fast onset และ short duration of action ดังนั้น การ titrate ยา phenylephrine จึงทำได้ง่าย นอกจากนี้ ที่สำคัญก็คือว่า แม้จะมีการใช้ phenylephrine ด้วย dose สูง ๆ แต่ก็ไม่ได้มีผลในการกด fetal acid-base status

ปัจจุบัน phenylephrine ได้รับการแนะนำอย่างค่อนข้างกว้างขวางไปทั่วโลกทั้งใน guidelines ระดับสากลและในระดับภูมิภาค โดยเฉพาะใน International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia ที่นิยมอ้างอิงกัน ซึ่งได้รับการตีพิมพ์ใน *Anesthesia* ปี 2018 โดยหนึ่งในคำแนะนำที่สำคัญก็คือ α -agonist drugs เป็นยากลุ่มที่มีความเหมาะสมมากที่สุดสำหรับการรักษาหรือป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และ phenylephrine ยังได้รับคำแนะนำสำหรับข้อบ่งใช้ดังกล่าวอยู่ในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนอยู่ค่อนข้างมาก

ขณะที่ใน Consensus on the Southeast Asian management of hypotension using vasopressors and adjunct modalities during cesarean section under spinal anaesthesia ซึ่งได้รับการตีพิมพ์ใน *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care* ปี 2022 ก็มีคำแนะนำอย่างหนักแน่นว่า ควรใช้ phenylephrine เป็น first-line of vasopressor treatment เพื่อ maintain the desired systolic blood pressure (SBP) ใน obstetric patients ที่ไม่ได้มีปัญหาหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (bradycardia)

แน่นอนว่าคำแนะนำที่เปลี่ยนแปลงไปเกี่ยวกับการใช้ vasopressors จาก ephedrine ไปเป็น phenylephrine มีผลให้เวชปฏิบัติทั่วโลกในการใช้ vasopressors เปลี่ยนแปลงไปด้วย โดยผลของ survey of practice ด้วยการสอบถาม consultant obstetric anaesthetists ในสหราชอาณาจักร ซึ่งดำเนินการโดย Burns MS และคณะ ที่รายงานไว้ใน *Anaesthesia* ปี 2001 พบว่า 95% ของ consultant obstetric anaesthetists ที่ตอบแบบสอบถาม รายงานว่าสั่งจ่าย ephedrine เป็น first-line vasopressor สำหรับป้องกันและรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ขณะที่ มี consultant obstetric anaesthetists แค่เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (0.4%) ที่สั่งจ่าย phenylephrine เป็น first-line vasopressor

อย่างไรก็ตาม ผลของ survey of practice (A survey in the West Midlands of the United Kingdom of current practice in managing hypotension in lower segment caesarean section under spinal anaesthesia) ซึ่งดำเนินการโดย Jarvis MS และคณะ ที่รายงานไว้ใน *International Journal of Obstetric Anesthesia* (สิงหาคม ปี 2023)

Which vasopressor?

Ephedrine vs Phenylephrine

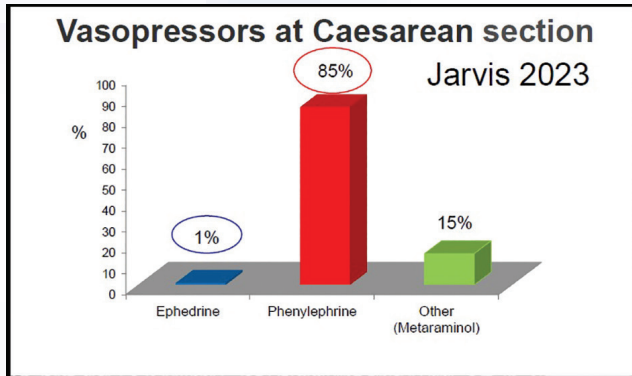
Ephedrine:

- Mainly beta
- Limited effectiveness
- Slow onset, long duration
- Difficult to titrate
- Depresses fetal pH

Phenylephrine:

- Alpha agonist
- Highly effective
- Fast onset, short duration
- Easy to titrate
- Does not depress fetal pH

พบว่า 85% ของ consultant obstetric anaesthetists ที่ตอบแบบสอบถาม รายงานว่าสั่งจ่าย phenylephrine เป็น first-line vasopressor ขณะที่แค่ 1% ของ consultant obstetric anaesthetists ที่ตอบแบบสอบถาม รายงานว่าสั่งจ่าย ephedrine เป็น first-line vasopressor



วิธีใช้ยา vasopressor ให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด

สำหรับวิธีการใช้ phenylephrine ให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด ผู้บรรยายคิดว่าควรพิจารณาใน 3 เรื่องด้วยกัน คือ preparation ของยา, timing of administration และ method of administration โดยในแง่ preparation เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องรู้ว่า preparations of phenylephrine ส่วนใหญ่ที่ทำการตลาดอยู่ในปัจจุบัน มีความเข้มข้นของยาสูง เช่น phenylephrine HCl 10 mg/1 mL ดังนั้น เวลาใช้จึงจำเป็นต้อง dilute อย่างระมัดระวัง นอกจากนี้ ในการ dilute phenylephrine ยังมีข้อกังวลอยู่บางประการ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของ sterility/contamination, error, time หรือเรื่องของ accuracy เมื่อ dilute phenylephrine ด้วยการเติมเข้ากับ infusion solution bag โดยใน Consensus on the Southeast Asian management of hypotension using vasopressors during cesarean section under spinal anesthesia มีคำแนะนำว่า ควรบริหารยา phenylephrine ด้วยการให้ prefilled syringes เนื่องจากสามารถป้องกัน medication errors, creates less waste, improves patient safety และ allows long-term cost savings

ในแง่ของ timing of administration ผู้บรรยายคิดว่าควรต้องใช้ proactive approach มากกว่า reactive approach เนื่องจากการป้องกันย่อมดีกว่าการรักษาแน่นอน โดย most effective management of SIH during cesarean delivery ผู้บรรยายคิดว่าควร start phenylephrine administration ในทันทีหลังจาก intrathecal injection ขณะเดียวกันมีข้อมูลว่า การใช้ prophylactic phenylephrine infusion และ phenylephrine bolus มีประสิทธิภาพดีพอ ๆ กันในการ

ป้องกัน hypotension สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และถึงแม้การบริหารยา phenylephrine ด้วยการให้แบบ intermittent bolus จะเป็นวิธีที่ง่ายมาก แต่สำหรับผู้บรรยายมีประสบการณ์ว่า การบริหารยา phenylephrine ด้วยการให้แบบ infusion มีความสะดวกกว่า

สำหรับเรื่อง dose ที่เหมาะสมของ phenylephrine ในการป้องกันและรักษา hypotension สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง มีคำแนะนำที่แตกต่างกันในเรื่องนี้ เช่น มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ bolus ED95 195 µg, bolus ED90 100 µg หรือ ideal bolus 1.5 µg/kg ซึ่งเป็นผลมาจากการใช้ hypotension definition, timing of administration, different methodology หรือ anesthetic methods ที่แตกต่างกันนั่นเอง สำหรับเทคนิคการบริหารยา phenylephrine ผู้บรรยายแนะนำว่า ควรบริหารยาด้วย bolus dose of phenylephrine 50-100 µg และเริ่มให้ในทันทีหลังจาก intrathecal injection ส่วนการบริหารยา phenylephrine ด้วย infusion technique ผู้บรรยายแนะนำว่า ควรใช้ syringe pump และเริ่มให้ ~50 g/min ทันทีหลังจาก induction

โดยสรุป เนื้อหาของการบรรยายในวันนี้ มีประเด็นสำคัญ ๆ ดังต่อไปนี้

- * ภาวะความดันโลหิตต่ำจากการระงับความรู้สึกด้วยการฉีดยาชาเข้าช่องน้ำไขสันหลังระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการใช้ single-shot spinal anesthesia
- * ส่วนใหญ่เชื่อว่ากลไกของ hypotension เป็นเรื่องของ arteriolar vasodilation มากกว่าที่จะเป็นเรื่องของ venous return
- * มีการใช้ที่ค่อนข้างจำกัดสำหรับ non-pharmacological methods เนื่องจาก mechanical techniques ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพมากนักสำหรับการป้องกัน hypotension หลังจากได้รับ spinal anesthesia ระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง
- * Vasopressors เป็น mainstay สำหรับการรักษา hypotension หลังจากได้รับ spinal anesthesia ระหว่างการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง
- * Alpha agonists เป็น preferred vasopressor และ phenylephrine เป็น drug of choice เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง ง่ายในการ titrate และมี minimal side effects ต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์
- * Dilute phenylephrine อย่างระมัดระวังและแนะนำให้ใช้ prefilled syringes ในการบริหารยา phenylephrine
- * แนะนำให้ start phenylephrine administration ทันทีหลังจาก intrathecal injection