

การศึกษาผลของการให้ยา Labetalol ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับ Fentanyl ขนาดต่ำในการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจระหว่างการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย

Comparison of Low-Dose Labetalol and Low-Dose Fentanyl for Attenuation of Hemodynamic Responses to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation

ศรีสุดา ไล้ทองคำ, พ.บ., เสาวนีย์ ชนะपाल, พย.ม.

Srisuda Laithongkom, M.D., Saowanee Chanapan, M.N.S.

Abstract

Objective: We aim to compare the efficacy of low-dose Labetalol and low-dose fentanyl administration for attenuation of hemodynamic response to laryngoscopy and intubation in patients who underwent general anesthesia.

Methods: A total of 60 patients, aged 18 to 65 years and ASA physical status I-II, who underwent elective surgery under general anesthesia with endotracheal tube were enrolled in this randomized, double-blind controlled study. The patients were randomly divided into two groups. Group F received intravenous 1.5 mcg/kg fentanyl, and Group L received intravenous 0.15 mg/kg labetalol before induction of anesthesia for 3 and 5 minutes, respectively. Hemodynamic parameters were observed at baseline, post-induction, and after intubation at 1, 3, 5, 8, and 10 minutes.

วันที่รับ (received) 10 เมษายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 27 กรกฎาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 3 สิงหาคม 2566

Published online ahead of print 1 กันยายน 2566

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Department of Anesthesiology, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author : ศรีสุดา ไล้ทองคำ

กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: Sri656456@gmail.com

doi:

Results: Mean arterial pressure at 1 minute after intubation was statistically significant lower in the fentanyl group compared to the labetalol group. (Mean arterial pressure group F = 109.1 ± 18.6 mmHg, group L = 119.9 ± 16.6 mmHg, $p=0.02$). There was no significant difference in heart rate between the two groups.

Conclusion: The dose of 1.5 mcg/kg Fentanyl is more effective for attenuating pressure response to laryngoscopy and intubation than 0.15 mg/kg labetalol.

Keywords: Labetalol, fentanyl, general anesthesia with endotracheal tube

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยา Labetalol และ Fentanyl ในขนาดต่ำต่อการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ ระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (Randomized double-blind controlled trial) ในผู้ป่วยจำนวน 60 คน ที่เข้ารับการผ่าตัดชนิด Elective อายุ 18-65 ปี ASA Physical status class I-II และได้รับการระงับความรู้สึกทั่วร่างกายและใส่ท่อช่วยหายใจในโรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่ม กลุ่ม F ได้รับยา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่ม L ได้รับยา Labetalol 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ที่เวลา 3 และ 5 นาที ก่อนให้การนำสลบตามลำดับ และบันทึกค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นหัวใจ ที่เวลาก่อนและหลังการให้ยานำสลบ และหลังใส่ท่อช่วยหายใจที่เวลา 1, 3, 5, 8, 10 นาที

ผลการศึกษา: ยา Fentanyl ลดความดันโลหิตได้ดีกว่ายา Labetalol หลังใส่ท่อช่วยหายใจเป็นเวลา 1 นาที (ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต กลุ่ม F = 109.1±18.6 mmHg, กลุ่ม L = 119.9±16.6 mmHg, p -value=0.02) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การให้ยา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ลดความดันโลหิตหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจเป็นเวลา 1 นาที

คำสำคัญ: Labetalol, Fentanyl, ระวังความรู้สึกร่างกาย และใส่ท่อช่วยหายใจ

บทนำ

ในการระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย การใส่ท่อช่วยหายใจ จะกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติและฮอโมนต่อมไร้ท่อ (Sympathoadrenal reflex) ทำให้ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทันที การเปลี่ยนแปลงนี้สามารถเพิ่มขึ้นสูงที่สุดที่ 1 นาที หลังใส่ท่อช่วยหายใจ และสามารถคงอยู่ได้นานถึง 5-10 นาที หลังใส่ท่อช่วยหายใจ¹⁻³ซึ่งในผู้ป่วยที่สุขภาพแข็งแรงมักไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคเส้นเลือดหัวใจตีบและตัน (Coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease) หรือโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด โรคหลอดเลือดสมองโป่งพอง (Cerebral aneurysm) โรคเส้นเลือดใหญ่ในทรวงอกหรือช่องท้องโป่งพอง หรือฉีกขาด (Aortic aneurysm and aortic dissection) อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันโลหิตสูงและอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทันทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจได้ เช่น เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรง ภาวะเลือดออกในสมอง หรือโรคเส้นเลือดใหญ่ที่โป่งพองเดิมปริแตกหรือฉีกขาดมากขึ้นก่อนผ่าตัดได้⁴ ซึ่งเพิ่มอัตราการตายและอัตราการพิการในระหว่างผ่าตัดได้ จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบการศึกษาการใช้ยาต่างๆเพื่อลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจ เช่น ยา Lidocaine, Fentanyl, Labetalol, Esmolol, Dexmedetomidine⁵⁻¹⁴ โดยศึกษาเปรียบเทียบในขนาดต่างๆกัน พบว่ามีผลลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจได้ดี แต่พบว่าขนาดที่สูงบางครั้งทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) และหัวใจเต้นช้า (Bradycardia) นานเกินในระหว่างผ่าตัดได้ซึ่งมีผลเสียเช่นกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเส้นเลือดหัวใจตีบและตัน (Coronary artery disease) และโรคหลอดเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) อาจเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและภาวะสมองขาดเลือดได้

เช่นกัน พบการศึกษาการใช้ยา Labetalol ในขนาดต่ำ 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเปรียบเทียบกับยา Fentanyl ในขนาดต่ำ 2 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในการผ่าตัดหลอดเลือด (Vascular surgery) พบว่ายา Labetalol สามารถลดความดันโลหิตหลังการใส่ท่อช่วยหายใจนาทีที่ 1 และ 3 ได้ดีกว่ายา Fentanyl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การลดอัตราการเต้นของหัวใจทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน⁵ จึงมีการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเพื่อศึกษาการใช้ ยาสองกลุ่มนี้ในขนาดต่ำ ที่สามารถลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจ พบการศึกษาการใช้ยา Labetalol ในขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเปรียบเทียบกับ Labetalol 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง พบว่าสามารถลดความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจได้โดยไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ แต่พบภาวะหัวใจเต้นช้าได้มากกว่าในกลุ่มยา Labetalol 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม⁶ นอกจากนี้ยังพบการศึกษาการใช้ยา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเปรียบเทียบกับยา Remifentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เพื่อลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจ ในการผ่าตัดช่องท้อง โดยเปรียบเทียบผลของยาในเรื่องภาวะหัวใจเต้นช้า (Reflex bradycardia) ในระหว่างผ่าตัด พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างทางสถิติ⁷ แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาใช้ยา Labetalol 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เปรียบเทียบกับยา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจ จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้โดยต้องการเปรียบเทียบผลของยา Labetalol และยา Fentanyl ในขนาดที่ต่ำที่สุดเพื่อลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจและหวังผลลดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา เช่น ภาวะหัวใจเต้นช้า, ความดันโลหิตต่ำ และผลของการศึกษารังนี้ จะนำไปใช้เป็นแนวทางพัฒนา การระงับความรู้สึกในผู้ป่วยที่มีโรคซับซ้อนที่เข้ารับการผ่าตัดในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เช่น โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในทรวงอกหรือช่องท้องโป่งพองหรือฉีกขาดที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดสมองร่วมด้วย

ยา Fentanyl เป็นยาแก้ปวดที่นิยมใช้ระงับปวดในระหว่างผ่าตัด เป็นยาในกลุ่ม Potent Synthetic Opioid Agonist โดยเริ่มออกฤทธิ์ที่ระยะเวลา 3-5 นาทีและระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ 30-60 นาที สามารถกั้นการนำกระแสประสาทที่เกิดจากการกระตุ้นบริเวณกล่องเสียงจากการใส่ท่อช่วยหายใจได้ สามารถลดได้ทั้งความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ โดยมีข้อดีคือมีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวดในระหว่างผ่าตัด¹⁵

ยา Labetalol เป็นยาลดความดันโลหิต กลุ่ม Selective

alpha1 and nonselective beta1 and beta2 adrenergic antagonist ซึ่งสามารถลดได้ทั้งความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ โดยปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (Cardiac output) ของร่างกายไม่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่หัวใจบีบออกแต่ละครั้ง (Stroke volume) ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์สูงสุดที่ 5-15 นาที^{16,17}

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาแบบ Randomized double-blind controlled trial ในผู้ป่วยที่มารับผ่าตัดโดยใช้วิธีระงับความรู้สึกทั่วร่างกายในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 จำนวน 60 คน เกณฑ์การคัดเลือกคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดชนิด Elective ใช้วิธีระงับความรู้สึกทั่วร่างกายและใส่ท่อช่วยหายใจ อายุระหว่าง 18-65 ปี ASA Physical status class II และมีเกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่อัตราการเต้นของหัวใจก่อนระงับความรู้สึกน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที ค่าความดันค่าบน (Systolic blood pressure) น้อยกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ โรค ความดันโลหิตสูง หอบหืด ฤๅงลมโป่งพอง หลอดเลือดหัวใจตีบ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง แพ้ยาหรือใช้ยากลุ่ม Beta Adrenergic Blocker คาดการณ์ใส่ท่อช่วยหายใจยาก (Predicted difficult intubation) โดยการศึกษาผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่โครงการ 18/65 โดยผู้ป่วยทุกคนได้ลงนามก่อนเข้าร่วมวิจัยด้วยความสมัครใจ แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มละ 30 คน ใช้การสุ่มตัวอย่างด้วยคอมพิวเตอร์โดยจะได้หมายเลขประจำตัว (Study ID) ซึ่งจะจับคู่กับกลุ่มการศึกษา โดยผู้ป่วยและวิสัญญีแพทย์ที่ให้การระงับความรู้สึกจะไม่ทราบว่าคุณผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจเยี่ยมประเมินก่อนระงับความรู้สึกทุกราย ก่อนระงับความรู้สึกผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการบันทึก เพศ อายุ น้ำหนัก ASA Physical Status และมีการวัดและติดตามสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่องตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยทางวิสัญญี หลังจากนั้นผู้ที่สุ่มกลุ่มตัวอย่างซึ่งไม่ใช่ผู้วิจัยจะแจ้งแก่ผู้วิจัยว่าคุณผู้ป่วยอยู่กลุ่มใดและผู้วิจัยจะเป็นผู้เตรียมยาและฉีดยาเอง โดยผู้ป่วยกลุ่ม F จะได้รับยา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมโดยเจือจางกับน้ำเกลือให้เป็น 10 มิลลิลิตร ทางหลอดเลือดดำ 3 นาที ก่อนการนำสลบและกลุ่ม L จะได้รับยา Labetalol 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเจือจางกับน้ำเกลือเป็น 10 มิลลิลิตรทางหลอดเลือดดำ 5 นาที ก่อนการนำสลบ หลังจากนั้นวิสัญญีแพทย์ผู้ให้ การระงับความรู้สึกซึ่งไม่ใช่ผู้วิจัยและไม่ทราบว่าคุณผู้ป่วยอยู่กลุ่มใดจะเริ่มการนำสลบ โดยทั้งสองกลุ่มนำสลบด้วยยาชนิดเดียวกัน โดย Preoxygenation ด้วย Oxygen 100% นาน 3-5 นาที ก่อนนำสลบ นำสลบด้วยยา

Propofol 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อสำหรับใส่ท่อช่วยหายใจด้วย Succinylcholine 2 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ใส่ท่อช่วยหายใจด้วย Direct Laryngoscope Macintosh blade ใส่ท่อช่วยหายใจภายใน 20 วินาที ถ้าใช้เวลาในการใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่า 20 วินาทีหรือใส่มากกว่า 1 ครั้ง ให้คัดออกจากโครงการ หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อเป็น Cisatracurium คงการสลบด้วยยาผสมชนิดไอระเหย Sevoflurane 1% นานเป็นเวลา 10 นาที โดยเป็นระยะเวลาที่ยังไม่มีการลงมีดผ่าตัด หลังจาก 10 นาทีปรับยา Sevoflurane ตาม Stimuli ที่กระตุ้น และใช้ Nitrous oxide ใน Oxygen 50% และ กลุ่ม L ให้ยาแก้ปวดระหว่างผ่าตัดเป็น Fentanyl 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 3 นาทีก่อนลงมีดผ่าตัด โดยให้ภายหลังการบันทึกค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจหลังใส่ท่อช่วยหายใจ 10 นาที บันทึกค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนระงับความรู้สึก (Baseline) หลังการให้นานาสลบ (Post-induction) หลังใส่ท่อช่วยหายใจที่ 1, 3, 5, 8, 10 นาที ถ้าพบผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำ คือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90/60 มิลลิเมตรปรอทจะได้รับยา Ephedrine 3-6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และถ้ามีภาวะของหัวใจเต้นช้า คือ อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที จะได้รับยา Atropine 0.6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำและบันทึกผลแทรกซ้อนทั้งภาวะหัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำไว้ด้วย หลังเสร็จสิ้นการผ่าตัดจะถอนฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อด้วยยา Neostigmine 0.05 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และ Atropine 0.02 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

ขนาดตัวอย่างคำนวณโดยใช้ตัวแปรคือ ความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างสองกลุ่มไม่เกิน 10 หน่วย⁸ และ Standard Deviation คือ 15 หน่วยและ Non-inferiority Limits คือ 10 หน่วยของความแตกต่างของอัตราการเต้น ของหัวใจระหว่างยาสองกลุ่ม คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยวิธี Non-inferior trial กำหนดการทดสอบเป็น Two-sides ด้วยความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง (Significance) ที่ 5% และ Power 80% ได้จำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 26 คน เพื่อการเก็บข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์อีก 10% จึงเก็บข้อมูลทั้งสิ้นกลุ่มละ 30 คน สำหรับภาวะแทรกซ้อนเก็บและรายงานเป็นจำนวนรายของแต่ละกลุ่ม

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยผลการศึกษาที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) นำเสนอในรูป ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม โดยกรณีข้อมูลมีการกระจายแบบปกติใช้สถิติ t-test และกรณีข้อมูลมีการกระจายแบบไม่ปกติใช้ Mann-Whitney U test และทำการวิเคราะห์แบบการวัดซ้ำ (Repeated measure) โดยใช้ Paired t-test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ (SPSS version 21) ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 60 คน เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดชนิด Elective ใช้วิธีระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย ขณะทำการศึกษา ไม่มีผู้ป่วยที่ออกจากการทดลอง ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะ

ข้อมูลทั่วไป คือ อายุ เพศ น้ำหนัก และ ASA physical status ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง ที่1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลพื้นฐาน	Fentanyl (n=30)	Labetalol (n=30)	p-value
Age (year), mean±SD	41.2±15.2	45.9±11.9	0.19
BW (kg), mean±SD	63.5±10.3	67.6±14.2	0.21
ASA physical status (n [%])			
- I	6 [20%]	7 [23.3%]	
- II	24 [80%]	23 [76.7%]	
Female (n [%])	13 [43.3%]	9 [30%]	

mean±SD, SD – standard deviation; n - numbers

ผลเปรียบเทียบความดันโลหิตค่าบน (Systolic blood pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ พบว่า ณ ค่าพื้นฐาน (Baseline) และเวลาที่ 1 นาที 3 นาที 5 นาที 8 นาที และ 10 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะหลังให้ยานาสลบ (Post-induction)

พบว่าความดันโลหิตค่าบน ระหว่างยาทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Labetalol มีความดันโลหิตค่าบน (119.1±14.5 มิลลิเมตรปรอท) สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับยา Fentanyl (108.1±15.8 มิลลิเมตรปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.01) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงผลเปรียบเทียบความดันโลหิตค่าบน (Systolic blood pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

Time of assessment	Fentanyl (n=30)	Labetalol (n=30)	p-value
	mean ± SD	mean ± SD	
Baseline	128.0±17.7	134.6±17.9	0.16
Post-induction	108.0±15.8	119.1±14.5	0.01**
1 min	145.4±30.2	156.0±20.7	0.12
3 min	128.4±26.1	131.0±20.5	0.67
5 min	118.4±27.5	118.1±28.9	0.97
8 min	111.9±29.4	110.9±29.6	0.94
10 min	107.3±25.5	105.9±22.5	0.86

mean±SD, SD – standard deviation; n – numbers; ** p-value < 0.05

ผลการเปรียบเทียบความดันโลหิตค่าล่าง (Diastolic blood pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม พบว่า ณ ค่าพื้นฐาน (Baseline) และช่วงเวลาต่าง ๆ ที่ 3 นาที 5 นาที 8 นาที และ 10 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะหลังให้ยานาสลบ (Post-induction) พบว่าความดันโลหิตค่าล่าง ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม มีความแตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Labetalol มีระดับความดันโลหิตค่าล่าง (80.9±10.3 มิลลิเมตรปรอท) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา

Fentanyl (71.9±10.0 มิลลิเมตรปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=<0.01)

ช่วงเวลาที่ 1 นาทีหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ พบว่าความดันโลหิตค่าล่าง ระหว่างทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Labetalol มีระดับความดันโลหิตค่าล่าง (104.5±16.7 มิลลิเมตรปรอท) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Fentanyl (94.3±16.6 มิลลิเมตรปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.02) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงผลเปรียบเทียบความดันโลหิตค่าล่าง (Diastolic blood pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

Time of assessment	Fentanyl (n=30)	Labetalol (n=30)	p-value
	mean ± SD	mean ± SD	
Baseline	81.2±11.1	82.6±12.5	0.64
Post-induction	71.9±10.0	80.9±10.3	<0.01**
1 min	94.3±16.6	104.5±16.7	0.02**
3 min	80.3±15.7	82.1±17.1	0.67
5 min	74.7±16.3	75.0±15.8	0.93
8 min	68.8±16.8	71.0±17.9	0.61
10 min	66.87±11.9	70.4±16.7	0.29

mean±SD, SD – standard deviation; n – numbers; ** p-value < 0.05

ผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (Mean arterial pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่มพบว่า ณ ค่าพื้นฐาน (Baseline) และช่วงเวลา 3 นาที 5 นาที 8 นาที และ 10 นาที หลังใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะหลังให้น้ำสลบ (Post-induction) พบว่า ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม มีความแตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Labetalol มีระดับค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (92.9±9.6 มิลลิเมตรปรอท) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Fentanyl (83.4±9.1

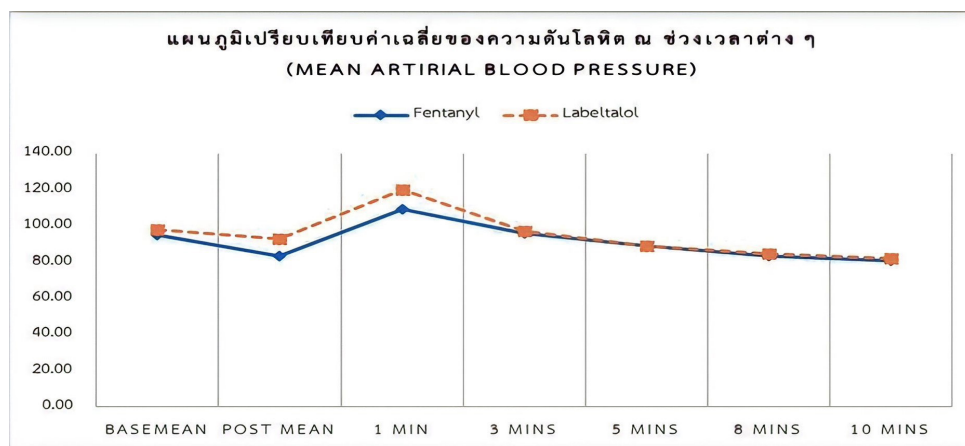
มิลลิเมตรปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.01)

ช่วงเวลาที่ 1 นาทีหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิต ระหว่างยาทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันโดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Labetalol มีระดับค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (119.9±16.6 มิลลิเมตรปรอท) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Fentanyl (109.1±18.1 มิลลิเมตรปรอท) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.02) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (Mean arterial pressure) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

Time of assessment	Fentanyl (n=30)	Labetalol (n=30)	p-value
	mean ± SD	mean ± SD	
Baseline	94.9±11.4	97.9±12.3	0.33
Post-induction	83.4±9.1	92.9±9.6	<0.01**
1 min	109.1±18.6	119.9±16.6	0.02**
3 min	95.7±17.5	97.2±17.3	0.75
5 min	89.0±18.9	88.9±21.0	0.99
8 min	83.5±21.6	84.6±21.6	0.85
10 min	80.7±16.7	82.1±17.1	0.76

mean±SD, SD – standard deviation; n – numbers; ** p-value < 0.05



ผลเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างยาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงผลเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

Time of assessment	Fentanyl (n=30)	Labetalol (n=30)	p-value
	mean ± SD	mean ± SD	
Baseline	81.5±14.5	87.6±17.9	0.16
Post-induction	80.8±11.5	82.5±13.2	0.60
1 min	90.3±15.2	91.6±12.6	0.71
3 min	83.0±17.0	88.1±12.2	0.19
5 min	79.2±16.1	80.5±11.5	0.71
8 min	76.3±15.2	76.2±12.3	0.99
10 min	73.7±16.4	72.0±10.7	0.60

mean±SD, SD – standard deviation; n – numbers

ด้านภาวะแทรกซ้อน พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) ในกลุ่มยา Fentanyl 2 รายเท่ากับกลุ่มยา Labetalol โดยกลุ่มยา Fentanyl รายที่ 1 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่ 5 นาทีหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ และรายที่ 2 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่ 10 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ ส่วนกลุ่มยา Labetalol รายที่ 1 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่ 5 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ และรายที่ 2 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่ 8 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ ทั้ง 4 รายได้รับยา Ephedrine ทางหลอดเลือดดำเพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว และพบอุบัติการณ์ภาวะหัวใจเต้นช้า (Bradycardia) 1 ราย ในกลุ่มยา Fentanyl โดยเกิดที่ 20 นาทีหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจซึ่งเกิดในระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยรายนี้ ได้รับยา Atropine ทางหลอดเลือดดำเพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว ผู้ป่วยทั้ง 5 ราย ตอบสนองต่อยาที่ให้เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าวและไม่เกิดภาวะดังกล่าวซ้ำอีกจนสิ้นสุดการผ่าตัด

วิจารณ์

การใส่ท่อช่วยหายใจกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจอย่างรวดเร็วเป็นระยะนาน 5-10 นาทีหลังใส่ท่อช่วยหายใจ ซึ่งอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง, โรคหลอดเลือดหัวใจตีบและตัน, โรคหลอดเลือดสมองโป่งพอง, โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในทรวงอกและช่องท้องโป่งพองหรือฉีกขาด รวมถึงอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงได้⁴ การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Fentanyl ในขนาดต่ำและยา Labetalol ในขนาดต่ำ ในการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกแบบดมยาสลบทั่วร่าง ยา Fentanyl เป็น ยาในกลุ่ม Potent synthetic opioid agonist ที่ออกฤทธิ์เร็ว (3-5 นาที) และระยะ

เวลาการออกฤทธิ์สั้น (30-60 นาที) ซึ่งนิยมใช้แก้ปวดในระหว่างผ่าตัด ซึ่งยานี้มีกลไกที่ลดทั้งความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ การใช้ยานี้ในขนาดสูงอาจเกิดผลข้างเคียงเช่นกัน คือภาวะหัวใจเต้นช้า, ภาวะความดันโลหิตต่ำ, ภาวะกล้ามเนื้อทรวงอกแข็งเกร็ง (Chest wall rigidity) ซึ่งทำให้การช่วยหายใจทำได้ยาก¹⁸ การศึกษานี้เลือกใช้ยา Fentanyl ในขนาดต่ำคือ 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เพื่อต้องการลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ซึ่งขนาดยาที่เลือกใช้ในการศึกษานี้ยังเพียงพอในการระงับปวดในระหว่างผ่าตัดด้วย ยา Labetalol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Alpha-1 and nonselective beta-1 and beta-2 adrenergic antagonist ที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดที่ 5-15 นาทีซึ่งเป็นยาลดความดันโลหิตที่บริหารทางหลอดเลือดดำ กลไกการออกฤทธิ์สามารถลดได้ทั้งความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจโดยไม่เปลี่ยนแปลงปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (Cardiac output) ซึ่งต่างจากยาลดความดันโลหิตบางกลุ่มที่เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ โดยการศึกษาเลือกใช้ยา Labetalol ขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจ โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่เปรียบเทียบกับยา Labetalol ในขนาด 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ใช้ยา Labetalol ขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมพบภาวะหัวใจเต้นช้าน้อยกว่า⁶

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่ายา Fentanyl 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ระงับความรู้สึกทั่วร่างได้ดีกว่ายา Labetalol 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

แต่ประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างยาสองกลุ่มนี้ไม่ต่างกัน โดยการลดความดันโลหิตของยา Fentanyl ดีกว่า ยา Labetalol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 1 นาที หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ความดันโลหิตสูงที่สุดหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจซึ่งถือว่าเป็นผลดีแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากให้ยานำสลบ (Post-induction) ก่อนที่จะมีการใส่ท่อช่วยหายใจ ยา Fentanyl ลดความดันโลหิตได้ดีกว่า ยา Labetalol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าการศึกษานี้จะใช้ยานำสลบเป็น Propofol ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันโลหิต แต่เมื่อให้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ในขนาดต่ำในการวิจัยนี้ แม้ว่าความดันโลหิตจะลดลงอย่างชัดเจนในกลุ่ม Fentanyl แต่ไม่พบภาวะ ความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง (Profound hypotension) และภาวะหัวใจเต้นช้าอย่างรุนแรง (Severe bradycardia) หรือภาวะหัวใจหยุดเต้น (Asystole) หลังการให้ยานำสลบ ก่อนที่จะใส่ท่อช่วยหายใจ ในยาทั้งสองกลุ่ม

ด้านภาวะแทรกซ้อน พบภาวะหัวใจเต้นช้า (Bradycardia) 1 รายในกลุ่มยา Fentanyl โดยเกิดที่ 20 นาทีหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจซึ่ง เกิดในระหว่างผ่าตัด โดยผู้ป่วยรายนี้ผ่าตัดถุงน้ำดีแบบส่องกล้อง (Laparoscopic cholecystectomy) ซึ่งอาจเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติของเส้นประสาท Vagus (Vagal stimulation) จากการดึงรั้งอวัยวะในช่องท้องระหว่างผ่าตัด¹⁹ และพบภาวะความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) กลุ่มละ 2 ราย ทั้ง 4 รายเกิดภายใน 10 นาที หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ ซึ่งเกิดขึ้นก่อนการผ่าตัด อาจเป็นผลจากยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในการศึกษา แต่ไม่พบผู้ป่วยรายใดมีภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง (Profound hypotension)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีสุขภาพดี (ASA Physical status class I-II) ผลการศึกษานี้จึงไม่อาจนำไปใช้ได้กับประชากรทุกคนในประเทศไทยได้ รวมถึงไม่ได้มีการตรวจระดับ Plasma catecholamine levels หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบภาวะ Stress response หลังการใส่ท่อช่วยหายใจระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

ยา Fentanyl ขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะพิจารณานำมาใช้ในการลดความดันโลหิตในระหว่างใส่ท่อช่วยหายใจ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวซับซ้อนที่ต้องการควบคุมความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจอย่างระมัดระวังในระหว่างการรับความรู้สึกทั่วร่างกาย

สรุป

ยา Fentanyl ขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีประสิทธิภาพลดความดันโลหิตระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจในการรับความรู้สึกทั่วร่างกาย ได้ดีกว่ายา Labetalol ขนาด

0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แต่ประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างยาสองกลุ่มนี้ไม่แตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Prys-Roberts C, Green LT, Meloche R, Forex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II : Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1988;80:106-22.
2. Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anaesth* 1966;8:63-79.
3. Kayhan Z, Aldemir D, Mutlu H, Ogus E. Which is responsible for the haemodynamic response due to laryngoscopy and endotracheal intubation? Catecholamines, vasopressin or angiotensin?. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(10):780-5.
4. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD. Complications related to the hemodynamic response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977;47:524-5
5. Barbita, Singh B, Saiyed A, Meena R, Verma I, Vyas CK. A comparative study of labetalol and fentanyl on the sympathomimetic response to laryngoscopy and intubation in vascular surgeries. *Karnataka Anaesthesia Journal* 2015;1(2):64-8.
6. Kumar R, Gandhi R, Mallick I, Wadhwa R, Adlakha N, Bose M. Attenuation of hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation with two different doses of labetalol in hypertension patients. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2016;32(3):339-44
7. Kim JK, Park JM, Lee CH, Kim DK. Dose fentanyl injection for blunting the hemodynamic response to intubation increase the risk of reflex bradycardia during major abdominal surgery?. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(5):402-8.
8. Mahiswar AP, Dubey PK, Ranjan A. Comparison between dexmedetomidine and fentanyl bolus in attenuating the stress response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2022;72(1):103-9.
9. Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, Paige D, Silverman DG. A comparison of fentanyl, esmolol, and their

- combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth* 1992;39(8):774-9.
10. Lazo OLE, White PF, Tumul R, Yumul F, Kariger RK, Kaplan M, et al. Labetalol as an alternative to esmolol and fentanyl for maintaining hemodynamic stability during laparoscopic surgery : Comparative effects on recovery profiles and a literature review. *J Surg Res* 2020;3(4):444-56.
 11. Patel LP, Patel JC, Patel KP, Rathva CS, Tandel V. Comparison of effect of labetalol and fentanyl with only fentanyl for attenuating pressure responses to intubation and skull pin insertion in neurosurgery. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia* 2018;5(2):199-204.
 12. Thippeswamy RR, Shetty SR. Intravenous low dose fentanyl versus lignocaine in attenuating the hemodynamic responses during endotracheal Intubation : A Randomized double-blind study. *Anesthesia : Essays and Researches* 2018;12(4):778-85.
 13. Chung F, Evan D. Low-dose fentanyl: haemodynamic response during induction and intubation in geriatric patients. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(6):622-8.
 14. Kumari R, Prasad S, Kumar R. Assessment of hemodynamic parameters and side effects associated with laryngoscopy and intubation using labetalol, fentanyl and normal saline. *International Journal of Health and Clinical Research* 2021;4(8):112-6.
 15. Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ, Bartkowski RR, Edwards MW Jr, Greenhow DE, et al. Low-dose fentanyl blunts responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982;61:680-4.
 16. Kanto J, Allonen H, Kleimola T, Mantyla R. Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;19:41-4.
 17. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology & physiology in anesthetic practice. In: *Handbook of pharmacology and physiology in anesthetic Practice*. 2nd ed. Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins; 2006. P. 87-342, 347.
 18. Bowdle TA. Adverse effect of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 1988;19(3):173-89.
 19. Dabbous AS, Baissari MC, Nehme PW, Ezzo JJ, Abu Leila AM. Perioperative reflex bradycardia and cardiac arrest. *Middle East J Anaesthesiol* 2014;22(4):353-60