

A randomized controlled comparison of difference heart rate after the reversal of non-depolarized muscle relaxant with atropine 0.6 mg, 0.9 mg and 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg

Ratchayakorn Limapichat*, Lukkhana Phuphiphat*, Aksorn Pulnitiporn*

*Department of Anesthesiology, Khonkaen Hospital, Khonkaen 40000, Thailand

Abstract

Background: At the end of general anesthesia, reverse effect of muscle relaxant by using anticholinesterase agents is recommended. To minimize muscarinic effect from neostigmine, atropine up to 1.2 mg is preferred in most cases. Anyway some dangerous tachyarrhythmias may be occurred.

Objective: To compare difference in heart rate and complication after the reversal of non-depolarized muscle relaxant using atropine 0.6 mg, 0.9 mg and 1.2 mg combined with 2.5 mg of neostigmine.

Methods: After approved by Khonkaen Hospital Institute Review Board in Human Research (KIRB) and registered on clinical trials, the prospective randomized double-blind controlled trial was conducted during October to November 2015. Adult patients, age 18-65 year old, ASA I-II who underwent elective surgery and received general anesthesia with endotracheal intubation with balanced technique were included. For reversal of non-depolarizing muscle relaxant, patients were randomly divided into 3 groups to receive either 0.6 mg, 0.9 mg or 1.2 mg of atropine 30 seconds before neostigmine 2.5 mg. Blood pressure and heart rate were recorded before

atropine administration then every 1 minute for 15 minutes and every 5 minutes until complete 90 minutes of observation. **Results:** Eighty-seven patients were included in this study, 29 for each group. Compare mean heart rate between atropine 1.2 mg group with atropine 0.6 mg group were significantly difference ($p < 0.05$). When compare mean heart rate between atropine 1.2 mg group with atropine 0.9 mg group were not significantly difference ($p > 0.05$). We found the maximum increment of heart rate of 34.6%, 22.4% and 21.8% from baseline in 1.2, 0.9 and 0.6 mg of atropine group, respectively. Two cases in atropine 0.6 mg group got significant delayed bradycardia of 38 and 40 beat per minute which required additional atropine 0.6 mg. **Conclusion:** We recommended that the 0.9 mg of atropine injected 30 seconds before neostigmine administration might have a good benefit and can be used safely as an alternative choice in high cardiovascular risk patients.

Keywords: atropine, reversal, muscle relaxant, heart rate

Corresponding author: Ratchayakorn Limapichat
E-mail: kae_racha@hotmail.com

Thai J Anesthesiol. 2017;43(2):135-43.

การศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างการให้ atropine 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. ในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized

รัชยากร ลิ้มอภิชาติ*, ลักขณา ภูพิพัฒน์*, อักษร พูลนิตติพร*

*กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลขอนแก่น ขอนแก่น 40000 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ: ในการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปนั้น ยาหย่อนกล้ามเนื้อ non-depolarized ถูกนำมาใช้เพื่อให้ทำการผ่าตัดได้อย่างราบรื่น เมื่อสิ้นสุดการผ่าตัดฤทธิ์ของยาหย่อนกล้ามเนื้อจะถูกทำให้ลดลงหรือหมดไป โดยใช้ยาในกลุ่ม anticholinesterase ในประเทศไทยนิยมใช้ neostigmine 2.5 มก. ร่วมกับ atropine 1.2 มก. พบว่า atropine ขนาดสูงทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติซึ่งอาจเกิดอันตรายได้ **วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ หลังได้รับ atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. 30 วินาทีก่อนให้ neostigmine ขนาด 2.5 มก. **วิธีการศึกษา:** ศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า อำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่มควบคุม (prospective randomized double-blind controlled trial) ในผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี ASA classification I-II มารับการผ่าตัดในโรงพยาบาลขอนแก่น ระหว่างเดือนตุลาคมถึงพฤศจิกายน พ.ศ. 2558 ที่ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป โดยใช้ balanced anesthesia และได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ non-depolarized โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามขนาดของ atropine ที่ได้รับ คือ 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. ตามลำดับ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ atropine 30 วินาทีก่อนให้ neostigmine เพื่อแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดทุก 1 นาทีเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นบันทึกทุก 5 นาที จนครบ

90 นาที **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 87 คน กลุ่มละ 29 คน พบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ atropine 1.2 มก. กับกลุ่มที่ได้รับ atropine 0.6 มก. พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจเมื่อนาทีที่ 2 และนาทีที่ 4 ถึงนาทีที่ 90 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ atropine 1.2 มก. กับกลุ่มที่ได้รับ atropine 0.9 มก. พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มในทุกช่วงเวลาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ atropine 1.2 มก. 0.9 มก. และ 0.6 มก. มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยา ร้อยละ 34.6, 22.4 และ 21.8 ตามลำดับ พบผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับ atropine 0.6 มก. เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าที่ต้องให้การรักษาซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจ 38 และ 40 ครั้งต่อนาที **สรุป:** การให้ atropine 0.9 มก. 30 วินาที ก่อนให้ neostigmine 2.5 มก. ในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ non-depolarized น่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสม โดยเฉพาะในรายที่ไม่ต้องการให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นมากเกินไปและควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

คำสำคัญ: atropine, การแก้ฤทธิ์, ยาหย่อนกล้ามเนื้อ, อัตราการเต้นของหัวใจ, ชีพจร

บทนำ

ในการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปที่เรียกว่า balanced anesthesia¹ เพื่อให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว กล้ามเนื้อ หย่อนตัวดี สามารถทำผ่าตัดได้อย่างราบรื่น เมื่อสิ้นสุด การผ่าตัดฤทธิ์ของยาหย่อนกล้ามเนื้อกลุ่ม non-depolarized จะถูกทำให้ ลดลงหรือหมดไป โดยใช้ยา กลุ่ม anticholinesterase ไปยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ acetylcholinesterase ทำให้ ปริมาณของ acetylcholine ที่ motor end plate เพิ่มมากขึ้น ทำให้ กล้ามเนื้อสามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติ neostigmine เป็นยาในกลุ่ม anticholinesterase ที่นิยมใช้ใน ประเทศไทย ซึ่งพบผลข้างเคียงจาก muscarinic effect² ที่สำคัญ ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจเต้น ลดลงจนอาจเกิดอันตราย ดังนั้นจึงต้องให้ยาที่มีฤทธิ์ ต้าน muscarinic effect ร่วมด้วยเสมอ ในทางปฏิบัติ สำหรับผู้ใหญ่ นิยมใช้ atropine 1.2 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. เมื่อคิดเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัว 50 กก. เท่ากับ atropine ขนาด 0.024 มก./กก. อย่างไรก็ตามขนาดของ atropine ที่แนะนำในกรณีอื่น ทั่วไป เท่ากับ 0.01- 0.02 มก./กก. ดังนั้น atropine ขนาด 1.2 มก. ที่ใช้อาจมากเกินไป และ พบว่าทำให้ความดันเลือดและอัตราการเต้นของ หัวใจของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็นเวลานาน ซึ่งอาจทำให้ เกิดอันตรายจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือหัวใจ เต้นผิดจังหวะ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาอัตรา การเต้นของหัวใจจากการให้ atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. ร่วมกับ neostigmine 2.5 มก. ในการแก้ฤทธิ์ของยาหย่อนกล้ามเนื้อ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้ ผ่านความเห็นชอบจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ของโรงพยาบาล ขอนแก่น (KE58088) เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าอำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่ม ควบคุม (prospective, double-blinded randomized controlled trial) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการ ผ่าตัดแบบไม่ฉุกเฉิน (elective surgery) ที่ได้รับการ ระงับความรู้สึกทั่วไปรวมกับการใส่ท่อหายใจด้วยวิธี balanced anesthesia และวางแผนถอดท่อหายใจ เมื่อ เสร็จผ่าตัด โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วม การศึกษาดังนี้ อายุ 18-65 ปี ASA physical status classification I-II ไม่ตั้งครรภ์ ไม่เป็นโรคความดัน โลหิตสูง โรคไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroid) หรือมี ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะทุกชนิด ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) น้อยกว่า 35 กก./ตารางเมตร ผู้ป่วย ที่มีอัตราการเต้นหัวใจหรือความดันเลือดผิดปกติ ไม่คงที่ระหว่างผ่าตัด ได้ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยาตีบหลอดเลือด ยาลดความดันเลือด รวมถึงผู้ป่วย ที่ไม่ได้รับการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อเมื่อเสร็จ ผ่าตัด จะถูกตัดออกจากการศึกษา

ทำการสุ่มโดยใช้คอมพิวเตอร์แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1 กลุ่ม 2 และกลุ่ม 3 ซึ่งจะได้รับ atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. ตามลำดับ ขนาด ของ atropine จะถูกบันทึกใส่ช่องปิดผนึกไว้ เมื่อถึง เข้าวันผ่าตัด ทัศนียแพทย์หรือทัศนียพยาบาลซึ่ง ไม่เกี่ยวข้องกับการให้ยาระงับความรู้สึกและการ บันทึกผลการวิจัยจะเปิดซอง และเตรียม atropine ตามขนาดที่บันทึกไว้และทำให้เจือจางด้วย normal saline ให้มีปริมาตร 10 มล. เท่ากันทั้งสามกลุ่ม ทัศนียแพทย์และทัศนียพยาบาลผู้ให้ยาระงับความรู้สึกและบันทึกข้อมูลไม่ทราบว่าผู้ป่วยจัดอยู่กลุ่มใด

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเตรียมความพร้อมก่อน ผ่าตัดตามมาตรฐาน และนำสลบด้วย propofol ขนาด 1.5-2.5 มก./กก. ให้ atracurium ขนาด 0.6 มก./กก. เพื่อใส่ท่อหายใจ จากนั้นให้ 1/3 -1/4 ของขนาดเริ่มต้น

ทุก 30-40 นาที หรือเมื่อผู้ป่วยเริ่มหายใจหรือขยับ หลังใส่ท่อหายใจให้ morphine ขนาด 1-2 มก./กก. ระหว่างผ่าตัดให้เพิ่ม ครั้งละ 2-3 มก. ตามความเหมาะสม ใช้ oxygen 0.5 ลิตรต่อนาที และ nitrous oxide 0.5 ลิตรต่อนาที และ isoflurane 1-2% ระหว่างการระงับความรู้สึก ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวังตามมาตรฐาน ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันเลือด ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ปริมาณก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ออกซิเจน และยาผสมสลบในลมหายใจออก

หลังเสร็จการผ่าตัด ผู้ป่วยเริ่มหายใจ ขยับ หรือ airway protective reflex กลับมา ระยะเวลาที่ได้รับยาหย่อน กล้ามเนื้อครั้งสุดท้ายไม่น้อยกว่า 20 นาที อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดปกติ จึงให้ยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อน กล้ามเนื้อ โดยให้ atropine ตามที่เตรียมไว้ จากนั้น 30 วินาที ให้ neostigmine 2.5 มก. บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดก่อนให้ atropine และบันทึกทุก 1 นาที หลังได้รับ atropine เป็นเวลา 15 นาที จากนั้นบันทึกทุก 5 นาที จนครบ 90 นาที

บันทึกกรณีเกิดผลข้างเคียงหลังได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อและให้การรักษาตามที่กำหนด ดังนี้ หัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที รักษาด้วยการให้ atropine 0.5 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่ม ครั้งละ 0.5 มก. ความดันเลือดต่ำกว่า 90/60 มม.ปรอท รักษาด้วยการให้ ephedrine 6 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่ม ครั้งละ 6 มก. ร่วมกับแก้ไขสาเหตุที่ทำให้ความดันเลือดต่ำ กรณีพบอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 150 ครั้งต่อนาที นานมากกว่า 5 นาที พิจารณาให้ labetalol 2 มก. ทางหลอดเลือดดำไม่ดีขึ้นให้เพิ่มครั้งละ 2 มก. กรณีความดันเลือดสูงกว่า

160/110 มม.ปรอท พิจารณาให้ nicardipine 0.4 มก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่มครั้งละ 0.2 มก.

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างผู้ป่วย 3 กลุ่ม กำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และอำนาจการทดสอบที่จะพบความแตกต่างนี้ร้อยละ 80 แสดงผลที่ได้ในรูปค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดด้วยสถิติ ANOVA และทำการเปรียบเทียบความแตกต่างรายคู่ด้วย Scheffe test โดยค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้สูตร 1-way ANOVA pairwise 2-sided equality ที่ = 0.05 อำนาจการทดสอบ (power) 80% โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Sirirat Tribuddharat และคณะ¹ ได้ขนาดตัวอย่างเท่ากับกลุ่มละ 29 คน

ผลการศึกษา

ทำการศึกษาระหว่างเดือนตุลาคมถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2558 แบ่งผู้ป่วย 87 คน เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 29 คน โดยได้รับ atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. ตามลำดับ พบว่า ลักษณะข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ ASA classification อายุ ส่วนสูง BMI ระยะเวลาการผ่าตัด ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนให้ยาระงับ ความรู้สึกของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

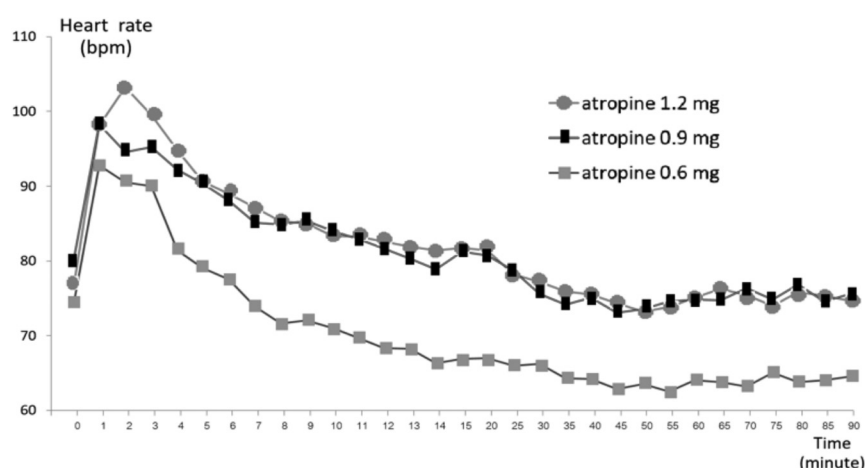
Table 1. Patient demographic data

	Atropine dosage (mg)			p-value
	0.6 (n = 29)	0.9 (n = 29)	1.2 (n = 29)	
Male	4 (4.6%)	7 (8.0%)	9 (10.3%)	0.29
Age (yr)	41.52±9.84	35.72±12.94	40.31±13.65	0.17
Weight (kg)	55.83±8.59	56.93±10.75	58.45±10.56	0.60
Height (cm)	156.93±6.64	160.79±10.19	160.41±7.19	0.14
BMI	22.38±3.59	21.72±3.83	21.52±3.87	0.74
ASA class I	25 (28.7%)	20 (23.0%)	23 (26.4%)	0.27
Heart rate before induction (beat/min)	79.83±11.50	85.72±14.37	84.03±14.92	0.24
Systolic blood pressure before induction (mmHg)	132.40±16.55	132.14±15.54	131.45±17.69	0.97
Diastolic blood pressure before induction (mmHg)	76.93±9.84	78.69±9.30	77.14±11.55	0.77
Mean arterial pressure before induction (mmHg)	91.86±11.15	90.38±12.91	90.86±14.00	0.90
Operation time (min)	89.03±47.50	85.86±35.21	75.76±26.86	0.49

Values are numbers (percentage) or mean±SD, ASA=American Society of Anesthesiologist classification, BMI = body mass index, p< 0.05 considered significant.

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยของ ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อนาที ที่ 2 และนาทีที่ 4 ถึงนาทีที่ 90 มีความแตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

Figure 1. Comparison of mean heart rate between three groups



เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย (mean difference) รายคู่ คือ กลุ่ม atropine 1.2 มก. และ 0.9 มก. พบว่าอัตราการเต้นของ หัวใจเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (p>0.05) ในทุกช่วงเวลา

Table 2. Compare mean heart rate in first ten-minute between atropine 1.2 mg and 0.9 mg

Time (min)	Atropine dosage (mg)		Mean difference (95% CI of mean difference)	p-value
	1.2 (n = 29)	0.9 (n = 29)		
1	97.90 ±17.09	98.07 ±15.74	-0.17 (-10.89 - 10.55)	0.999
2	103.03 ±15.81	94.41 ±18.51	8.62 (-2.36 - 19.60)	0.154
3	99.38 ±16.39	95.03 ±16.85	4.34 (-6.55 - 15.24)	0.612
4	94.62 ±16.16	92.07 ±17.08	2.55 (-7.72 - 12.82)	0.826
5	90.41 ±15.59	90.14 ±16.25	0.28 (-9.97 - 10.52)	0.998
6	88.86 ±15.57	87.90 ±17.45	0.97 (-9.45 - 11.38)	0.974
7	86.97 ±14.86	84.93 ±17.74	2.03 (-8.10 - 12.16)	0.882
8	85.10 ±15.72	84.72 ±18.88	0.38 (-10.36 - 11.12)	0.996
9	84.86 ±16.10	85.24 ±14.54	-0.38 (-10.48 - 9.73)	0.996
10	83.17 ±16.16	83.86 ±13.93	-0.69 (-10.72 - 9.34)	0.985

Values are numbers or mean±SD, p< 0.05 considered significant.

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย (mean difference) รายคู่ คือ กลุ่ม atropine 1.2 มก. และ 0.6 มก. พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อนาทีที่ 2 และนาทีที่ 4 ถึงนาทีที่ 90 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

Table 3. Compare mean heart rate in first ten-minute between atropine 1.2 mg and 0.6 mg

Time (min)	Atropine dosage (mg)		Mean difference (95% CI of mean difference)	p-value
	1.2 (n = 29)	0.6 (n = 29)		
1	97.90 ±17.09	92.66 ±16.27	5.24 (-5.48- 15.96)	0.479
2	103.03 ±15.81	90.34 ±15.84	12.69 (1.71 - 23.67)	0.019*
3	99.38 ±16.39	89.83 ±16.71	9.55 (-1.35 - 20.45)	0.098
4	94.62 ±16.16	81.28 ±13.63	13.35 (3.07 - 23.62)	0.007*
5	90.41 ±15.59	78.86 ±15.10	11.55 (1.31 - 21.80)	0.023*
6	88.86 ±15.57	77.38 ±14.58	11.48 (1.07 - 21.90)	0.027*
7	86.97 ±14.86	73.72 ±13.52	13.24 (3.11 - 23.37)	0.007*
8	85.10 ±15.72	71.45 ±14.27	13.66 (2.92 - 24.39)	0.009*
9	84.86 ±16.10	71.90 ±15.63	12.97 (2.86 - 23.07)	0.008*
10	83.17 ±16.16	70.86 ±15.78	12.31 (2.28 - 22.34)	0.012*

Values are numbers or mean±SD, * p< 0.05 considered significant.

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยหลังได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาห่อนกล้ามเนื้อกับอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยเริ่มต้นก่อนให้ยา (T0) ของแต่ละกลุ่มพบว่า กลุ่ม atropine 0.6 มก. มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยสูงสุด คือ ร้อยละ 21.8 เมื่อนาทีที่ 1 จากนั้นจะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยา เมื่อนาทีที่ 7 ขณะที่กลุ่ม atropine 0.9 มก. พบอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยเพิ่มสูงสุด คือ ร้อยละ 22.4 เมื่อนาทีที่ 1 และลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้นเมื่อนาทีที่ 14 และในกลุ่ม atropine 1.2 มก. พบอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยเพิ่มขึ้นสูงสุดเมื่อนาทีที่ 2 ซึ่งเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 34.6 และสูงกว่าค่าเริ่มต้นตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ดังแสดงในกราฟที่ 1

ค่าเฉลี่ยของความดัน systolic ความดัน diastolic และความดันเลือดเฉลี่ย เปรียบเทียบระหว่างสามกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

พบผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับ atropine 0.6 มก. เกิดภาวะหัวใจเต้นช้า โดยรายที่ 1 พบอัตราการเต้นของหัวใจ 38 ครั้งต่อนาทีเมื่อนาทีที่ 25 และรายที่ 2 พบอัตราการเต้นของหัวใจ 40 ครั้งต่อนาที เมื่อนาทีที่ 55 โดยไม่พบความดันเลือดต่ำหรือผลข้างเคียงอื่น

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการถอดท่อหายใจในห้องผ่าตัด และเฝ้าระวังต่อที่ห้องพักฟื้นจนครบ 90 นาที

วิจารณ์

การแก้ฤทธิ์ยาห่อนกล้ามเนื้อ สามารถทำได้ 2 วิธี คือ การให้ atropine และ neostigmine พร้อมกัน หรือผสมรวมกัน (mixture) ก่อนให้แก่ผู้ป่วยและการให้ atropine นำก่อน neostigmine การศึกษาของ D'Hollander AA และคณะ³ ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ atropine 0.75 มก. กับ 1.2 มก. (mixture) พบว่ามีภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) 1 ราย ในกลุ่มที่

ได้รับ atropine 0.75 มก. แต่ไม่ได้ให้การรักษาเนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจ 57 ครั้งต่อนาที และไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือด การศึกษาของ Ittichaikulthol W และคณะ⁴ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ atropine 1.2 มก. อย่างเดียวกับการให้ atropine 0.6 มก. ร่วมกับ glycopyrrolate 0.2 มก. เมื่อให้พร้อมกับ neostigmine พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในการศึกษานี้ ได้ฉีด atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. 30 วินาที ก่อนการให้ neostigmine เนื่องจาก atropine ขนาด 0.6 มก. และ 0.9 มก. เป็นขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่ใช้ปกติ ผู้วิจัยจึงเลือกให้ atropine นำก่อนให้ neostigmine 30 วินาที เพื่อให้ atropine มีเวลาออกฤทธิ์ในการต้าน muscarinic effect ของ neostigmine อย่างเต็มที่ ทำให้ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดใน 1-2 นาทีแรก

การศึกษาของ Tribuddharat S และคณะ⁵ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ atropine 0.9 มก. และ 1.2 มก. ร่วมกับการให้พร้อมกับ neostigmine (mixture) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะนาที่ที่ 3, 4, 5 และ 6 ขณะที่ความดันเลือดไม่มีความแตกต่างกัน โดย atropine 1.2 มก. มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า atropine 0.9 มก. ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบอัตราการเต้นของหัวใจของผู้ป่วยที่ได้รับ atropine ขนาด 0.6 มก. 0.9 มก. และ 1.2 มก. 30 วินาที ก่อนการให้ neostigmine พบว่า atropine 0.6 มก. มีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า atropine 1.2 มก. ($p < 0.05$) ขณะที่ atropine 0.9 มก. และ 1.2 มก. ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา

และเมื่อทำการศึกษากการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจภายในกลุ่มเดียวกันพบว่า

มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (T0) คือ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับ atropine 1.2 มก. (ร้อยละ 34.6) และมีค่ามากกว่าค่าเริ่มต้นตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ในขณะที่กลุ่ม atropine 0.6 มก. และ 0.9 มก. จะลดลงเท่ากับค่าเริ่มต้น ณ เวลา 7 นาที และ 14 นาที ตามลำดับ

พบว่า มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่ม atropine 0.6 มก. เกิดภาวะหัวใจเต้นช้า โดยอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 38 และ 40 ครั้งต่อนาที แม้ว่าความดันเลือดขณะนั้นปกติ แต่อัตราการเต้นของหัวใจที่ต่ำกว่า 40 ครั้งต่อนาทีนั้นเสี่ยง ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ จำเป็นต้องให้การรักษา พบว่าภาวะหัวใจเต้นช้าทั้ง 2 ราย เกิดที่นาทีที่ 25 และ 40 ตามลำดับ สอดคล้องกับระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atropine ซึ่งสั้นกว่า neostigmine ดังนั้นกรณีที่ใช้ atropine ขนาดที่ต่ำกว่า 1.2 มก. โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.6 มก. ควรเฝ้าระวังติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องในห้องพักฟื้นอย่างน้อย 40 นาทีหลังได้รับยาแก้ฤทธิ์ หลังจากได้รับยา 14 นาที แม้ว่ากลุ่ม atropine 0.9 มก. จะมีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจของต่ำกว่าค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเริ่มต้น แต่ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้า ขณะที่ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่ม atropine 1.2 มก. เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มอื่น และมากกว่าค่าเริ่มต้นตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ดังนั้น การใช้ atropine ขนาด 1.2 มก. สำหรับผู้ป่วยทุกราย อาจไม่เหมาะสม ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง รวมถึงปรับลดขนาดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการที่อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นสูงเป็นเวลานาน

เมื่อเปรียบเทียบการให้ atropine ขนาด 0.9 มก. 30 วินาทีก่อนให้ neostigmine เพื่อแก้ฤทธิ์ยาหย่อน

กล้ามเนื้อกับการให้ atropine ขนาด 1.2 มก. พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ไม่ได้บันทึกเวลาที่เริ่มฉีดยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อจนถึงเวลาที่ถอดท่อหายใจ และเหตุการณ์อื่นในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งอาจส่งผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดเปลี่ยนแปลง

สรุป

การใช้ atropine ขนาด 0.9 มก. ร่วมกับ neostigmine น่าจะเป็นอีกทางเลือก ที่ปลอดภัยในการแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ และควรมีการศึกษาต่อเนื่องถึงภาวะแทรกซ้อนจากการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจจากการได้รับยาแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อ

เอกสารอ้างอิง

1. Larson MD. History of anesthetic practice. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009: p. 1-35.
2. Lein MNCA., Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009: p. 859-912.
3. D'Hollander AA, Dewachter B, Deville A, Vaisiere D. Haemodynamic changes associated with atropine/neostigmine administration. A non-invasive investigation. Acta anaesthesiol Scand. 1981;25(3):187-92.
4. Ittichaikulthol W, Pisitsak C, Wirachpisit N, Piathong P, Suyawet R, Komonhirun R. A comparison of the combination of atropine

and glycopyrrolate with atropine alone for the reversal of muscle relaxant. J Med Assoc Thai. 2014;97(7):705-9.

5. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Naewthong P. Less tachycardia in adults when using atropine 0.9 mg compared with 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg. J Med Assoc Thai. 2008;91(5):665-8.