

Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for
Cesarean Section



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014

Copyright of Chulalongkorn University

ความปลอดภัยในการใช้ยาฟิโนลเอฟรินรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึก
ทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for Cesarean Section
By	Miss Ratikorn Anusornatanawat
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	Associate Professor Ketchada Uerpairojkit, M.D.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of the Faculty of Medicine
(Associate Professor Sophon Napathorn, M.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Professor Somrat Charuluxananan, M.D.)

..... Thesis Advisor
(Associate Professor Ketchada Uerpairojkit, M.D.)

..... Examiner
(Associate Professor Somrat Lertmaharit)

..... External Examiner
(Associate Professor Wimonrat Sriraj, M.D.)

รติกร อุนสุธนาวัฒน์ : ความปลอดภัยในการใช้ยาฟีนิลเอพรีนรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for Cesarean Section) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. พญ. เกศชาดา เอื้อไพโรจน์กิจ, 51 หน้า.

วัตถุประสงค์ : ในประเทศไทยใช้ยาอีพิดูรินรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ต่อมาพบภาวะเลือดเป็นกรดในทารกเพราะอีพิดูรินสามารถผ่านรกได้ จึงมีการใช้ยาฟีนิลเอพรีนซึ่งกระตุ้นแอลฟาวัน ละลายในไขมันได้น้อย เข้ามาแทนที่ แต่ผลข้างเคียงที่สำคัญคืออัตราการเต้นของหัวใจมารดาช้าลง วัตถุประสงค์คือ หาอุบัติการณ์และระบุปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหัวใจเต้นช้าและผลข้างเคียงอื่นๆหลังจากได้ยาฟีนิลเอพรีน

วิธีการ : วิจัยเชิงพรรณนาแบบตัดขวางเก็บข้อมูล 1 กรกฎาคม 2557 ถึง 15 มีนาคม 2558 ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง 509 คน รักษาภาวะความดันโลหิตต่ำด้วยฟีนิลเอพรีน 100 ไมโครกรัมทางเส้นเลือดดำและบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจขณะให้ยา ถ้ามีภาวะหัวใจเต้นช้า (<60 ครั้ง/นาที และความดันโลหิตต่ำ หรือ <45 ครั้ง/นาที) รักษาด้วยอะโทรปีน 0.6 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ วิเคราะห์ข้อมูลโดยการวิเคราะห์ถดถอยแบบหลายตัวแปรและหาพื้นที่ใต้กราฟ

ผลและการอภิปราย : อุบัติการณ์ภาวะหัวใจเต้นช้าร้อยละ 11 (ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 8.0-14.0) ถ้าอัตราการเต้นของหัวใจขณะให้ยาเพิ่มขึ้น 1 ครั้ง/นาที อุบัติการณ์ภาวะหัวใจเต้นช้าลดลงร้อยละ 4 (adjusted OR 0.96; 95%CI 0.94-0.98, $p < 0.001$) พื้นที่ใต้กราฟคือ 0.76 เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเต้นของหัวใจขณะให้ยาในช่วง > 80 ครั้ง/นาที พบว่าช่วง 61-80 และช่วง ≤ 60 ครั้ง/นาที เพิ่มความเสี่ยงของภาวะหัวใจเต้นช้าเป็น 3.55 เท่า และ 12.81 เท่าตามลำดับ ปัจจัยอื่นคือ ความสูง (adjusted OR 0.94; 95% CI 0.89-0.98, $p = 0.015$), ความดันไตเอสโตลิกพื้นฐาน (adjusted OR 0.97; 95% CI 0.94-0.99, $p = 0.03$) และระดับการซาที่ 1 นาที (adjusted OR 1.13; 95% CI 1.02-1.23, $p = 0.02$) พบภาวะหัวใจเต้นผิดปกติแบบไม่รุนแรงและเกิดขึ้นแค่ชั่วคราว

สรุป : ฟีนิลเอพรีนเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง อาจจะทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าซึ่งอาจหายเองหรือรักษาได้ง่ายด้วยอะโทรปีน อุบัติการณ์หัวใจเต้นช้าสัมพันธ์กับอัตราการเต้นของหัวใจก่อนให้ยาฟีนิลเอพรีน ผู้วิจัยแนะนำการใช้ยาในผู้ที่มีอัตราการเต้นหัวใจสูงและระมัดระวังการใช้ในผู้ที่มีอัตราการเต้นหัวใจต่ำ

5674656930 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: PHENYLEPHRINE, SPINAL ANESTHESIA, ANTIHYPOTENSIVE TREATMENT, CESAREAN SECTION, BRADYCARDIA

RATIKORN ANUSORNTANAWAT: Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for Cesarean Section. ADVISOR: ASSOC. PROF. KETCHADA UERPAIROJKIT, M.D., 51 pp.

Objective: In Thailand, hypotension after spinal anesthesia for cesarean section is routinely treated by ephedrine. As incidence of fetal acidosis reportedly increases resulting from placental transfer, phenylephrine, an α_1 agonist with less lipid solubility, becomes an alternative. However, the potential development of serious bradycardia is a concern. The objectives were to investigate the incidence of serious bradycardia, identify associated risk factors and other side effects of phenylephrine.

Materials & Methods: This descriptive cross-sectional study was conducted from July 1, 2014 to March 15, 2015 on 509 parturients undergoing cesarean section under spinal anesthesia. Predelivery hypotension was treated by intravenous (IV) phenylephrine 100 mcg and pretherapeutic heart rate (pHR) was recorded. If serious bradycardia (HR < 60 bpm and hypotension or HR < 45 bpm) developed, atropine 0.6 mg was administered IV. Data were analyzed using multivariable logistic regression.

Results & Discussion: Incidence of serious bradycardia was 11% (95% CI: 8.0-14.0). A one bpm increment increase in pHR reduced this incidence by 4% (adjusted OR: 0.96; 95% CI: 0.94-0.98, $p < 0.001$; AuROC: 0.76). As compared to a pHR > 80 bpm, a pHR of 61-80 and ≤ 60 bpm increased the risk by 3.55 times and 12.81 times, respectively. Other risk factors were height, baseline DBP, and anesthetic level at 1st minute. Benign and temporary abnormal ECG readings were also found.

Conclusion: Phenylephrine is an alternative vasopressor for antihypotensive treatment during spinal anesthesia for cesarean section. It may induce benign bradycardia which spontaneously recover. The incidence of therapeutic required bradycardia was higher in the parturient who had lower heart rate. However, this can be effectively managed by intravenous atropine. No abnormality of APGAR Scores which is associated with phenylephrine was shown.

Field of Study: Health Development

Academic Year: 2014

Student's Signature

Advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

I would sincerely like to acknowledge the efforts of many people who contributed to this research.

First, I would like to thank my mother, Mrs.Amonrat Anusornatanawat who took care of everything for me and my husband, Dr. Theewara Vorakosit, who helped me to solve the problems about computer technology. I would like to dedicate this research for them.

I would like to gratefully thank my research supervisor, Associate Professor Ketchada Uerpairojkit, who gave me valuable ideas, knowledge, enthusiastic encouragement and useful critiques of this research work.

I would also like to extend my thanks to all epidemiology staffs in Khon Kaen University, Siriraj hospital Mahidol University and Chulalongkorn University for their help in offering me the resources and knowledge in running this program and I gratefully acknowledge Dr.Somrat Lertmaharit, Dr.Chulaluk Komoltri, and Dr.Cameron Paul Hurst for assistance with statistical analysis.

My grateful thanks were also extended to Mrs Sureerat Nuchnual, who helped and supported me during my study courses and Dr. Ekkaparb Charoensuk for his suggestion of import drug research.

For my colleagues in Chaoprayayomraj hospital, thank you Dr.Jiraphong Suwanbunyarit, Dr.Phetprapa Thongsrichan, Dr.Pariya Plicharoenpon, Mrs.Wassana Chaysri and everybody for your good callaboration and perfect teamwork who are in a department of anesthesiology and operating room.

Finally, I would like to thank The 90TH Anniversary of Chulalongkorn University Fund (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund) and CU.Graduate School Thesis Grant who supported this research.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
TABLE CONTENTS	1
FIGURE CONTENTS	1
CHAPTER I Introduction	1
1.1 Background and Rationale	1
CHAPTER II Literature reviews	3
2.1 Review of the Related Literatures	3
CHAPTER III Research methodology	8
3.1 Research Question	8
3.1.1 Primary research question	8
3.1.2 Secondary research question	8
3.2 Objectives:	8
3.2.1 Primary objective	8
3.2.2 Secondary objectives	8
3.3 Conceptual Framework	9
3.4 Operational Definition	10
3.5 Research design	11
3.6 Research methodology	11
3.6.1 Population and Sample	11

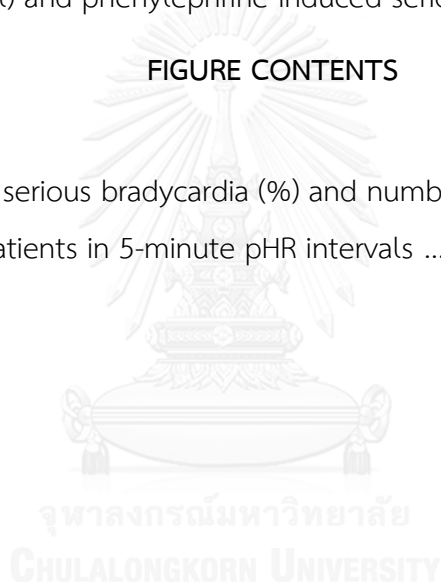
	Page
3.6.2 Patient selection	11
3.6.3 Sample size calculation.....	12
3.6.4 Research protocol.....	13
3.6.5 Data collection	15
3.6.6 Method of measurement.....	17
3.6.7 Study flow chart.....	19
3.6.8 Data Analysis.....	20
3.6.9 Ethical consideration.....	21
CHAPTER IV Results	22
CHAPTER V Discussion	28
CHAPTER VI Conclusion	31
REFERENCES	33
APPENDIX.....	39
VITA.....	51

TABLE CONTENTS

Table 1 Demographic data	22
Table 2 Baseline hemodynamics, relevant data pertaining to anesthesia, surgery, and neonatal outcome.	23
Table 3 Univariate and multivariable logistic regression evaluating factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia.	25
Table 4 Univariate and multivariable logistic regression evaluating the association between pHR (interval) and phenylephrine-induced serious bradycardia	26

FIGURE CONTENTS

Figure 1 Incidence of serious bradycardia (%) and number of serious and non-serious bradycardia patients in 5-minute pHR intervals	26
---	----



CHAPTER I

Introduction

1.1 Background and Rationale

Spinal anesthesia is commonly used for cesarean delivery because it avoids the risks of general anesthesia related to difficult intubation and aspiration of gastric contents. It is frequently associated with hypotension, which can have detrimental effects on the mother and neonate, including nausea, vomiting, and dizziness in the mother, as well as decreased uteroplacental blood flow resulting in impaired fetal oxygenation and fetal acidosis⁽¹⁾. The incidence of hypotension in excess of 80% without prophylactic management⁽²⁾. Cyna et al.⁽³⁾ concluded in the Cochrane Review that while interventions such as crystalloids, colloids, ephedrine, phenylephrine or lower leg compression could reduce the incidence of hypotension but no single method completely prevented hypotension during cesarean delivery.

The ideal vasopressor should maintain maternal cardiovascular stability and prevent nausea and vomiting, but have little adverse effect on uteroplacental perfusion, therefore with no resulting compromise to the fetus⁽⁴⁾. On the basis of better preservation of uteroplacental circulation in animal models, ephedrine was historically considered the “gold standard” vasopressor for the management of spinal anesthesia-induced hypotension^(5, 6). However, studies over the last 2 decades have suggested that fetal acid-base status might be improved if phenylephrine or other alpha-adrenergic agonists were used during cesarean delivery instead of ephedrine⁽⁷⁾. A recent systematic review and cumulative meta-analysis⁽⁸⁾ found that ephedrine use was associated with lower pH and BE of the neonate and also found a significantly higher risk for fetal acidosis with ephedrine than with phenylephrine. Comparing the maternal effects, phenylephrine caused an increased risk for maternal bradycardia, with no differences for hypotension or hypertension. Phenylephrine had both direct and indirect sympathomimetic effects; it's primarily functions as an alpha-adrenergic receptor agonist so it could increase blood pressure. The indirect effect results from norepinephrine released from nerve terminals' storage sites. Unlike ephedrine, it lacked direct inotropic or chronotropic effects so it did not cause tachycardia⁽⁹⁾. Phenylephrine had a rapid onset of arterial vasoconstriction and duration of action was 15-20 minutes. It was metabolized at liver and eliminated via kidney (metabolites 80-86%). Its half-life was 2-3 hours. Its indications were treatment of shock, drug-induced hypotension, anesthesia and paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT). Drug Interaction with monoamine oxidase inhibitor (MAOI), tricyclic antidepressant (TCA), calcium channel blocker, ACE inhibitor and benzodiazepine. Phenylephrine administration was associated with increased blood pressure with

bradycardia. Studies had consistently reported a slower heart rate with phenylephrine than with ephedrine⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Using prophylactic phenylephrine infusions was associated with an overall slower heart rate compared to treatment of hypotension with phenylephrine boluses^(18, 19). The incidence of serious bradycardia that required anticholinergic drug to correct it after receiving phenylephrine intravenous bolus for treatment of spinal anesthesia-induced hypotension was vary from 0-10% due to various definitions of serious bradycardia^(11, 12). Anticholinergic drug could easily correct serious bradycardia and no detrimental effect such as asystole occurred after using phenylephrine⁽¹⁰⁻¹⁹⁾.

Usually, the initial response to spinal anesthesia for elective cesarean delivery was an increase in heart rate and a well-maintained or increased cardiac output^(13, 19). A small proportion of patients responded to spinal anesthesia with hypotension and bradycardia. This reflex effect was the relatively uncommon supine hypotensive syndrome of pregnancy (SHSP)⁽²⁰⁾. An extensive review of SHSP found a wide range of case selections, clinical features, definitions, and degrees of hypotension. Severe hypotension was reported in 2.5–20% of these patients⁽²¹⁾. The possible reasons given for hypotension in these patients were either vena caval obstruction or a vagal reflex bradycardia, which was a well-known phenomenon associated with poorly filled heart⁽²²⁾. The event that was noted was a sudden decrease in heart rate, although often a gradual in heart rate during stable anesthesia had preceded this⁽²³⁾. Caplan and colleagues' suggestion was that immediate treatment of bradycardia or asystole under these circumstances was crucial⁽²⁴⁾.

Based on our review of the literature, no previous study has investigated factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia. A specific point of interest centered on maternal heart rate just before phenylephrine administration (hereafter referred to as pHR (pretherapeutic heart rate)) and whether pHR is an explanatory factor that limits the safe use of phenylephrine.

The primary objective of this descriptive cross-sectional study was to determine the incidence of phenylephrine-induced serious bradycardia. Secondary objectives include: identification of risk factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia; exploration of the potential diagnostic utility of identified risk factors; and, identification of other side effects of phenylephrine use in the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension among patients undergoing cesarean section.

CHAPTER II

Literature reviews

2.1 Review of the Related Literatures

The literatures were searched through PubMed database in Clinical Queries tool and Clinical Study Categories (categories: therapy and scope: board) using the keywords “phenylephrine AND hypotension AND cesarean section” then were found 6 articles in systematic reviews that all related to my interest. And there were found 81 articles in therapeutic study. This searching method was done again in Scopus database, and the relevant articles were the same. Then using the keywords “Supine hypotensive syndrome of pregnancy” through PubMed database in Clinical Queries tool and Clinical Study Categories (categories: therapy and scope: board), 1 article was found in systematic review and related to my interest.

Joupilla and colleagues (1984)⁽²⁵⁾ conducted a study on Subarachnoid blockade using 0.5% bupivacaine after a ‘preload’ of Ringer's lactate solution 1500-2000 ml intravenous in nine patients undergoing elective Caesarean section. Ephedrine infusion 50 mg in 500 ml was instituted at the first signs of maternal hypotension in seven patients. Although significant decreases in mean maternal systolic, mean and diastolic arterial pressures were recorded, the individual decreases in pressure were less than 30 mmHg in all except two patients. In general placental blood flow did not change, although there was a marked increase in one patient with toxemia and a decrease in one woman with diabetes mellitus. The babies were unaffected at delivery. Preventive measures, especially the ‘preload’ infusion, were important in the maintenance of adequate placental perfusion in patients undergoing Caesarean section under subarachnoid blockade.

Kinsella SM and colleagues (2001)⁽²⁰⁾ reviewed the articles and found that reflex cardiovascular depression with vasodilation and bradycardia has been variously termed vasovagal syncope, the Bezold–Jarisch reflex and neurocardiogenic syncope. The circulatory response changes from the normal maintenance of arterial pressure to parasympathetic activation and sympathetic inhibition, causing hypotension. This change was triggered by reduced cardiac venous return as well as through affective mechanisms such as pain or fear. It was probably mediated in part via afferent nerves from the heart, but also by various non-cardiac baroreceptors which might become paradoxically active. This response might occur during regional anaesthesia, haemorrhage or supine inferior vena cava compression in pregnancy; these factors were additive when combined. In these circumstances hypotension might be more severe than that caused by

bradycardia alone, because of unappreciated vasodilation. Treatment included the restoration of venous return and correction of absolute blood volume deficits. Ephedrine was the most logical choice of single drug to correct the changes because of its combined action on the heart and peripheral blood vessels. Epinephrine must be used early in established cardiac arrest, especially after high regional anesthesia.

Saravanan S and colleagues (2006)⁽²⁾ conducted a study of equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in cesarean section. The patients were randomized into two groups. The first patient in Group A received 50 mg of ephedrine in saline 0.9% w/v, 500 ml, at 999 ml/h, the maximum rate possible on the pump and the first patient in Group B received 500 mg of phenylephrine in saline 0.9% w/v, 500 ml, at the same rate. The initial dose for dilution was an arbitrary choice. The dose of vasopressor in the saline bag for every subsequent patient was established by the efficacy of the dose in preventing hypotension in the previous patient according to the technique of up-down sequential allocation. Minimum vasopressor dose for each drug was determined according to the Dixon-Massey formula. The results were the minimum vasopressor dose in saline 500 ml was 532.9 mg (95% CI 506.0–559.8) for phenylephrine and 43.3 mg (95% CI 39.2–47.3) for ephedrine. The concentration needed for equivalence at an infusion rate of 999 ml/h was 1.07 mg/ml for phenylephrine and 86.66 mg/ml for ephedrine. Mean (SD) dose used for phenylephrine was 496.45 (78.3) mg and for ephedrine 39.64 (6.33) mg. They concluded that the study demonstrated a potency ratio of 81.2 (95% CI 73.0–89.7) for equivalence between phenylephrine and ephedrine in prevention of hypotension after spinal anaesthesia for cesarean section.

W.D. Ngan Kee and colleagues (2008)⁽¹¹⁾ conducted a randomised double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anesthesia for non-elective caesarean section, they compared boluses of phenylephrine 100 mcg with ephedrine 10 mg for treating hypotension (systolic blood pressure < 100 mmHg) in 204 patients having non-elective cesarean section under spinal anesthesia. Umbilical arterial (UA) and venous (UV) pH and base excess were similar in both groups. In the ephedrine group, UA lactate concentration was higher (median 2.6 [interquartile range 2.3–3.3] vs 2.4 [1.9–3.0] mmol/l, $p = 0.002$) and UV lactate concentration was higher (2.5 [2.2–3.2] vs 2.3 [1.9–2.8] mmol/l, $p = 0.016$) and more patients had nausea or vomiting (12.7% vs 3.9%, $p = 0.02$). Clinical neonatal outcome was similar. Of the protocol-compliant patients ($n = 148$), UA PO₂ and UV PO₂ were lower in the phenylephrine group although oxygen content was similar. They concluded that phenylephrine and ephedrine are both suitable vasopressors for use in non-elective caesarean sections.

Dyer RA and colleagues (2009)⁽¹³⁾ conducted a study on hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. Forty-three patients were randomized to receive 80 mcg of phenylephrine or 10 mg of ephedrine. Both pulse waveform analysis and transthoracic bioimpedance changes were used to estimate stroke volume in each patient. Hemodynamic responses to spinal anesthesia and oxytocin were also recorded. A subgroup of 20 patients was randomized to receive oxytocin compared with oxytocin plus 80 mcg of phenylephrine after delivery. Mean CO and maximum absolute response in CO were significantly lower during 150 seconds after phenylephrine administration than after ephedrine (6.2 vs. 8.1 L/min, $P < 0.001$, and 5.2 vs. 9.0 L/min, $P < 0.0001$, respectively for pulse waveform analysis, and 5.2 vs. 6.3 L/min, $P < 0.01$ and 4.5 vs. 6.7 L/min, $P < 0.0001$, respectively for bioimpedance changes). Cardiac output (CO) changes correlated with heart rate changes. Coadministration of phenylephrine obtunded oxytocin-induced decreases in systemic vascular resistance and increases in heart rate and CO. Trends in CO change were similar using both pulse waveform analysis and transthoracic bioimpedance monitor. The conclusion were bolus phenylephrine reduced maternal CO, and decreased CO when compared with ephedrine during elective spinal anesthesia for cesarean delivery. CO changes correlated with heart rate changes after vasopressor administration, emphasizing the importance of heart rate as a surrogate indicator of CO. Coadministered phenylephrine obtunded hemodynamic responses to oxytocin.

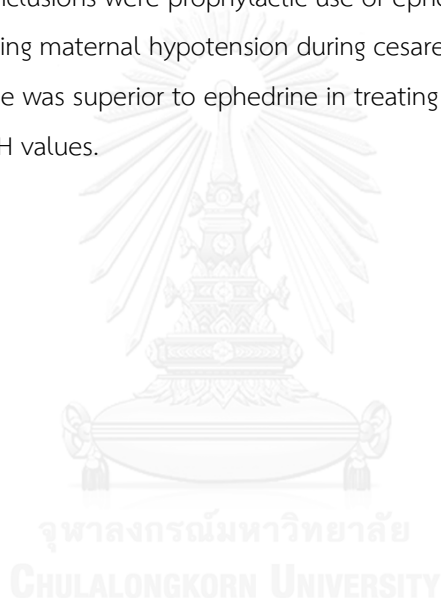
Prakash S and colleagues (2010)⁽¹²⁾ conducted a study on maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomised study. It was a randomised double-blind study, women received boluses of either ephedrine 6 mg (group E; n=30) or phenylephrine 100 mcg (group P; n=30) whenever maternal systolic pressure was less than 80% of baseline. The results were systolic pressure changes were comparable in the two groups. There were no differences in the incidence of bradycardia (group E: 0% vs. group P: 16.7%; $P > 0.05$), nausea (group E: 13% vs. group P: 0; $P > 0.05$) and vomiting (group E: 3.3% vs. group P: 0; $P > 0.05$). Umbilical artery (UA) pH (group E: 7.29 ± 0.04 vs. group P: 7.32 ± 0.04 ; $P = 0.01$) and venous pH (group E: 7.34 ± 0.04 vs. group P: 7.38 ± 0.05 ; $P = 0.002$) were significant greater in group P than in group E. UA base excess was significantly less in group E (-2.83 ± 0.94 mEq/L) than in group P (-1.61 ± 1.04 mEq/L; $P < 0.001$). Apgar scores at 1, 5 and 10min and neurobehavioral scores at 2-4 h, 24 h and 48 h were similar in the two groups ($P > 0.05$). The conclusion were phenylephrine 100 mcg and ephedrine 6 mg had similar efficacy in the treatment of maternal hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. Neonates in group P had significantly higher umbilical arterial pH and base excess values than those in group E, which was consistent with other studies.

M. Veeseer, et al. (2012)⁽⁸⁾ conducted a systematic review and cumulative meta-analysis. Hypotension, hypertension, and bradycardia of the mothers, fetal acidosis defined as a pH < 7.20, and the continuous variables base excess (BE) and arterial pCO₂ of the neonates were recorded. The criteria for eligibility were fulfilled by 20 trials including 1069 patients. The relative risk of true fetal acidosis was 5.29 (95%CI 1.62 to 17.25) for ephedrine versus phenylephrine (P = 0.006). BE values after ephedrine use were significantly lower than after phenylephrine (WMD -1.17; 95% CI -2.01 to -0.33). Umbilical artery pCO₂ did not differ. Mothers treated with ephedrine had a lower risk for bradycardia (RR 0.17; 95%CI 0.07 to 0.43; P = 0.004). No differences between vasopressors were observed for hypotension and hypertension. They concluded that the result could clearly demonstrate a decreased risk of fetal acidosis associated with phenylephrine use. In addition with our findings for BE, this suggested a favorable effect of phenylephrine on fetal outcome parameters. The mechanism of pH depression was not related to pCO₂.

Ashraf S, et al.(2012)⁽¹⁾ reviewed highlights the effects of phenylephrine compared with ephedrine on maternal hemodynamics (arterial blood pressure, heart rate, and cardiac output), and occurrence of intraoperative nausea and vomiting. The impact of the administration of phenylephrine as a bolus for the treatment of established hypotension compared with its administration as a prophylactic infusion was discussed. This article also reviewed the impact of phenylephrine compared with ephedrine on uteroplacental perfusion, and fetal outcomes such as neonatal acid-base status and Apgar scores. The optimum dosing regimen for phenylephrine administration was also discussed. The conclusion were both ephedrine and phenylephrine were effective in managing spinal anesthesia-induced hypotension. Phenylephrine might be associated with a lower incidence of intraoperative nausea vomiting (IONV), and higher umbilical artery pH and base excess compared with ephedrine. However, the difference in pH was small and unlikely to be clinically relevant in low-risk deliveries. Administration of phenylephrine as a prophylactic infusion was more effective in reducing the incidence of hypotension and IONV compared with bolus administration. However, phenylephrine use was associated with a decrease in maternal cardiac output. The clinical significance of this reduction in healthy low-risk parturients was unclear. Studies suggested that such changes do not appear to have any consequences in healthy mothers. The optimum phenylephrine administration regimen was unclear. Studies addressing the use of phenylephrine in high-risk pregnancies, such as those complicated by placental insufficiency, preeclampsia, and growth restriction, were needed.

Fu-Qing Lin, et al (2012)⁽²⁶⁾ conducted an update meta-analysis. The medline, embase, and the cochrane library electronic databases were searched using the medical subheading terms or key words “ephedrine,” “phenylephrine,” “cesarean section,” “spinal anesthesia,”

“hypotension,” “combined spinal-epidural anesthesia,” and “randomized controlled trial. A total number of 15 trials and 742 parturients under elective cesarean sections were analyzed. When used to prevent hypotension, patients receiving ephedrine and phenylephrine did not differ significantly in the incidence of hypotension (RR = 1.22; 95% CI, 0.83 to 1.80), umbilical arterial pH values (SMD = 0.38; 95% CI 1.67 to 0.92) or venous pH values (SMD = 0.18; 95% CI 0.44 to 0.07). An administration routes did not affect the incidence of hypotension and umbilical blood pH values. When used to treat hypotension, patients given ephedrine and phenylephrine had comparable incidence of intra-operative hypotension (RR = 0.79; 95% CI, 0.40 to 1.56), while parturients receiving phenylephrine had neonates with higher umbilical arterial pH values (SMD = 1.32; 95% CI 2.35 to 0.30) and venous pH values (SMD = 0.79; 95% CI 1.09 to 0.49) than those given ephedrine. The conclusions were prophylactic use of ephedrine and phenylephrine were both effective in preventing maternal hypotension during cesarean section under spinal anesthesia; phenylephrine was superior to ephedrine in treating hypotension, evidenced by higher umbilical blood pH values.



CHAPTER III

Research methodology

3.1 Research Question

3.1.1 Primary research question

What is the incidence of phenylephrine-induced serious bradycardia in treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean section?

3.1.2 Secondary research question

1. What are the risk factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia in treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean section?

2. What are the other side effects of phenylephrine use in the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension among patients undergoing cesarean section?

3.2 Objectives:

3.2.1 Primary objective

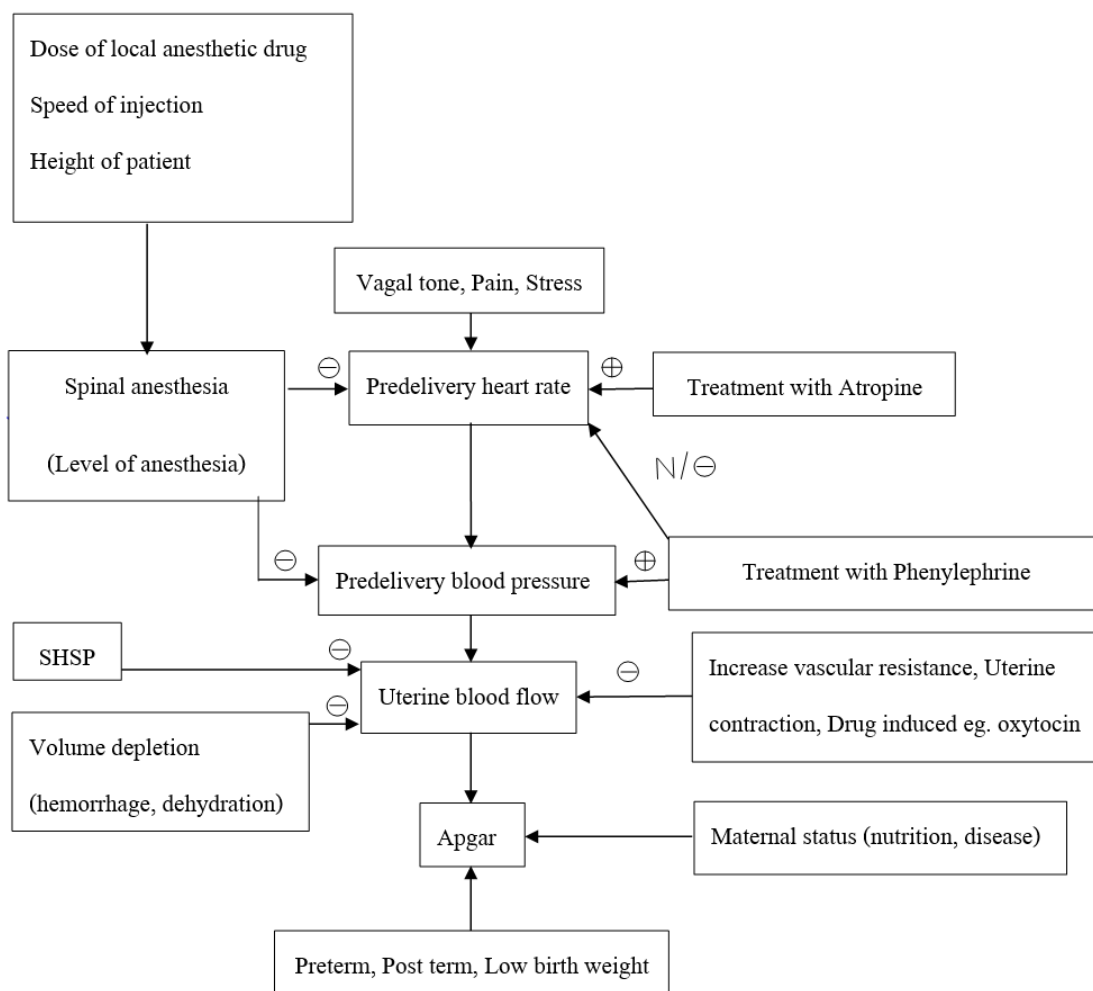
To determine the incidence of phenylephrine-induced bradycardia in treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean section.

3.2.2 Secondary objectives

1. To identify risk factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia; exploration of the potential diagnostic utility of identified risk factors; for using phenylephrine in treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean section.

2 To identify the other side effects of using phenylephrine in treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean section.

3.3 Conceptual Framework



Keywords: phenylephrine, vagal tone, bradycardia, spinal anesthesia-induced hypotension and supine hypotensive syndrome of pregnancy (SHSP).

3.4 Operational Definition:

A. Serious bradycardia :

1. Heart rate (HR) < 60 /min + Systolic blood pressure (SBP) < 80 % of baseline or < 90 mmHg
2. Heart rate (HR) < 45 /min

B. Hypotension : SBP < 80% of baseline or < 90 mmHg.

C. Supine hypotensive syndrome of pregnancy (SHSP) : no definite definition

So this study used the definition of Orthostatic Hypotension (OH)⁽²⁵⁾ instead ,that has been formally defined by expert consensus as a fall in SBP of at least 20 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) of at least 10 mmHg when change from left lateral decubitus to supine position.

D. ASA Physical Status Classification System

Class I : A normal healthy patient.

Class II : A patient with mild systemic disease.

Class III : A patient with severe systemic disease.

Class IV: A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life.

Class V : A moribund patient who is not expected to survive without the operation.

Class VI : A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes.

E. Chronic hypertension⁽²⁷⁾ : Hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) first detected before the 20th week of pregnancy or persist ≥ 12 weeks postpartum.

F. Gestational hypertension⁽²⁷⁾ : SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg in a previously normotensive pregnant woman who is ≥ 20 weeks of gestation and has no proteinuria or new signs of end-organ dysfunction.

G. Preeclampsia⁽²⁷⁾ : Hypertension + proteinuria.

(BP : SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg on two occasions at least two hours apart of 20 weeks gestational in a woman with previously normal BP.

: SBP ≥ 160 mmHg and/or DBP ≥ 110 mmHg, hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy.)

Or in absence of proteinuria, new-onset of hypertension with new onset of the followings; thrombocytopenia, renal insufficiency, impaired liver function, pulmonary edema, cerebral or visual symptoms.

H. Preterm⁽²⁸⁾ : Gestation age less than 37 weeks.

I. **Postterm**⁽²⁸⁾ : Gestation age greater than or equal 42 weeks.

J. **Low birth weight** : A live born infant with birth weight less than 2,500 g.

3.5 Research design: Descriptive cross-sectional study.

3.6 Research methodology:

3.6.1 Population and Sample

Target population: Pregnant women undergoing cesarean section under spinal anesthesia.

Study population: Eligible subjects include all consecutive pregnant women undergoing cesarean section under spinal anesthesia in Chaoprayayomraj hospital, Suphanburi province and King Chulalongkorn Memorial hospital.

3.6.2 Patient selection

Inclusion criteria:

- ASA I,II
- Age greater than or equal to 18 years old.
- Singleton baby.
- Gestational age greater than or equal to 37 weeks.

Exclusion criteria:

- Chronic hypertension, gestational hypertension or preeclampsia.
- Cardiovascular disease (ischemic heart disease, valvular heart disease, cardiac defect) or cerebrovascular disease (stroke, cerebral aneurysm, cerebral arteriovenous malformation)
- Complicated obstetrics (abruptio placentae, placenta previa)
- Known fetal abnormalities (intrauterine growth retardation(IUGR), fetal cardiac disease)
- History use of monoamine oxidase inhibitor (MAOI).
- History use of other drugs that prolonged heart conduction(PR or QT interval)
- Contraindications to spinal anesthesia (coagulopathy, intracranial space occupying lesion or patient refusal)

3.6.3 Sample size calculation

The sample size estimation was based on the data from the similar previous study¹²

$$n = \frac{Z^2 (p (1-p))}{d^2}$$

Where:

n is the size of sample;

Z is the z-statistics for the desired level of confidence;

p is the estimate of expected proportion with the variable of interest in the population;

d is the acceptable error (half width of the desired interval).

For a confidence level of 95%, α was 0.05, $Z_{\alpha/2}$ was 1.96, and d was 0.026

Accepted serious bradycardia from the similar previous study⁽¹²⁾ found that 10% of the patients developed serious bradycardia and received atropine.

This study used d = 0.026 and the total sample size was 509. Because it was suitable for the number of sample size and the duration of data collection.

3.6.4 Research protocol

Approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital and from Chaoprayayomraj Hospital, Suphanburi Province, Thailand. The study protocol was registered in the Thai Clinical Trials Registry (TCTR ID: TCTR20141017001) with the title Safety of Phenylephrine in Antihypotensive Treatment during Spinal Anesthesia for Cesarean Section.

All patients gave written informed consent to participate in the study and data collection was performed from 1 July 2014 to 15 March 2015.

Demographic data was obtained at the wards on the evening before the day of surgery. A nurse anesthetist recorded the non-invasive blood pressure (NIBP) and heart rate (HR) of the parturient at rest in a tranquil environment in 3 positions. Averaged systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR) from 3 consecutive readings taken in the supine position with left uterine displacement for 5 minutes before readings were taken were defined as baseline values. The same measurements were repeated in the left lateral and supine positions to determine supine hypotensive syndrome of pregnancy (SHSP). In emergency cases, average NIBP and HR were recorded only in supine position with left uterine displacement due to time limitation.

On the day of surgery, fluid preload of 0.9% NaCl solution 10 ml/kg IV was given over a 15-20 minute period before performing spinal anesthesia. After standard monitoring instruments were applied, parturient was positioned in the left lateral position and spinal anesthesia was performed with a 27-gauge Quincke spinal needle at the L2 to L3 or L3 to L4 vertebral interspace. After confirmation of free flow of cerebrospinal fluid, 2.2 to 2.4 ml of 0.5% hyperbaric bupivacaine were adjusted according to the parturient's height and 0.2 mg of preservative free morphine were injected intrathecaly. The patient was then positioned in the supine position with left uterine displacement at 15°.

One-minute automatic interval NIBP, HR, and SpO₂ were monitored immediately after administration of spinal medication (defined as Time 0), with continuous monitoring until the baby was delivered. Oxygen 6 L/min was given via face mask from induction of spinal anesthesia until delivery. Dermatomal level of anesthesia was assessed by loss of cold sensation discrimination at 1st and 5th minute after administration of spinal anesthesia. Sensory block to T5 level was determined as adequate anesthesia for cesarean section.

Incidence of hypotension (SBP < 80% of baseline or < 90mmHg), reactive hypertension (SBP > 120%), and serious bradycardia (HR < 60 bpm and hypotension or HR < 45 bpm) were

recorded. If hypotension occurred, phenylephrine 100 mcg/1 ml was administered via intravenous bolus. Patient pHR was recorded immediately preceding administration of phenylephrine. Additional phenylephrine doses were given every 1 minute if hypotension persisted. Serious bradycardia was treated by atropine 0.6 mg IV with doses repeated every 2 minutes, as needed. An external pacemaker was prepared and ready for use if serious bradycardia did not respond to maximum dose of atropine (3 mg).

After delivery, oxytocin 20 units in 0.9% NaCl 1000 ml was given via intravenous infusion. Cases with heart block, arrhythmia, and/or cardiac arrest were recorded and prompt treatment was given. The following times were recorded: administration of spinal anesthesia, skin incision, uterine incision, baby delivery. Baby birth weight, and Apgar scores at 1st and 5th minute were also recorded.



3.6.5 Data collection

Type of data and collection time

1. Demographic data and baseline variables (preoperative period)

: be evaluated after participant was enrolled and signed the informed consent.

: continuous data were

- Age
- Body weight
- Height
- Gestation age
- Baseline NIBP (mmHg) and HR (beat per minute) in supine , lateral and supine position with left uterine displacement 15°

: categorical data were

- ASA physical status
- Indication of cesarean section (oligohydramnios, cephalopelvic disproportion (CPD), previous cesarean section, premature rupture of membrane (PROM), breech presentation, decrease fetal movement and others.)
- Supine hypotensive syndrome of pregnancy

2. Relevant data pertaining to anesthesia and surgery (intraoperative period)

: continuous data were

- Time interval from spinal anesthesia to skin incision
- Time interval from spinal anesthesia to Uterine incision
- Time interval from spinal anesthesia to Baby delivery

: categorical data was

- Anesthetic level at 1st and 5th minute

3. Baby characteristics (postoperative period)

: continuous data was

- Birth weight

: categorical data were

- Apgar score at 1st and 5th minute

4. Primary outcome variable (intraoperative period)

: categorical data was

- serious bradycardia

5. Secondary outcome variable

1. Factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia.

- pretherapeutic heart rate (intraoperative period)
- all variables in demographic data, baseline characteristic and relevant data pertaining to anesthesia and surgery.

2. Other side effects of phenylephrine administration

- heart block
- premature ventricular contraction
- premature atrial contraction
- persistent bradycardia
- asystole
- others



3.6.6 Method of measurement

Case record form:

1. Demographic data and baseline variables

: continuous data

- Age in year.
- Body weight in kilogram.
- Height in centimeter.
- Gestation age in week.
- Baseline NIBP in mmHg and HR in beat per minute.

: categorical data

- ASA physical status in I or II.
- Indication of cesarean section (oligohydramnios, cephalopelvic disproportion (CPD), previous cesarean section, premature rupture of membrane (PROM), breech presentation, decrease fetal movement and others) in frequency.
- Supine hypotensive syndrome of pregnancy in yes or no.

2. Relevant data pertaining to anesthesia and surgery

: continuous data

- Time interval from spinal anesthesia to skin incision in minute.
- Time interval from spinal anesthesia to Uterine incision in minute.
- Time interval from spinal anesthesia to Baby delivery in minute.

: categorical data

- Anesthetic level at 1st and 5th minute in L5 to C1 dermatomal level.

3. Baby characteristics

: continuous data

- Birth weight in gram.

: categorical data

- Apgar score at 1st and 5th minute in 0 – 10 points.

4. Primary outcome variable

: categorical data

- serious bradycardia in yes or no.

5. Secondary outcome variable

1. Factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia.

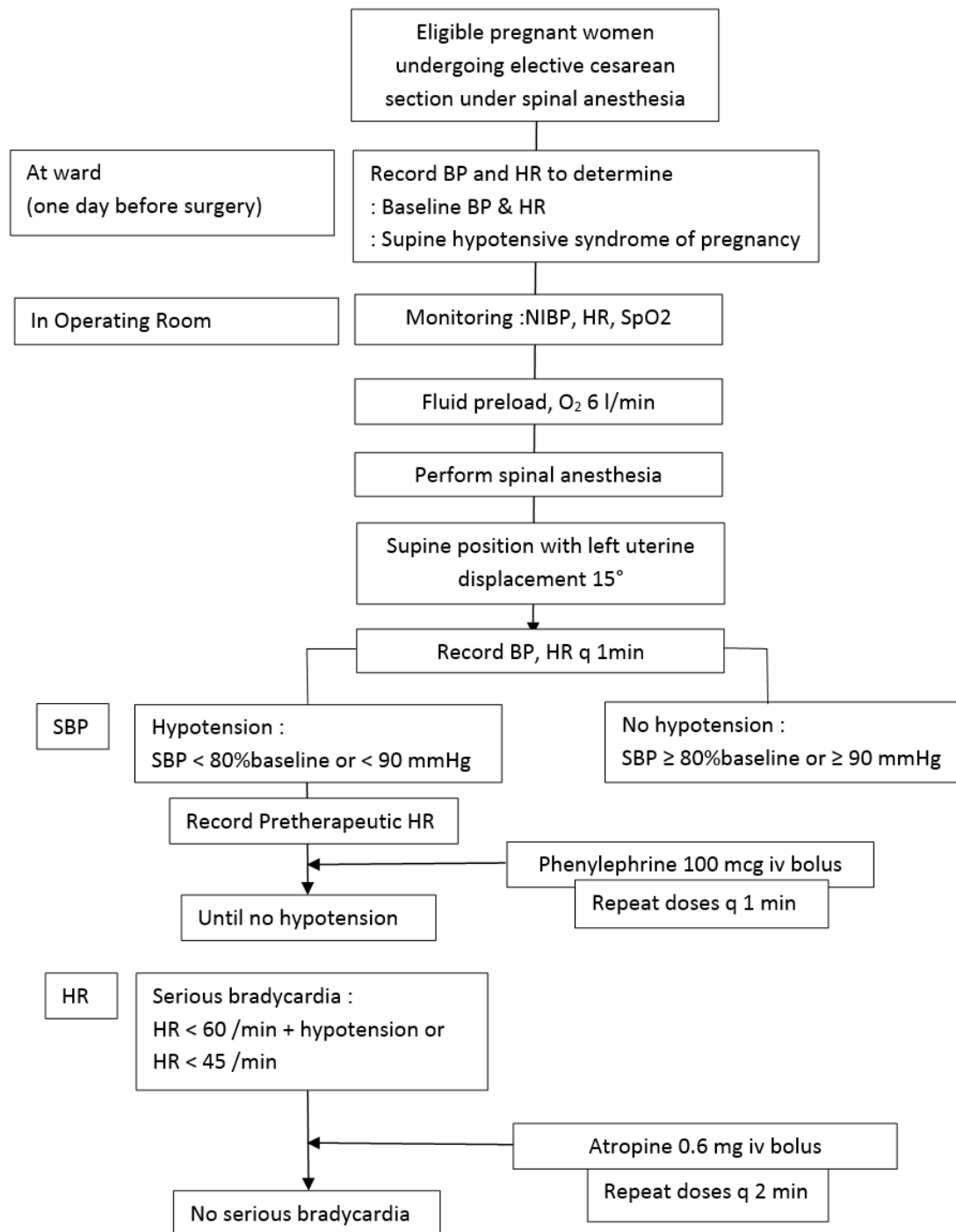
- pretherapeutic heart rate in beat per minute,
- all variables in demographic data, baseline characteristic and relevant data pertaining to anesthesia and surgery.

2. Other side effects of phenylephrine administration in yes or no.

- heart block
- premature ventricular contraction
- premature atrial contraction
- persistent bradycardia
- asystole
- others



3.6.7 Study flow chart



3.6.8 Data Analysis

Part 1: Demographic data, baseline hemodynamics, relevant data pertaining to anesthesia, surgery, and neonatal characteristics

- Continuous data were presented with mean (SD) or median (IQR) and analyzed using unpaired t-test or Mann-Whitney U test, where appropriate for assumption.
- categorical data were presented with number(n) and percentage(%) and analyzed using chi square or Fisher exact test, where appropriate for assumption.
- A level of significant is p-value < 0.05.

Part 2: Variables associated with serious bradycardia

Analyzed by univariable logistic regression, presented as crude odds ratio with 95% confidence interval and select the variable of p < 0.05 to put in the model of multivariable logistic regression and presented as adjusted odd ratio with 95% confidence interval and p-value.

A level of significant is p-value < 0.05

Analyses were performed by using Stata version 12 (Copyright 1985-2011 StataCorp LP)

3.6.9 Ethical consideration

1. Pregnant women and baby were the vulnerable subject. So at ward, one day before surgery the protocol was explained to these parturients with her family and an overnight of time was given for their decision and informed consent before study enrollment. However, they could withdraw from this study at anytime according to the principal of respect for persons in Belmont report.

2. Spinal anesthesia was the standard method for cesarean section and phenylephrine was declared a vasopressor of choice for antihypotensive treatment during spinal anesthesia for cesarean section because of a favorable effect on fetal metabolism. Phenylephrine-induce maternal bradycardia can be easily corrected with atropine. Closed monitoring and prompt treatment were important for taking care of maternal safety and fetal well-being according to the principal of beneficence in Belmont report.

3. Parturients were recruited into this study with the same inclusion and exclusion criteria according to the principal of justice in Belmont report.

4. The research proposal must be approved by the ethical committee of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and Chaoprayayomraj hospital, Suphanburi province before starting the study.

5. There were lots of personal data and the other information, all data would be kept in a personal investigator's computer. Passwords were required to access the data. The Results of were presented in general, not as individual data.

6. No conflict of interest of this study.

CHAPTER IV

Results

For a total of 509 participants, 150 parturients were recruited at King Chulalongkorn Memorial Hospital and 359 parturients were recruited at Chaoprayayomraj Hospital during the study period. Incidence of phenylephrine-induced serious bradycardia was 11% (n=56, 95% CI 8.0-14.0). Incidence of bradycardia (HR < 60 bpm) was 28.9% (n=147, 95% CI 24.9-32.8). Four patients had pHR < 60 bpm (bpm results: 58, 57, 56, 54) while phenylephrine was being given for treatment of hypotension. One patient (pHR 57 bpm) developed serious bradycardia and received atropine 0.6 mg IV bolus for rescue treatment. Demographic data are shown in Table 1. Comparing between the serious bradycardia and no serious bradycardia groups, there was a statistically significant difference in height between the two groups. No statistically significant difference was found in age, body weight, GA, ASA, indication and the incidence of SHSP between the serious bradycardia and no serious bradycardia groups (7.3% and 5.5%, respectively and *p*-value 0.72)

Table 1 Demographic data

Variables	Serious bradycardia group (n=56)		No serious bradycardia group (n=453)		<i>p</i> -value
	Mean/Median	Sd/IQR	Mean/Median	Sd/IQR	
	Age (yr)	30.4	6.5	29.4	
Body weight (kg)	68.4	10.9	72.2	13.2	0.05 ^a
Height (cm)	156.4	6.1	158.2	5.9	0.01 ^a
Gestation age (wk)	38	38-39	38	38-38	0.53 ^b
ASA status n (%)	56 (100)		451 (99.6)		0.38 ^c
I	56 (100)		438 (97.1)		
II	-		13 (2.9)		
Indication n (%)	56 (100)		449 (99.1)		0.05 ^c
Oligohydramnios	5 (8.9)		50 (11.1)		
CPD	23 (41.1)		192 (42.8)		
Previous c/s	26 (46.4)		189 (42.1)		

PROM	2 (3.6)	0	
Breech	0	15 (3.3)	
SHSP n (%)	41 (73.2)	364 (80.5)	0.72 ^c
yes	3 (7.3)	20 (5.5)	
no	38 (92.7)	344 (94.5)	

a=unpaired t-test; b=Mann-Whitney U test; c=Fisher exact test; d=Chi square test

Baseline hemodynamics, intraoperative HR changes, administered phenylephrine doses, relevant data pertaining to anesthesia and surgery, and neonatal outcome are presented in Table 2. All were analyzed by using Mann-Whitney U test. There were statistically significant differences in baseline DBP, baseline HR, pHR, anesthetic level at 1st minute, duration of induction-to-uterine incision, and induction-to-delivery between the serious bradycardia and no serious bradycardia groups. The dose range of phenylephrine administration among all study subjects was 100-700 mcg, with no statistically significant differences between the two groups. Incidence of HR < 60 bpm before phenylephrine administration was 3.57% and 0.44% in the serious and no serious bradycardia groups, respectively ($p=0.06$). The neonatal characteristics was within normal limit and no statistically significant differences between the two groups.

Table 2 Baseline hemodynamics, relevant data pertaining to anesthesia, surgery, and neonatal characteristics.

Variables	Serious bradycardia group (n=56)		No serious bradycardia group (n=453)		p-value
	Median	IQR	Median	IQR	
Baseline SBP (mmHg)	120	110- 125.3	119	111- 128.7	0.37
Baseline DBP (mmHg)	70	62.7- 75	73.3	67- 80.7	0.002
Baseline HR (bpm)	82.9	74- 89	86.3	80.3- 95	0.003
Pretherapeutic HR (bpm)	79.5	67- 95.5	95	82- 113	<0.001
HR difference at 1 minute after phenylephrine administration	13	6- 27	12	5- 22	0.27

Total amount of phenylephrine (mcg)	200	100-200	100	100-200	0.14
Relevant data pertaining to anesthesia and surgery					
Anesthetic level (dermatome)					
at 1 st min	T6	T4-T10	T8	T6-T10	<0.001
at 5 th min	T4	T4-T4	T4	T3-T4	0.27
Incision interval (min)					
Induction - skin	4	3-5	4	3-5	0.70
Induction - uterine	8	6-11	7	6-9	0.03
Induction - delivery	9	8-13	9	7-10	0.01
Neonatal characteristics					
Apgar score					
at 1 st min	9	9-9	9	9-9	0.67
at 5 th min	10	10-10	10	10-10	0.48
Birth weight (g)	3040	2810-3265	3130	2905-3410	0.05

Univariable logistic regression showed association between serious bradycardia and the following factors: pHR, height, baseline DBP, anesthetic level at 1st minute, and baseline HR ($p < 0.05$) (Table 3). No multicollinearity (VIF: 1.00-1.41) was found among these factors. Multivariable logistic regression demonstrated that pHR was significantly associated with serious bradycardia after adjusting for height, baseline DBP, and anesthetic level at 1st minute (adjusted OR 0.96, 95% CI 0.94-0.98, $p < 0.001$, AuROC 0.76). A one bpm increment increase in pHR reduced the incidence of serious bradycardia by 4%. This result demonstrated that pHR is the predictor of serious bradycardia after phenylephrine administration in acceptable level⁽²⁹⁾.

Table 3 Univariable and multivariable logistic regression evaluating factors associated with phenylephrine-induced serious bradycardia.

	Crude OR (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -value
pHR	0.96 (0.95 - 0.98)	<0.001	0.96 (0.94 - 0.98)*	<0.001
Height	0.94 (0.90 - 0.99)	0.014	0.94 (0.89 - 0.98)	0.015
Baseline DBP	0.95 (0.93 - 0.98)	0.002	0.97 (0.94 - 0.99)	0.03
Anesthetic level at 1 st min	1.18 (1.07 - 1.29)	0.001	1.13 (1.02 - 1.23)	0.02
Baseline HR	0.96 (0.93 - 0.99)	0.03	0.98 (0.95 - 1.01)**	0.285

*Adjusted for height, baseline DBP, and anesthetic level at 1st min

**Adjusted for pHR, height, baseline DBP, and anesthetic level at 1st min

Incidence of serious bradycardia in various ranges of 5 bpm pHR intervals also demonstrated association, which confirmed the results from multivariable logistic regression analysis (Chart 1, Table 4). Incidence of serious bradycardia in parturients with pHR greater than 80 (about 10%) was the half that of patients with pHR in the range of 61-80 bpm (about 20%). Patients in the pHR range equal to or below 60 bpm showed a higher incidence of up to 50% (Table 4). In a comparison between incidence in the pHR > 80 bpm range and the other two ranges, incidence of serious bradycardia increased to 3.55 times (95% CI 1.81-6.93) and 12.81 times (95% CI 4.40-37.30) in the 61-80 bpm range and ≤ 60 bpm range, respectively.

Figure 1 Incidence of serious bradycardia (%) and number of serious and no serious bradycardia patients in 5-minute pHR intervals

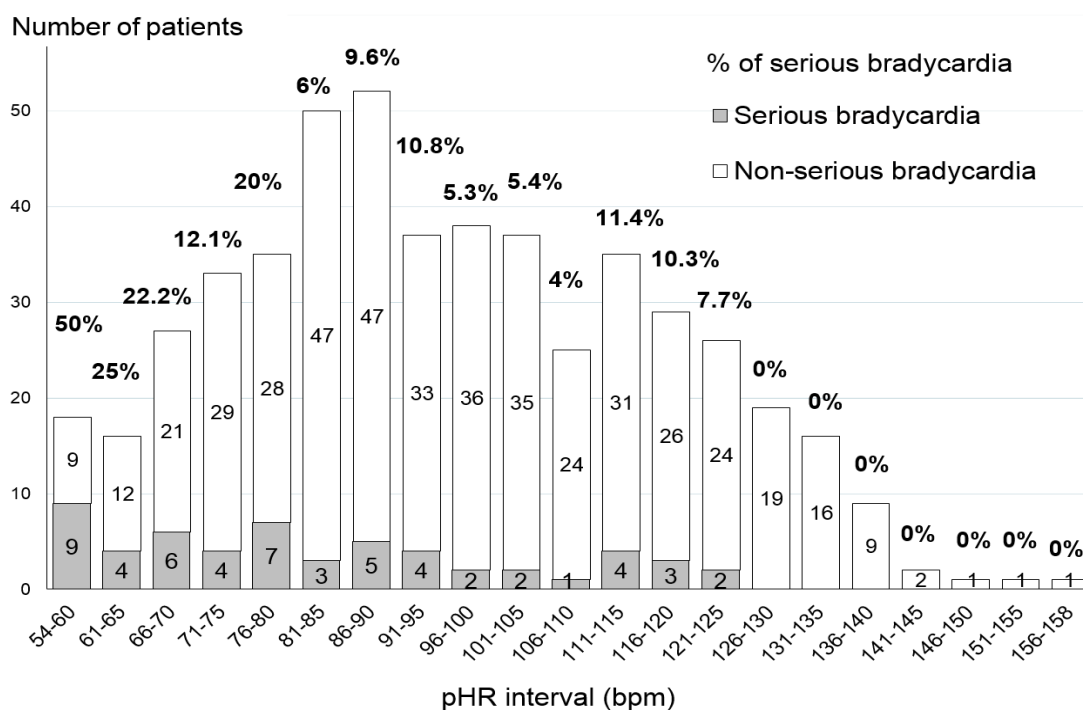


Table 4 Univariable and multivariable logistic regression evaluating the association between pHR (interval) and phenylephrine-induced serious bradycardia

	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
pHR > 80 bpm				
pHR 61-80 bpm	2.42(1.34-4.36)	0.003	3.55 (1.81-6.93) *	<0.001
pHR ≤ 60 bpm	9.45 (3.58-24.96)	<0.001	12.81 (4.40-37.30) *	<0.001

*Adjusted for height, baseline DBP, and anesthetic level at 1st min

Incidence of reactive hypertension (RHT) was 5.7% (n=29, 95% CI 3.68-7.71). There were 15, 10, 4 cases developed RHT after total 100, 200 and 300 mcgs of phenylephrine administration, respectively. The parturients who received 400 to 700 mcgs of phenylephrine did not develop RHT. There was a statistically significantly higher incidence in the serious bradycardia group than in the no serious bradycardia group (16.07% and 4.42%, respectively; $p=0.002$). This difference was associated with and attributable to the administration of atropine. However, no clinically significant differences in hypertensive crisis symptoms were found between the two groups.

The number and incidence of atrioventricular block (AVB) was 7 and 1.38% (95% CI 0.4-2.4), respectively. Four cases were 1st degree AVB and 3 cases were 2nd degree AVB (Mobitz I). One AVB case showed asymptomatic ECG change to sinus bradycardia with junctional rhythm and then to Mobitz I. Duration of this abnormality lasted 1-2 minutes and then returned to normal sinus rhythm after IV administration of 0.6 mg atropine. The other 6 cases developed within minutes and then spontaneously returned to normal.

One case of supraventricular tachycardia was found. After 1 minute of phenylephrine administration, the patient developed one premature ventricular contraction and one premature atrial contraction. After 2 minutes of phenylephrine administration, supraventricular tachycardia (117 bpm) developed, but spontaneously resolved within 10 seconds without any hypoperfusion symptoms. During the study, no external pacemaker was used and no severe abnormal ECG or cardiac arrest occurred.

Table 5. Intraoperative side effects of phenylephrine administration

Variables	All subjects (n=509)	
	N	(%)
Reactive hypertension	29	(5.7)
AV block	7	(1.38)
1 st degree	4	(0.79)
2 nd degree (Mobitz I)	3	(0.59)
Premature ventricular contraction	3	(0.59)
Premature atrial contraction	7	(1.38)
Sinus arrhythmia	6	(1.19)
Supraventricular tachycardia	1	(0.19)

CHAPTER V

Discussion

The ideal vasopressor for antihypotensive treatment during cesarean section would be one that is effective and easy to use, has rapid onset, short duration of action, easy titration, has prophylactic use, and absent of any adverse maternal or fetal impact⁽³⁰⁾. Despite evidence in favor of phenylephrine as a superior antihypotensive treatment option, there remains widespread variation in choice, dosing and method of administration of vasopressors⁽¹⁾. Previously, both ephedrine and phenylephrine were recommended as equally efficacious vasopressors in obstetric anesthesia (The United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence Guidelines)⁽³¹⁾. As a consequence of improved fetal acid-base status, the ASA Task Force on Obstetric Anesthesia and Canadian guidelines declared phenylephrine preferable to ephedrine⁽³²⁾.

According to a previous study, different initial phenylephrine bolus doses of 100, 125, and 150 mcg did not significantly differ in efficacy in the treatment of post-spinal hypotension in patients undergoing elective caesarean delivery⁽³³⁾. The authors used 100 mcg intravenous bolus titration, given that blood pressure can be stabilized within the first 6 minutes and method of administration is practical and simple and does not involve the set-up of a syringe pump⁽³⁴⁾. Therapeutic indication was considered, because some studies reported a higher incidence of hypertension and bradycardia after prophylactic administration⁽³⁵⁾. Some evidence showed a decrease in cardiac output after phenylephrine that was correlated with reduced heart rate, emphasizing the importance of heart rate as a surrogate indicator of cardiac output⁽¹³⁾.

This study found the incidence of phenylephrine-induced serious bradycardia that required atropine for treatment to be 11%, which was similar to that of a previous report⁽¹²⁾ and there were the same method of phenylephrine administration, intravenous bolus that might be cause sudden increased vasoconstriction in peripheral artery and cause reflex serious bradycardia. Other studies^(17, 36) using intravenous bolus method of phenylephrine for antihypotensive treatment showed higher incidence of bradycardia (30-50%) so the further study of gradually injection of phenylephrine within 30-60 seconds is of interest. In addition, lower pHR increased the incidence of serious bradycardia. Lower height, baseline DBP, and higher anesthetic level after 1 minute of spinal anesthesia also increased incidence. These findings might result from rapid sympathetic blockade. However in clinical setting, median height was 156.4 cms and 158.2 cms in serious bradycardia group and no serious bradycardia group, respectively and median height of baseline DBP was 70 mmHg and 73.3 mmHg in serious bradycardia group and no serious bradycardia group, respectively that had no clinically significant differences. The results show the

association and direction of the pHR interval to predict the risk of serious bradycardia, which may help to guide physician clinical judgement when using phenylephrine. This study also supports some clinical protocols regarding the recommended use of phenylephrine in the presence of maternal tachycardia (heart rate > 110 bpm)⁽³⁷⁾. Because of the small number of the patient with SHSP (n=3 in serious bradycardia group and n=20 in no serious bradycardia group) caused under power to show the difference between two groups so the further study with larger sample size is required to find the association between SHSP and phenylephrine-induced serious bradycardia.

Bradycardia was mediated via the non-vagal component⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ and a reflex increase in vagal activity⁽⁴¹⁾. The non-vagal component is characterized as a consequence of reduced sympathetic activity. Increasing arterial blood pressure from phenylephrine caused a baroreflex-mediated inhibition of sympathetic nerve activity in conscious⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ and anesthetized rabbits⁽⁴⁵⁾. This action would reduce the release of endogenous noradrenaline and adrenaline, thus reducing stimulation of β_1 -adrenoceptors on SA nodal cells and resulting in a lowered HR⁽⁴¹⁾. This might be the main mechanism in this setting. Some reports described an association between phenylephrine and torsade de pointes (TdP)⁽⁴¹⁾. Furthermore, bradycardia is a risk factor for the development of (TdP), but TdP was not found in this study.

Abnormal ECGs showed benign AVB, premature atrial contraction, premature ventricular contraction, sinus arrhythmia, and short run SVT. These findings agreed with the literature, which describes events that occur over a short period of time and then spontaneously recover⁽⁴⁶⁾. An excess of vagotonia resulting from the higher site of the block might cause Mobitz I from AV node blockade. The likelihood of development of complete AVB is very low⁽⁴⁷⁾. Lai FM et al. reported ventricular bigeminy and suggested that this was most probably a stretch-induced ventricular arrhythmia due to increased ventricular afterload caused by phenylephrine⁽⁴⁸⁾. In addition to the direct effect of α -1 adrenergic activity, a previous study reported that phenylephrine also has β -adrenergic effects like tachycardia and supraventricular arrhythmia when administered at high doses⁽⁴⁹⁾.

Incidence of reactive hypertension (RHT) was found to be dose dependent, ranging from 25% to 82% in prophylactic phenylephrine infusions of 25, 50, 75, and 100 mcg/min. The administration of glycopyrrolate for management of bradycardia may also have contributed to incidence of reactive hypertension⁽³⁵⁾. George et al.⁽⁵⁰⁾ found no RHT in an up-down determination of the ED90 study of phenylephrine in the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension. Of note, the initial dose of phenylephrine in the George et al. study (100 mcg) was the same as the amount used in our study. This study showed the incidence of RHT was not phenylephrine-dose dependent. The result showed higher incidence of reactive hypertension (SBP > 20%

baseline) in the serious bradycardia group might be attributable to effect of atropine administration, but none of these patients presented with any symptoms of hypertensive crisis. The authors recommend careful observation of phenylephrine-induced bradycardia, as opposed to early treatment by atropine.

To protect both mother and baby, all parturients with serious bradycardia received atropine 0.6 mg intravenous bolus. This emphasizes the importance of careful monitoring of patients and early management of side effects⁽⁵¹⁾. This protocol may facilitate the prevention of advanced heart block.

Limitations

This study demonstrated the possible diagnostic utility of pHR to predict serious bradycardia after phenylephrine administration. However, further study is required to identify the optimal cut-off point of pHR for the safe use of phenylephrine.

What is already known on this topic :

Phenylephrine induces serious bradycardia. No severe adverse events can normally be expected from phenylephrine administration.

What this study adds :

Higher pHR reduces the incidence of serious bradycardia. If pHR is >80 bpm, incidence of serious bradycardia is less than 10%. If pHR is 61-80 bpm, incidence of serious bradycardia increases 3.55 times. In cases where pHR is \leq 60 bpm, incidence of serious bradycardia increases 12.81 times.

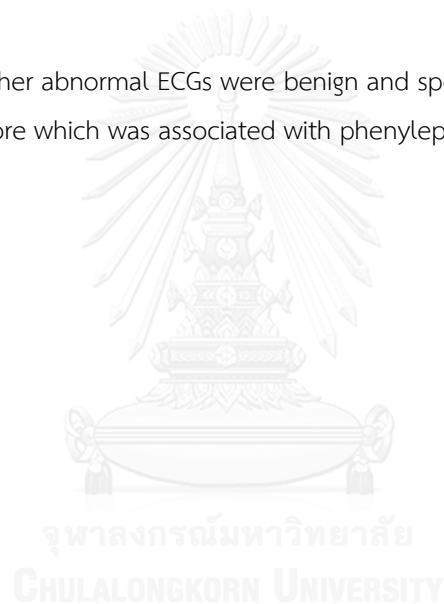
Lower height, baseline DBP, and higher anesthetic level at 1st minute increase the incidence of serious bradycardia.

CHAPTER VI

Conclusion

Phenylephrine is an alternative vasopressor for antihypotensive treatment during spinal anesthesia for cesarean section. It may induce benign bradycardia, which is temporary. The incidence of bradycardia where treatment was necessary, was higher in parturients with lower heart rates. However, this can be effectively treated by intravenous atropine. Higher pretherapeutic heart rates were found to be associated with reduced risks of serious bradycardia ; pretherapeutic heart rate between 61 and 80 bpm showed three times greater the risk of serious bradycardia than those over 80 bpm, while those below 60 bpm raised the stakes to twelve times.

Furthermore, other abnormal ECGs were benign and spontaneously recovered. No abnormality of Apgar score which was associated with phenylephrine was shown.





REFERENCES

1. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114(2):377-90.
2. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2006;96(1):95-9.
3. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):Cd002251.
4. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1230-7.
5. Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. 1974;40(4):354-70.
6. James FM, 3rd, Greiss FC, Jr., Kemp RA. An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1970;33(1):25-34.
7. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002;94(4):920-6, table of contents.
8. Veaser M, Hofmann T, Roth R, Klohr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(7):810-6.

9. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*. 1982;56(1):68-70.
10. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1295-302.
11. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section*. *Anaesthesia*. 2008;63(12):1319-26.
12. Prakash S, Pramanik V, Chellani H, Salhan S, Gogia AR. Maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomised study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(1):24-30.
13. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009;111(4):753-65.
14. Moran DH, Perillo M, LaPorta RF, Bader AM, Datta S. Phenylephrine in the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth*. 1991;3(4):301-5.
15. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009;111(3):506-12.
16. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1582-90.

17. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 1996;76(1):61-5.
18. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2004;98(3):815-21, table of contents.
19. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology.* 2008;109(5):856-63.
20. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth.* 2001;86(6):859-68.
21. Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol.* 1994;83(5 Pt 1):774-88.
22. Dickinson CJ. Fainting precipitated by collapse-firing of venous baroreceptors. *Lancet.* 1993;342(8877):970-2.
23. Mackey DC, Carpenter RL, Thompson GE, Brown DL, Bodily MN. Bradycardia and asystole during spinal anesthesia: a report of three cases without morbidity. *Anesthesiology.* 1989;70(5):866-8.
24. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology.* 1988;68(1):5-11.
25. Jouppila P, Jouppila R, Barinoff T, Koivula A. Placental blood flow during caesarean section performed under subarachnoid blockade. *Br J Anaesth.* 1984;56(12):1379-83.
26. Lin FQ, Qiu MT, Ding XX, Fu SK, Li Q. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(7):591-7.
27. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.

28. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.
29. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92-106.
30. Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: A current perspective. *World J Clin Cases*. 2015;3(1):58-64.
31. Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):264-72.
32. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;106(4):843-63.
33. Mohta M, Harisinghani P, Sethi AK, Agarwal D. Effect of different phenylephrine bolus doses for treatment of hypotension during spinal anaesthesia in patients undergoing elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(1):74-80.
34. Ngan Kee WD. Phenylephrine infusions for maintaining blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: finding the shoe that fits. *Anesth Analg*. 2014;118(3):496-8.
35. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1221-9.
36. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho JC. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg*. 2012;115(6):1343-50.
37. Tulane Department of Anesthesiology. . Obstetric Anesthesia Guidelines[accessed 2014 July 19] Available from: URL: http://tulaneanesthesiology.com/web/data/documents/Jul2009_TulOBAnesGuidelinespdf

38. Dukes ID, Vaughan Williams EM. Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *J Physiol.* 1984;355:523-46.
39. Fedida D, Shimoni Y, Giles WR. Alpha-adrenergic modulation of the transient outward current in rabbit atrial myocytes. *J Physiol.* 1990;423:257-77.
40. Thomas D, Kiehn J, Katus HA, Karle CA. Adrenergic regulation of the rapid component of the cardiac delayed rectifier potassium current, $I(Kr)$, and the underlying hERG ion channel. *Basic Res Cardiol.* 2004;99(4):279-87.
41. Farkas A, Dempster J, Coker SJ. Importance of vagally mediated bradycardia for the induction of torsade de pointes in an in vivo model. *Br J Pharmacol.* 2008;154(5):958-70.
42. Weinstock M, Rosin AJ. Relative contributions of vagal and cardiac sympathetic nerves to the reflex bradycardia induced by a pressor stimulus in the conscious rabbit: comparison of 'steady state' and 'ramp' methods. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1984;11(2):133-41.
43. Dorward PK, Riedel W, Burke SL, Gipps J, Korner PI. The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. Arterial and cardiac baroreceptor influences, resetting, and effect of anesthesia. *Circ Res.* 1985;57(4):618-33.
44. Undesser KP, Pan JY, Lynn MP, Bishop VS. Baroreflex control of sympathetic nerve activity after elevations of pressure in conscious rabbits. *Am J Physiol.* 1985;248(6 Pt 2):H827-34.
45. Thames MD, Ballon BJ. Occlusive summation of carotid and aortic baroreflexes in control of renal nerve activity. *Am J Physiol.* 1984;246(6 Pt 2):H851-7.
46. Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management. *Anesthesiology.* 1997;86(6):1397-424.
47. Narula OS, Samet P. Wenckebach and Mobitz type II A-V block due to block within the His bundle and bundle branches. *Circulation.* 1970;41(6):947-65.
48. Lai FM, Jenkins JG. Ventricular bigeminy during phenylephrine infusion used to maintain normotension during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16(3):288-90.

49. Collins V. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Pennsylvania: Williams & Wilkins press; 1996. 737 p.
50. George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2010;110(1):154-8.
51. Shen CL, Ho YY, Hung YC, Chen PL. Arrhythmias during spinal anesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth*. 2000;47(5):393-7.



ประเทศพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำและปลอดภัยต่อทารก โดยไม่ทำให้เลือดทารกเป็นกรดเมื่อเปรียบเทียบกับยา อีพีดรีน ที่ใช้กันในประเทศไทยปัจจุบัน แต่อาจทำให้หัวใจมารดาเต้นช้าลงได้ ซึ่งยานี้ใช้กันอย่างแพร่หลายในต่างประเทศ เช่น เยอรมัน สหรัฐอเมริกา เป็นต้น นอกจากนี้ยังเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการวางยาสลบและการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลัง โดยให้ทางเส้นเลือดดำ ครั้งละ 100 ไมโครกรัม และสามารถให้ซ้ำได้จนกว่าความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีบริษัทที่นำยาฟิโนลเอฟรินเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย จึงยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนอนุญาตให้ใช้และจำหน่ายในท้องตลาดในประเทศไทย และยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำในหญิงตั้งครรภ์ชาวไทยที่ได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อหาอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าหลังจากได้รับยาฟิโนลเอฟรินในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 610 คน (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 305 คน และ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช 305 คน)

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจ ประวัติในแฟ้มประวัติผู้ป่วย นอก แฟ้มประวัติผู้ป่วยใน ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด และประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ในวันกำหนดผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องท่านจะได้รับเชิญมาที่ห้องผ่าตัด เพื่อเตรียมผ่าตัดตามปกติ ได้รับการติดตามคลื่นหัวใจ วัดความดันโลหิต และวัดระดับออกซิเจนในเลือด ตั้งแต่ก่อนผ่าตัดจนกระทั่งผ่าตัดเสร็จ และอยู่ในห้องพักฟื้นหลังผ่าตัดอีก 1 ชั่วโมง โดยหลังจากได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังแล้ว ท่านจะได้รับการวัดความดันโลหิตทุก 1 นาที ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับออกซิเจนในเลือดตลอดเวลาจนกระทั่งทารกคลอดปลอดภัย ถ้ามีภาวะความดันโลหิตต่ำ ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยา ฟิโนลเอฟริน และถ้าเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าจากยาฟิโนลเอฟริน ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาอะโทรปีนอย่างทันทีทันใด โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ ตั้งแต่ลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจนกระทั่งทารกคลอดปลอดภัย (ระยะเวลาประมาณ 1 วัน) จากนั้นผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยจะเป็นคนไปพบท่านเองที่ห้องผู้ป่วย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยา ฟิโนลเอฟริน ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาคีนิลเอเฟริน อาจมีผลกระทบต่อ อัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้หัวใจเต้นช้าลงแต่สามารถรักษาได้โดยง่ายด้วยยาอะโทรปีน และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงอื่นๆ เช่น ไม่พบภาวะหัวใจหยุดเต้น เป็นต้น รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ประโยชน์โดยตรงคือ ยาฟีนิลเอเฟรินสามารถเพิ่มความดันโลหิตในมารดาโดยไม่อันตรายต่อทารกในครรภ์เพราะไม่ผ่านรก ซึ่งแตกต่างจากยาอีเฟดรีนที่ใช้กันอยู่ในประเทศไทยปัจจุบันที่มีรายงานว่าผ่านรกและทำให้เกิดทารกเป็นกรดได้ เพราะฉะนั้นท่านและทารกจะได้รับประโยชน์โดยตรง และเนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีการอนุญาตให้นำยาฟีนิลเอเฟรินเข้ามาใช้ในประเทศไทย หากผลงานวิจัยนี้ได้ตีพิมพ์ลงวารสารทางการแพทย์ ท่านอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้มีการอนุญาตนำยาฟีนิลเอเฟรินเข้ามาใช้ในประเทศไทย

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านงดการใช้อื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่หลีกเลี่ยงการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงรติกร อนุสรธนาวัฒน์ (โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมาราช) และแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยคือ รศ.พญ.เกศชาดา เอื้อไพโรจน์กิจ (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์) ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา ฟินิลเอเฟริน ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

(ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย

ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา

ท่านตั้งครุฑระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา

ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา

ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิงรังติกร อนุสรณาวัดน์ แผนกวิสัญญี อาคารอุบัติเหตุ ชั้น 2 โรงพยาบาลเจ้าพระยาบรมราช อ.เมือง จ.สุพรรณบุรี 72000

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้

ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย

ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย

ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ

ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น

ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



Consent form

การวิจัยเรื่อง ความปลอดภัยในการใช้ยาฟิซิลเอพรินรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำจากการได้รับการระงับความรู้สึกทางช่องน้ำไขสันหลังในการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้ต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ
จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ

มีแต่ไม่มีการเก็บ

มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความ
เสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วม
ในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วย
ความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....นางสาว รติกร อนุสรณาวัดน์.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....



Case Record Form

No.....

Day...../Month...../Year.....of surgery			
Age.....years	G.....P.....	GA.....weeks	ASA.....
Indication.....			

At ward or OR

Supine with left lateral tilt 15 degree	Systolic(mmHg)	Diastolic(mmHg)	HR(bpm)
1			
2			
3			
Average			
SBP +/- 20% baseline = lower limit mmHg , upper limit mmHg			
Left lateral position			
1			
2			
3			
Average			
Supine position			
1			
2			
3			
Average			
Supine hypotensive syndrome of pregnancy (SHSP) = Left lateral SBP - supine SBP > 20 mmHg or Left lateral DBP- supine DBP > 10 mmHg		Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	

Dermatomal anesthetic level by alcohol test (loss of cold sensation discrimination)

Time(min)	Level
1	
5	

Time

Finish SAB(SAB)	Skin incision(SI)	Uterine incision(UI)	Baby delivery(BD)
__:__	__:__	__:__	__:__
Total	min		

After SAB to baby delivery (lower limit SBPmmHg give Phenylephrine 100 mcg iv bolus)

Time	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	HR(bpm)	SpO2 (%)	Phenyl ephrine	Atropine	SI/UI /BD
0 __:__							
1 __:__							
2 __:__							
3 __:__							
4 __:__							
5 __:__							
6 __:__							
7 __:__							
8 __:__							
9 __:__							
10 __:__							
11 __:__							
12 __:__							
13 __:__							

14 ___:___							
15 ___:___							
16 ___:___							
17 ___:___							

After delivery : event of hypotension / hypertension /bradycardia (<60)/tachycardia(>100)

Event	Time	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	HR(bpm)	SpO2 (%)	Treatment
1	___:___					
2	___:___					
3	___:___					
4	___:___					
5	___:___					

Baby

Apgar 1min	Apgar 5min
Birth weightg	

	Intraoperative		Postoperative	
Nausea	yes	no	yes	no
Vomiting	yes	no	yes	no
Headache	yes	no	yes	no

VITA

Name : Ratikorn Anusornatanawat

Date of birth : August 26th,1981

Place of birth : Bangkok, Thailand

Educational credentials :

1998 - 2004 : MD, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok,
Thailand

2006 - 2009 : Diploma of the Thai Board of Anesthesiology, Chulalongkorn
University

Work experiences :

Since 2009 : Chaoprayayomraj hospital, Suphanburi province, Thailand

