

ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของการใช้ **labetalol** บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง สำหรับการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท

Safety and Efficacy of Continuous Intravenous Labetalol for Blood Pressure Control in Neurosurgical Patients

เรวัตน์ น้อยพิทักษ์, กนต์ ดวงประเสริฐ, ศศิกานต์ สุขหอ, พิชญพงษ์ ดุรงค์เวโรจน์, วิษญู ยินดีเดช



ผศ.(พิเศษ)พ.ว.เรวัตน์ น้อยพิทักษ์
สาขาวิชาประสาทศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: จากหลักฐานวิชาการปัจจุบันที่สนับสนุนการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous intravenous) สำหรับการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทมีอยู่อย่างจำกัด การศึกษาวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ labetalol ในผู้ป่วยที่ศัลยกรรมระบบประสาท และหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ (contributing factors) ต่อผลของการรักษา

รูปแบบงานวิจัย: การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทที่ได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง สำหรับการควบคุมความดันโลหิต ประสิทธิภาพของการรักษาคือ การประเมินระยะเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการ (ความดันซิสโตลิก ≤ 140 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันไดแอสโตลิก ≤ 90 มิลลิเมตรปรอท) สำหรับความปลอดภัยคือ การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการให้ labetalol สถิติที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพและความปลอดภัยคือ โมเดลการถดถอยโลจิสติก (logistic regression model)

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยจำนวน 79 รายที่เข้าการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 59.49) ที่เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการภายใน 1 ชั่วโมง (ตอบสนองเร็ว, early response) จากการศึกษาไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองเร็วอย่างมีนัยสำคัญ พบภาวะความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 13.9) และภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 10.1) ภาวะความดันโลหิตต่ำมีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยและความบกพร่องของการเคลื่อนไหว (motor impairment) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ภาวะหัวใจเต้นช้ามีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อสรุป: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการบริหารยา labetalol ทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง บ่งชี้ว่าการรักษานี้เป็นทางเลือกที่มีแนวโน้มในการควบคุมความดันโลหิตได้ดีในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท

คำสำคัญ: labetalol ความดันโลหิตสูง ศัลยกรรมประสาท ความดันโลหิต ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า

บทนำ

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท และพบรายงานความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย post-craniotomy ประมาณร้อยละ 21¹ ความดันโลหิตสูงระหว่างการผ่าตัดเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุเช่น ประวัติการเกิดความดันโลหิตสูง โรคประจำตัวของผู้ป่วย ภาวะความเครียดจากการผ่าตัด และการวางยาสลบ²⁻³ การควบคุมความดันโลหิตอย่างมีประสิทธิภาพนั้นมีความสำคัญมากระหว่างการผ่าตัด เนื่องจากหากความดันโลหิตนั้นไม่สามารถควบคุมได้แล้วจะนำมาสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดแบบรุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะไตวาย เป็นต้น⁴⁻⁶ อย่างไรก็ตามการจัดการภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างการผ่าตัดเป็นสิ่งที่มีความท้าทายเนื่องจากต้องจัดการรักษาสมดุลระหว่างความเสี่ยงต่ออวัยวะขาดเลือด และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำ นอกจากนี้ในปัจจุบันคำแนะนำเฉพาะจากแนวทางการรักษาความดัน

โลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับศัลยกรรมระบบประสาทยังมีอยู่อย่างจำกัด สำหรับแนวทางการรักษาในโรงพยาบาลของผู้วิจัยนั้น ได้มีคำแนะนำเป้าหมายความดันโลหิตอยู่ที่ $\leq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในสมองโดยเฉพาะการเกิดเลือดออกซ้ำ⁷⁻¹⁰ การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตนั้นขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วย โรคร่วม และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

ยาลดความดันโลหิตที่บริหารทางหลอดเลือดดำหลายชนิด เช่น beta-blockers (labetalol, esmolol), calcium channel blockers (nicardipine) hydralazine, sodium nitroprusside และ nitroglycerin นั้นแนะนำสำหรับการรักษาความดันโลหิตสูงในช่วงที่ทำการผ่าตัด^{2,4} เมื่อพิจารณาในกลุ่มยาลดความดันโลหิตเหล่านี้ labetalol นั้นได้รับการพิจารณาเป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางสมอง เนื่องจากยานี้มีความสามารถในการลดความดันโลหิตในขณะที่ยังสามารถคงการไหลเวียนของเลือดในสมอง (cerebral blood flow) ได้ในระดับปกติ¹¹⁻¹³

จากข้อมูลทางวิชาการชี้ให้เห็นว่า labetalol นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาความดันโลหิตสูงระหว่างการทำ craniotomy สำหรับภาวะ tumor resection และในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage)¹⁴⁻¹⁶ อย่างไรก็ตาม การใช้ labetalol ยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำ ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ labetalol ระหว่างการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวด แม้ว่ามีความแนะนำในการใช้ยา labetalol บริหารยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดน้อยกว่า 300 มิลลิกรัม การศึกษาที่ก่อนหน้านี้รายงานการใช้ขนาดยาสะสมที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และมีความปลอดภัยในการรักษาความดันโลหิตสูงขั้นวิกฤต (hypertensive crises)^{17,18} นอกจากนี้อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำระหว่างการให้ labetalol นั้น เหมือนกับการใช้ nifedipine โดยยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีประสิทธิภาพที่เท่าเทียมกันในการควบคุมความดันโลหิต¹⁴⁻¹⁶

ในแผนกผู้ป่วยวิกฤตระบบประสาทของโรงพยาบาลผู้วิจัย พบแนวโน้มของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาในขนาดสูงเพื่อควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท อย่างไรก็ตามจากหลักฐานในปัจจุบันที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวมีอยู่อย่างจำกัด ผู้วิจัยจึงทำการศึกษารูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective observational study) เพื่อระบุผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่สัมพันธ์กับการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท และเพื่อระบุปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ดังกล่าว

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา และผู้ป่วยในงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบย้อนหลังเพื่อทำการประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง สำหรับการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทที่เข้ารับการรักษาในสถานีวิจัย ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2565 การศึกษานี้ได้ดำเนินการวิจัยสอดคล้องกับหลักการ Declaration of Helsinki และได้รับการรับรองจาก Human Research Ethics Committee of Thammasat University (Medicine) (เลขที่รับรอง No.245/2022) เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบย้อนหลังดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องมีการลงสัตยาบันยินยอมแจ้งให้ทราบ (formal consent) การศึกษานี้ได้รับการลงทะเบียนใน Thai Clinical Trials Registry (TCTR20221227005) รายละเอียดของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ทำการปกปิดข้อมูลส่วนตัว และรายงานการศึกษานี้ได้กระทำตามแนวทางคำแนะนำของ STROBE¹⁹

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในงานวิจัย (inclusion criteria) ประกอบด้วยผู้ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องสำหรับการควบคุมความดันโลหิต การศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีภาวะเกี่ยวกับสมองตาย ผู้ป่วยที่มีโรคไขกระดูก หรือผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่ไม่เกี่ยวข้องกับสมอง (เช่น ไขสันหลัง หรือโรคเส้นประสาทส่วนปลาย, peripheral nerve diseases) หรือผู้ป่วยได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นซึ่งส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดระหว่างช่วงการนอนโรงพยาบาลร่วม ผู้ป่วยสตรีตั้งครรภ์และผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมระดับความดันโลหิตปริมาณมาก (เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตร่วมกัน 3 ชนิด สำหรับการรักษา

cerebral vasospasm) ได้ถูกคัดออกจากการศึกษา กลุ่มตัวอย่าง (sample size) ได้ทำการคำนวณโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ที่ระบุอัตราของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงที่ร้อยละ 44.3¹⁷ และการตั้งสมมติฐาน error rate ที่ร้อยละ 20 และ study power ที่ร้อยละ 90 และคำนวณค่าสัญญาณสถิติ (significance level) ที่ร้อยละ 5 โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้หลังจากคำนวณแล้วควรมีอย่างน้อย 70 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ข้อมูลทั้งหมดได้ถูกเก็บรวบรวมจาก electronic medical records ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (demographic data) ซึ่งรวมปัจจัยอายุ เพศ ความสูง น้ำหนัก ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) ประวัติการรักษา และยาด้านเกล็ดเลือดหรือยาด้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วยการตรวจร่างกายทางระบบประสาทได้แก่ Glasgow Coma Scale (GCS) score, motor power score, และ sensory function นอกจากนี้ชนิดของการผ่าตัดทางศัลยกรรมประสาทได้ถูกจำแนกประเภทออกเป็น supratentorial surgery, infratentorial surgery และการผ่าตัดในรูปแบบอื่น ๆ (เช่น external ventricular drainage)

ภาพถ่ายรังสีของผู้ป่วยได้ถูกเก็บรวบรวมและจัดจำแนกออกเป็น 1) mass lesions (tumor หรือ hemorrhage) หรือ 2) ไม่มี mass lesions ปริมาณของรอยโรคคำนวณด้วยการใช้ ABC/2 method ผู้วิจัยไม่ได้ทำการคำนวณปริมาณเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะ diffused subarachnoid hemorrhage นอกจากนี้การมี pressure effect of the mass ซึ่งนิยามจากการมีหลักฐานของ brain compression, brain edema หรือ midline shift จากการสแกนสมองได้ถูกนำมาประเมินในการศึกษาเช่นกัน

วิธีการรักษาความดันโลหิตสูง

ความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure, SBP), ความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure, DBP) ได้ถูกติดตามและวัดผลความดันโลหิตแบบไม่รุกราน (noninvasive BP measurement) การตรวจวัดสัญญาณชีพได้ถูกเก็บจำนวน 2 ครั้ง ณ ที่จุดก่อนเริ่มต้นใช้ labetalol (baseline) และเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการ ผู้วิจัยได้เก็บรวบรวมข้อมูลของเวลาและขนาด labetalol เมื่อระดับความดันโลหิตถึงเป้าหมาย และเมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างการบริหาร labetalol ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ (ความดันซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท และความดันไดแอสโตลิก น้อยกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท) ภาวะหัวใจเต้นช้า (น้อยกว่า 60 ครั้ง/นาที) และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ระดับน้ำตาลในพลาสมาน้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

ในหน่วยศัลยกรรมระบบประสาทที่ทำการวิจัยได้มี protocol ขนาดยา labetalol ที่ความเข้มข้น 2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่อัตราเร็วเริ่มต้น 30 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และสามารถเพิ่มขึ้น 30 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ทุก 15 นาที ตามการตอบสนองที่ต้องการ และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 480 มิลลิกรัม/ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยมีระดับความดันโลหิตเข้าสู่เป้าหมาย จะทำการลดขนาดยา labetalol ลงและคงไว้ที่อัตราเร็วระหว่าง 5 และ 20 มิลลิกรัม/ชั่วโมงก่อนที่จะหยุดยา

การวัดประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

การประเมินประสิทธิภาพของการใช้ labetalol ในการศึกษานี้ นิยามจากเป้าหมายความดันซิสโตลิก ≤ 140 มิลลิเมตรปรอท หรือความ

ดันไดแอสโตลิก ≤ 90 มิลลิเมตรปรอท ขึ้นกับแนวทางปฏิบัติทางคลินิก ซึ่งตรงกับการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้^{8,10} ตามแนวทางการรักษา ความดันโลหิตสูง (the Eighth Joint National Committee guideline) ได้ถูกนำมาพิจารณาเมื่อระดับความดันโลหิตเข้าสู่เป้าหมาย⁷ นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้แบ่งประเภทผู้ป่วยที่เข้าสู่เป้าหมายความดันโลหิตภายใน 1 ชั่วโมง ออกเป็นกลุ่มตอบสนองเร็ว (early response group) และผู้ป่วยที่เข้าสู่เป้าหมายความดันโลหิตหลังจาก 1 ชั่วโมง เป็นกลุ่มตอบสนองช้า (late response group)

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาได้แก่ การประเมินจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การตอบสนองเร็ว ผลลัพธ์รองของการศึกษาได้แก่ ระยะเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการหลังการใช้ labetalol และค่าความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงไปจากจุดเริ่มต้น ผลลัพธ์รองของการศึกษาได้แก่ จำนวนของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งเกิดระหว่างการบริหาร labetalol และความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา labetalol สะสมและอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากนี้ผู้วิจัยได้แบ่งประเภทของขนาดยาสะสม (cumulative dose) เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ออกเป็น ≤ 300 มิลลิกรัม หรือ > 300 มิลลิกรัม ขึ้นกับขนาดยาสูงสุดของ labetalol ที่แนะนำ

การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) สำหรับการวิเคราะห์ทุกตัวแปร สำหรับตัวแปร continuous variables ได้รายงานค่าเฉลี่ย (mean \pm standard deviation) หรือค่ากลาง (median \pm interquartile range, IQR) สำหรับตัวแปร categorical variables ได้รายงานเป็นความถี่ (frequencies) และร้อยละ (percentages) ผลลัพธ์ทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ทำการวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับตัวแปร categorical variables และ Student's t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test สำหรับตัวแปร continuous variables ตามความเหมาะสม

การวิจัยนี้ใช้ univariable logistic regression สำหรับการระบุ potential factors ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ปัจจัยที่มีค่า P-value น้อยกว่า 0.2 ได้ถูกนำมารวบรวมในโปรแกรม multivariable logistic model การวิเคราะห์ receiver operating characteristics curve และ Youden's J statistic ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ optimal cut-off values สำหรับตัวแปร continuous variables จากการวิเคราะห์ logistic regression analysis

การทดสอบนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาใช้รูปแบบ two-tailed และพิจารณาความมีนัยสำคัญเมื่อค่า p-value < 0.05 โปรแกรมที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์นัยสำคัญทางสถิติคือ STATA software version 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) และ GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

ผลการศึกษา

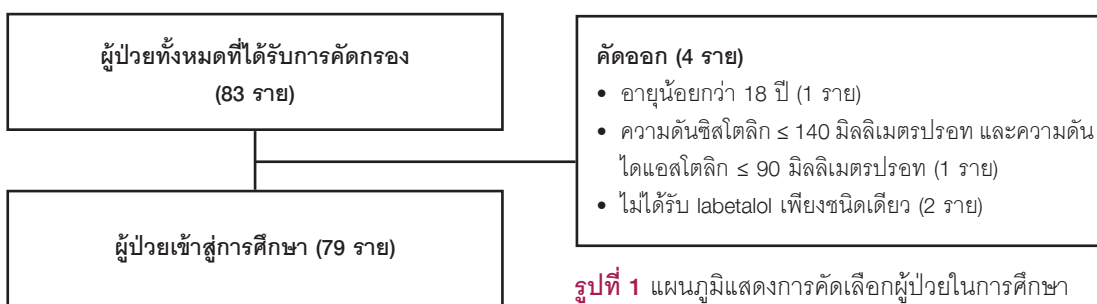
กระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วยจำนวน 83 รายได้ถูกคัดกรอง และมีผู้ป่วยจำนวน 4 รายถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากอายุน้อยกว่า 18 ปี (จำนวน 1 ราย) มีค่าความดันซิสโตลิก ≤ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันไดแอสโตลิก ≤ 90 มิลลิเมตรปรอท (จำนวน 1 ราย) และผู้ป่วยไม่ได้รับยา labetalol เพียงชนิดเดียว (จำนวน 2 ราย) เหลือผู้ป่วยในการศึกษา 79 รายได้ถูกนำมาศึกษา และวิเคราะห์ผลการศึกษานางานวิจัยนี้

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา และ

สภาวะทางระบบประสาทของผู้ป่วยในการศึกษา ค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยคือ 55.2 ± 15.8 ปี และร้อยละ 50.6 ของผู้ป่วยเป็นเพศหญิง โรคประจำตัวที่มีความชุกสูงสุดคือความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 54.4) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า GCS score 13 ถึง 15 (ร้อยละ 78.5) สำหรับภาวะทางระบบสมอง พบผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases) (ร้อยละ 50.6) และ brain tumors (ร้อยละ 36.7) ที่พบได้บ่อย และ mass lesions พบได้ร้อยละ 92.4 ในผู้ป่วย และร้อยละ 53.2 ของผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกในสมอง และร้อยละ 39.2 ของผู้ป่วยมีภาวะ brain tumors

ในการศึกษานี้ ค่ากลางของเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการในผู้ป่วยทุกรายอยู่ที่ 1.0 ชั่วโมง (interquartile range, IQR: 0.5-2.0 ชั่วโมง) และค่ากลางของขนาดยา labetalol สะสมที่ระดับความดันโลหิตเป้าหมายอยู่ที่ 40 มิลลิกรัม (IQR: 16-100 มิลลิกรัม) เมื่อทำการจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว (early response) (สามารถเข้าสู่ระดับความดันโลหิตเป้าหมายภายใน 1 ชั่วโมง) และกลุ่มที่มีการตอบสนองช้า (late response) (สามารถเข้าสู่ระดับความดันโลหิตเป้าหมายมากกว่า 1 ชั่วโมง) ผู้วิจัยพบว่าในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 59.49) มีการตอบสนองเร็ว ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวพบในจำนวนที่มากกว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองช้าเล็กน้อย (จำนวน 32 ราย, ร้อยละ 40.51) ค่ากลางของเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการคือ 0.5 ชั่วโมง (IQR: 0.3-0.8 ชั่วโมง) และ 2.3 ชั่วโมง (IQR: 1.9-3.8 ชั่วโมง) ในกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็วและตอบสนองช้าตามลำดับ (p < 0.01) สำหรับค่ากลางของขนาดยา labetalol สะสมนั้นอยู่ที่ 20 มิลลิกรัม (IQR: 10-40 มิลลิกรัม) และ 125 มิลลิกรัม (IQR: 65-298 มิลลิกรัม) ในกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็วและตอบสนองช้าตามลำดับ (p < 0.01)

การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างค่ากลางของความดันโลหิตระหว่าง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว และตอบสนองช้า) ที่จุดเริ่มต้น หรือที่ระยะเวลาที่เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ตั้งแสดงในรูปที่ 2 จากการวิเคราะห์พบว่ารูปแบบของการลดความดันโลหิตจากจุดเริ่มต้นเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว กับกลุ่มที่มีการตอบสนองช้าพบว่ามีความใกล้เคียง ค่ากลางของการลดความดันซิสโตลิกคือ -23 มิลลิเมตรปรอท (IQR: -42 ถึง -15 มิลลิเมตรปรอท) เปรียบเทียบกับ -30 มิลลิเมตรปรอท (IQR: -37 ถึง -20 มิลลิเมตรปรอท) และค่ากลางของการลดความดันไดแอสโตลิกคือ -9 มิลลิเมตรปรอท



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษา

(IQR: -21 ถึง -2 มิลลิเมตรปรอท) เปรียบเทียบกับ -9 มิลลิเมตรปรอท (IQR: -20 ถึง -4 มิลลิเมตรปรอท) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว มีอัตราการเต้นของหัวใจที่จุดเริ่มต้นมากกว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองช้า ($p = 0.01$, **รูปที่ 2**) หลังจากการให้ labetalol พบการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจจากจุดเริ่มต้นของทั้ง 2 กลุ่มที่ศึกษา โดยที่มีค่ากลางของการลดอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 6 ครั้ง/นาที (IQR: -14 ถึง -2 ครั้ง/นาที)

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะประชากรระหว่าง 2 กลุ่ม (**ตารางที่ 1**) กลุ่มที่มีการตอบสนองเร็วจะพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมกับ brain trauma ในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองช้าอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี brain tumor จะพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองช้าที่มากกว่า ($p = 0.04$) นอกจากนี้จากผลการถ่ายภาพรังสีพบจำนวนสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี tumor lesions ในกลุ่มที่มีการตอบสนองช้า (ร้อยละ 53.1) ในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว (ร้อยละ 29.8) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.04$) อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ในรูปแบบ multivariable ไม่พบความแตกต่างระหว่างปัจจัยที่ทำนายผล (predictive factors) ที่สัมพันธ์กับกลุ่มที่มีการควบคุมระดับความดันโลหิตได้เร็ว

ระหว่างการบริหาร labetalol ด้วยขนาดยาสะสมเฉลี่ย 492 มิลลิกรัม (ช่วงขนาดยาจาก 5 มิลลิกรัม ถึง 3,960 มิลลิกรัม) พบเหตุการณ์

ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 22.8) ภาวะความดันโลหิตต่ำ พบในผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 13.9) รองลงมาคือภาวะหัวใจเต้นช้า ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 10.1) ผู้ป่วยจำนวน 1 รายพบภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะหัวใจเต้นช้า ที่ขนาดยาสะสม 230 มิลลิกรัม และ 570 มิลลิกรัม ตามลำดับ ผู้ป่วยรายอื่นพบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพียง 1 ชนิด ค่ากลางของขนาดยาสะสมในกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (จำนวน 61 ราย) นั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (จำนวน 19 ราย) (180 มิลลิกรัม และ 230 มิลลิกรัม ตามลำดับ) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาขนาดยาสะสมในกลุ่มที่ได้ขนาดยา ≤ 300 มิลลิกรัม หรือ > 300 มิลลิกรัม นั้น ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่าง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 57.9 และร้อยละ 42.1 ตามลำดับ)

จากการศึกษาไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับความเสียหายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาประเภทของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แต่ละชนิดโดยใช้ multivariable logistic regression ผลการศึกษาพบว่า การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการบริหาร labetalol มีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย ($p = 0.04$) และ motor impairment ($p = 0.02$) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ภาวะหัวใจเต้นช้ามีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน ($p = 0.03$) (**ตารางที่ 2**) อายุของ

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เปรียบเทียบตามเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการ

ปัจจัย	ผู้ป่วยทุกราย (79 ราย)	กลุ่มตอบสนองเร็ว ^a (47 ราย)	กลุ่มตอบสนองช้า ^b (32 ราย)	p-value
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm SD	55.2 \pm 15.8	53.1 \pm 16.1	58.2 \pm 15.0	0.16
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.20
• หญิง	40 (50.6)	21 (44.7)	19 (59.4)	
• ชาย	39 (49.4)	26 (55.3)	13 (40.6)	
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร), ค่ากลาง (IQR)	24 (21:26) (n = 78)	23 (21:26) (n = 46)	24 (21:26) (n = 32)	0.45
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)				
• ความดันโลหิตสูง	43 (54.4)	22 (46.8)	21 (65.6)	0.10
• ไชมันในเลือดสูง	29 (36.7)	15 (31.9)	14 (43.7)	0.28
• เบาหวาน	12 (15.4) (n = 78)	9 (19.2) (n = 47)	3 (9.7) (n = 31)	0.26
ยาที่ได้รับร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
• ยาต้านเกล็ดเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด	7(8.9)	4 (8.5)	3 (9.4)	1.00
การแบ่งประเภท GCS, จำนวน (ร้อยละ)				0.03*
• GCS 13-15	62 (78.5)	33 (70.2)	29 (90.6)	
• GCS 9-12	9 (11.4)	6 (12.8)	3 (9.4)	
• GCS 3-8	8 (10.1)	8 (17.0)	0 (0.0)	
Motor impairment ^c , จำนวน (ร้อยละ)	30 (38.0)	19 (40.4)	11 (34.4)	0.59
Sensory impairment ^c , จำนวน (ร้อยละ)	8 (10.1)	3 (6.4)	5 (15.6)	0.26
การวินิจฉัยทางพยาธิสภาพ, จำนวน (ร้อยละ)				0.04*
• โรคหลอดเลือดสมอง ^d	40 (50.6)	26 (55.3)	14 (43.8)	
• Brain tumor	29 (36.7)	12 (25.5)	17 (53.1)	
• Brain trauma	8 (10.2)	7 (14.9)	1 (3.1)	
• อื่น ๆ ^e	2 (2.5)	2 (4.3)	0 (0.0)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เปรียบเทียบตามเวลาที่ทำให้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการ (ต่อ)

ปัจจัย	ผู้ป่วยทุกราย (79 ราย)	กลุ่มตอบสนองเร็ว ^a (47 ราย)	กลุ่มตอบสนองช้า ^b (32 ราย)	p-value
การทำหัตถการอื่น ๆ, จำนวน (ร้อยละ)	(n = 73)	(n = 43)	(n = 30)	0.12
• Supratentorial surgery	43 (58.9)	29 (67.4)	14 (46.7)	
• Infratentorial surgery	9 (12.3)	3 (7.0)	6 (20.0)	
• Other procedures	21 (28.8)	11 (25.6)	10 (33.3)	
การมี mass lesion , จำนวน (ร้อยละ)				
• ทั้งหมด	73 (92.4)	43 (91.5)	30 (93.8)	0.71
• ภาวะเลือดออก ^c	42 (53.2)	29 (61.7)	13 (40.6)	0.07
• Tumor	31 (39.2)	14 (29.8)	17 (53.1)	0.04*
ปริมาณเนื้อสมอง (brain mass) (มิลลิกรัม, ค่ากลาง (IQR))				
• ทั้งหมด	20 (7:40) (n = 47)	18 (7:35) (n = 27)	25 (6:86) (n = 20)	0.42
• ภาวะเลือดออก ^c	25 (13:36) (n = 17)	25 (13:36) (n = 13)	25 (15:49) (n = 4)	0.55
• Tumor	17 (4:51) (n = 30)	14 (5:33) (n = 14)	25 (4:99) (n = 16)	0.37
การมี mass effect, จำนวน (ร้อยละ)				
• Brain compression	36 (45.6)	21 (44.7)	15 (46.9)	0.85
• Brain edema	24 (30.4)	13 (27.7)	11 (34.4)	0.52
• Midline shift	22 (27.8)	15 (31.9)	7 (21.9)	0.33

SD = standard deviation, IQR = interquartile range, GCS = Glasgow Coma Scale

^aผู้ป่วยที่เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการภายใน 1 ชั่วโมง

^bผู้ป่วยที่มี impaired limb อย่างน้อย 1 อย่าง (motor หรือ sensory)

^cการวินิจฉัยอื่น ๆ ซึ่งรวมถึง skull defect และ shunt malfunction

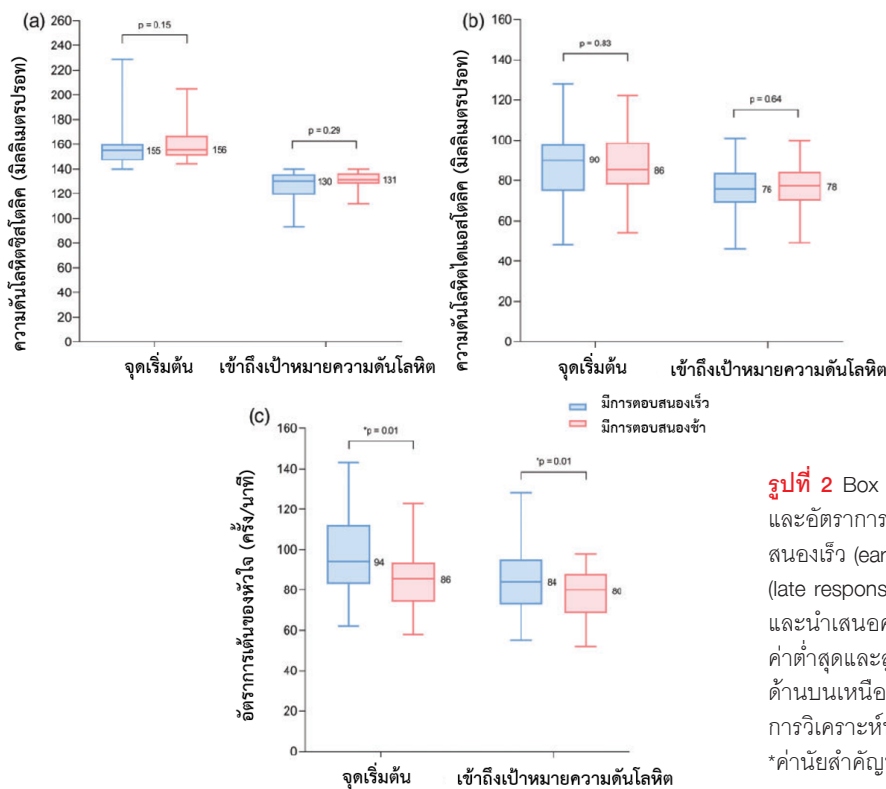
^dmass volume ถูกประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะ non-SAH (17 ราย)

*ค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

^aผู้ป่วยที่เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการหลังจาก 1 ชั่วโมง

^bโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งรวมถึง ischemic และ hemorrhagic diseases

^cการมี subarachnoid hemorrhage (SAH) หรือ non-SAH



รูปที่ 2 Box plots ของความดันซิสโตลิก (a), ความดันไดแอสโตลิก (b) และอัตราการเต้นของหัวใจ (c) ในแต่ละช่วงเวลาระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็ว (early response group) (47 ราย) และกลุ่มที่มีการตอบสนองช้า (late response group) (32 ราย) ค่ากลางแสดงโดยเส้นแนวนอนใน box และนำเสนอบนค่า interquartile range ที่ขอบบนและขอบล่างของ boxes ค่าต่ำสุดและสูงสุด แสดงโดยเส้นแนวนอนเล็กที่ด้านล่างได้ boxes และด้านบนเหนือ boxes การวิเคราะห์ทางสถิติใช้ Student's t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test, *ค่านัยสำคัญทางสถิติที่ < 0.05

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นช้าที่พบระหว่างการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยด้วยศัลยกรรมประสาท

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ภาวะความดันโลหิตต่ำ (univariable) OR (95% CI)	p-value	Multivariable aOR (95% CI)	p-value	ภาวะหัวใจเต้นช้า (univariable) OR (95% CI)	p-value	Multivariable aOR (95% CI)	p-value
อายุ (ปี)	1.06 (1.00–1.11)	0.04*	1.07 (1.00–1.13)	0.04*	1.04 (0.98–1.10)	0.16	1.04 (0.98–1.11)	0.23
เพศชาย (อ้างอิง: เพศหญิง)	0.52 (0.14–1.95)	0.34			1.00 (0.23–4.31)	1.00		
ค่าดัชนีมวลกาย ≥ 25.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร (อ้างอิง: < 25.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร)	1.53 (0.42–5.53)	0.52			1.04 (0.23–4.70)	0.96		
ความดันโลหิตสูง (อ้างอิง: ไม่เป็น)	1.60 (0.43–5.98)	0.48			1.49 (0.33–6.71)	0.60		
เบาหวาน (อ้างอิง: ไม่เป็น)	2.81 (0.61–12.89)	0.18	4.28 (0.61–29.91)	0.14	5.17 (0.99–26.96)	0.05	8.16 (1.28–51.85)	0.03*
ไขมันในเลือดสูง (อ้างอิง: ไม่เป็น)	3.74 (0.99–14.12)	0.05	2.15 (0.35–13.21)	0.41	1.88 (0.43–8.16)	0.40		
Glasgow Coma Scale	1.29 (0.84–1.99)	0.25			1.35 (0.76–2.38)	0.31		
Motor impairment (อ้างอิง: ปกติ)	3.50 (0.93–13.19)	0.06	7.30 (1.30–40.96)	0.02*	1.00 (0.22–4.52)	1.00		
Sensory impairment (อ้างอิง: ปกติ)	2.33 (0.41–13.37)	0.34			1.33 (0.14–12.41)	0.80		
การมี tumor (อ้างอิง: ไม่มี)	1.30 (0.36–4.47)	0.69			0.47 (0.09–2.47)	0.37		
การมีเลือดออก (อ้างอิง: ไม่มี)	0.72 (0.20–2.59)	0.62			3.00 (0.57–15.87)	0.20	8.79 (0.87–89.20)	0.07
การมี mass effect (อ้างอิง: ไม่มี)	0.96 (0.27–3.46)	0.96			2.08 (0.46–9.38)	0.34		
รูปแบบการผ่าตัด ^a (อ้างอิง: การทำหัตถการอื่น ๆ)	1.69 (0.33–8.70)	0.53			3.04 (0.35–26.39)	0.31		
ขนาด labetalol สะสมเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (มิลลิกรัม)	1.00 (1.00–1.00)	0.54			1.00 (1.00–1.00)	0.63		

CI = confidence interval, OR = odds ratio, aOR = adjusted odds ratio

ภาพถ้อยคำที่แสดงลักษณะ 1 อย่างต่อไปนี้: brain compression, brain edema, หรือ midline shift

^aรูปแบบการผ่าตัด ซึ่งหมายถึง supratentorial surgery และ infratentorial surgery

*ค่านัยสำคัญทางสถิติที่ < 0.05

ผู้ป่วยเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงของภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างมีนัยสำคัญทั้งจากการวิเคราะห์แบบ univariable และ multivariable analyses ($p = 0.04$ จากการวิเคราะห์ทั้ง 2 รูปแบบ) จากการวิเคราะห์ receiver operating characteristic curve พบว่าค่า cut-off point ที่เหมาะสมสำหรับอายุของผู้ป่วยที่มีแนวโน้มต่อการเกิด ความดันโลหิตต่ำคือ 60 ปี ซึ่งจะมีค่า sensitivity ร้อยละ 72.7 (95% confidence interval (CI): 39.0-94.0) และมีค่า specificity ร้อยละ 63.8 (95% CI: 51.3-75.0)

อภิปรายผลการศึกษา

การควบคุมความดันโลหิตเป็นสิ่งที่มีความสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับศัลยกรรมระบบประสาท เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดซึ่งจะนำมาสู่ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษา ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องมีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิต โดยมีค่ากลางของผลดังกล่าวที่เวลา 1 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยทุกราย^{20,21} นอกจากนี้จากการศึกษารูปแบบย้อนหลังก่อนหน้านี้นี้พบว่า เวลาเฉลี่ยในการเข้าถึงระดับความดันโลหิตเป้าหมายคือ 24 นาที หลังจากการบริหาร labetalol ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน¹⁴

การศึกษานี้ให้ข้อมูลที่น่าสนใจโดยผู้วิจัยได้พบความผันแปรของระยะเวลาที่ทำได้เข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการในกลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษา โดยที่ผู้ป่วยบางรายมีการเข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการภายใน 30 นาที ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายต้องใช้เวลาถึง 12 ชั่วโมง หลังจากการได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำ การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึง heterogeneity ในการตอบสนองของการใช้ labetalol ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย เช่น ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย หรือสภาวะทางระบบประสาทของผู้ป่วย

จากการศึกษาที่ผู้วิจัยได้พบว่า ชนิดของพยาธิสภาพในสมองอาจมีความสัมพันธ์ต่อประสิทธิภาพของการบริหาร labetalol ทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง โดยที่ผู้วิจัยได้พบสัดส่วนที่สูงกว่าของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง ร่วมกับ brain trauma ในกลุ่มที่มีการตอบสนองเร็วอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นความสำคัญของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องจะให้ผลดีในด้านของการตอบสนองเร็วเมื่อให้ยาในผู้ป่วยสภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตามในกรณีที่มีผู้ป่วยมีภาวะ brain tumor จะพบความสัมพันธ์ต่อภาวะการตอบสนองช้าต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ถึงปัจจัยกวน (confounding variables) ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ดังกล่าว

ในการวิเคราะห์เพื่อตัดปัจจัยกวนในการศึกษา ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression analyses เพื่อค้นหาว่าปัจจัยที่สามารถทำนายภาวะการตอบสนองเร็ว ซึ่งจากผลการศึกษานี้ไม่พบปัจจัยที่สามารถส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยที่สำคัญอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษาที่ควรศึกษาเพิ่มเติม ตัวอย่างเช่น จากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้พบความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองว่าเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อความล้มเหลวต่อการเข้าถึงความดันโลหิตเป้าหมายภายใน 30 นาที²² อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวนี้เกิดขึ้นจากการใช้ยาลดความดันโลหิต 2 ชนิด (labetalol และ nifedipine) และยังไม่เคยมีการศึกษาในรูปแบบของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องเพียงชนิดเดียว

อัตราของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษานี้ (ร้อยละ 22.8) มีความคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ที่พบในอัตรา

ร้อยละ 15 ถึง 36.5^{14,17} นอกจากนี้ผู้วิจัยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาสะสมของ labetalol และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ที่พบรายงานผู้ป่วยที่สามารถทนต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ดี จากการให้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องในขนาดสูง (high-dose) โดยมีช่วงของขนาดยาเฉลี่ยในช่วง 829 ถึง 996 มิลลิกรัม^{14,15,17}

ภาวะความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย และมีความสัมพันธ์ต่อการให้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำ ซึ่งคล้ายกับข้อมูลที่พบจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ ภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้นร้อยละ 3 ถึง 15 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 14 ถึง 22 พบการเกิดหัวใจเต้นช้าเมื่อให้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำ^{14,15,23,24} ในการศึกษาที่ผู้วิจัยพบอัตราการเกิด ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 13.9) และอัตราการเกิดหัวใจเต้นช้าที่ต่ำ (ร้อยละ 10.1) ในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทที่ได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำ

จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ การศึกษาที่ก่อนหน้านี้ได้รายงานความแตกต่างของอายุต่อการตอบสนองของการรักษาด้วย labetalol เช่นกัน โดยพบว่าการรักษาด้วย labetalol นั้นสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุที่มีความดันโลหิตสูงได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า²⁵ นอกจากนี้การกำจัดยา (drug clearance) จะลดลงในผู้สูงอายุและอาจมีแนวโน้มต่อผลการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยช่วงอายุดังกล่าว²⁶ หากพิจารณาถึงเกณฑ์ช่วงอายุจากการศึกษานี้พบว่า การให้ labetalol ให้ผลที่ค่อนข้างปลอดภัยและอาจเป็นทางเลือกในการรักษาความดันโลหิตในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี โดยมีความเสี่ยงน้อยต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ

จากผลการศึกษาพบช่วง 95% confidence interval ที่ค่อนข้างกว้างจากการศึกษา multivariable analysis อาจเป็นข้อจำกัดสำหรับข้อสรุปในประเด็นความสัมพันธ์ของ motor impairment และภาวะเบาหวานร่วมกับความดันโลหิตต่ำ และภาวะหัวใจเต้นช้าตามลำดับ อย่างไรก็ตามจากข้อค้นพบในการศึกษาแสดงให้เห็นแนวโน้มของปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ในกรณีของผู้ป่วยที่มี motor deficit ความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตต่ำที่เพิ่มขึ้นอาจสัมพันธ์ต่อภาวะ autonomic dysfunction ดังที่พบข้อมูลจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้²⁷ ซึ่งภาวะ sympathetic hypoactivity ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจทำให้มีความไว (vulnerability) ต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ผู้ป่วยที่โรคเบาหวานจะมีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าได้สูงระหว่างการบริหาร labetalol จากข้อมูลทั้งหมดอาจนำมาสู่ข้อเสนอแนะที่ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง ควรได้รับการตรวจติดตามภาวะหัวใจเต้นช้าอย่างระมัดระวัง

จุดแข็งของการศึกษานี้คือผู้วิจัยได้มุ่งเน้นไปที่การใช้ labetalol ในการรักษาผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาทในสถานการณ์จริง ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อมูลจากงานวิจัยค่อนข้างจำกัด จากผลการวิจัยสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติในสถานพยาบาลที่มีบริบทใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามงานวิจัยฉบับนี้ก็มีข้อจำกัดในการศึกษาที่ควรพิจารณาเช่นกัน เช่น การศึกษาในรูปแบบย้อนหลังซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติในการเลือกผู้ร่วมวิจัย (selection bias) และอาจมีปัจจัยกวนที่อาจส่งผลกระทบต่อผลของการรักษา อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้ทำการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องภายในกลุ่มผู้ป่วยที่เฉพาะเจาะจง ประการถัดมาคือผู้วิจัยไม่ได้ทำการ

ประเมินประสิทธิภาพ รวมถึงความปลอดภัยของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องสำหรับการจัดการภาวะความดันโลหิตสูงในระยะยาว ผู้วิจัยจึงแนะนำการศึกษาต่อไปว่าควรทำการวิจัยในรูปแบบไปข้างหน้าแบบพหุสถาบัน (prospective multicenter study) เพื่อเป็นข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่ครบถ้วนต่อไป

ข้อสรุป

การใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องเป็นการรักษาทางเลือกที่มีความน่าสนใจในการจัดการภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของหลอดเลือดสมอง หรือมีภาวะบาดเจ็บของสมอง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวสามารถเข้าถึงเป้าหมายความดันโลหิตที่ต้องการได้อย่างรวดเร็ว การศึกษานี้ได้แสดงว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อการใช้ labetalol ได้ดี และไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับปริมาณยาสะสมรวมอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่อายุมากมีภาวะ motor impairment และมีโรคเบาหวานอยู่เดิม จะเป็นความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้า ระหว่างการใช้ labetalol ได้ ข้อมูลจากการศึกษานี้ นับเป็นหลักฐานทางวิชาการชิ้นสำคัญที่แสดงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ labetalol บริหารทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องในบริบทของผู้ป่วยศัลยกรรมระบบประสาท

การมีส่วนร่วมในงานวิจัย (Author contributions)

ผู้วิจัยทุกท่านมีส่วนร่วมในการริเริ่มการศึกษา และการออกแบบ

เอกสารอ้างอิง

- Perez CA, Stutzman S, Jansen T, et al. Elevated blood pressure after craniotomy: a prospective observational study. *J Crit Care* 2020; 60: 235–240.
- Rabelo NN, Siveira Filho LJ, Passos GS, et al. Acute arterial hypertension in patients undergoing neurosurgery. *Arq Bras Neurocir* 2016; 35: 296–303.
- Mohseni S, Behnam-Roudsari S, Tarbiat M, et al. Perioperative hypertension etiologies in patients undergoing noncardiac surgery in University Health Network Hospitals- Canada from 2015-2020. *Integr Blood Press Control* 2022; 15: 23–32.
- Aronow WS. Management of hypertension in patients undergoing surgery. *Ann Transl Med* 2017; 5: 227.
- Lizano-D_uez I, Poteet S, Burniol-Garcia A, et al. The burden of perioperative hypertension/hypotension: a systematic review. *PLoS One* 2022; 17: E0263737.
- Meng L, Yu W, Wang T, et al. Blood pressure targets in perioperative care. *Hypertension* 2018; 72: 806–817.
- Armstrong C. Joint National Committee. JNC 8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician* 2014; 90: 503–504.
- Krel M, Brazdzionis J, Wiginton JG, et al. Tight control of systolic blood pressure in spontaneous intraparenchymal brain hemorrhage. *Cureus* 2019; 11: E5215.
- Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53: E282–E361.
- Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–1043.
- Kate M, Asdaghi N, Gioia LC, et al. Blood pressure reduction in hypertensive acute ischemic stroke patients does not affect cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39: 1878–1887.
- Attari M, Tayyari F and Narimani N. Comparing the effect of labetalol versus morphine on controlling blood pressure and pulse rate during emergence from anesthesia after craniotomy. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 127.
- Lopez-Ponce de Le_on JD, Mejia-Mantilla JH, Calder_on-Miranda CA, et al. Perioperative hypertension. *Colomb J Anesthesiol* 2023; 51: E1066.
- El-Ghoroury H, Sudekum DM and Hecht JP. Blood pressure control in acute stroke: labetalol or nicardipine? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105959.

การศึกษา กันต์ ดวงประเสริฐ, ศศิกานต์ สุขห่อ และพิชญพงษ์ ดุรงค์เวโรจน์ เป็นผู้เตรียมข้อมูลการวิจัยและเก็บข้อมูล เรวัตฉน์ น้อยพิทักษ์ เป็นผู้วิเคราะห์ข้อมูล สำหรับ manuscript ฉบับแรกนั้นได้จัดเตรียมและแก้ไขโดย เรวัตฉน์ น้อยพิทักษ์ และวิชญ์ ยินดีเดช ผู้วิจัยทุกท่านมีการทบทวนและยืนยัน manuscript ในฉบับสุดท้าย

คำชี้แจงความขัดแย้งทางผลประโยชน์ (Declaration of conflicting interest)

ผู้วิจัยทุกท่านไม่มีความขัดแย้งทางผลประโยชน์ใด ๆ

แหล่งทุนการวิจัย (funding)

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก บริษัท เกร็ด อีสเทอร์น ดรัก จำกัด ประเทศไทย รวมถึงทุนสนับสนุนการตีพิมพ์ผลงานวิจัย บริษัทไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาในแง่มุมใด ๆ รวมทั้งไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในด้าน การออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล หรือ การนำเสนอผลการศึกษา

ORCID iDs

Raywat Noiphithak

<https://orcid.org/0000-0003-3866-4569>

