



THE 36TH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
OF THE ROYAL COLLEGE
OF NEUROLOGICAL SURGEONS
OF THAILAND
and Great Eastern Drug Co., Ltd.



ANTIHYPERTENSIVE DRUGS FOR INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

27 May 2021

SPEAKER:

RAYWAT NOIPHITHAK, MD

DEPARTMENT OF SURGERY,
FACULTY OF MEDICINE,
THAMMASAT UNIVERSITY



การใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (Antihypertensive drugs for intracerebral hemorrhage)

หลังจากผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage; ICH) อาจมีปัญหาเกิดตามมา (sequelae) ได้แก่ เลือดออกซ้ำ (rebleeding), สมองบวม (cerebral edema), ความพิการและการติดเตียง (neurological deficit and immobilization syndrome) ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อปัญหาทางสังคมและเศรษฐกิจ (socio-economic problems) ตามมาได้ บทความนี้จะเน้นให้ความสำคัญคือ การเกิดภาวะเลือดออกซ้ำ (rebleeding) และการป้องกันการเกิดภาวะนี้

สาเหตุของโรคหลอดเลือดออกในสมอง (ICH) ที่สำคัญที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูง และหลังจากที่มีเลือดออก

ในสมองแล้ว ความดันโลหิตจะเพิ่มสูงขึ้นอีก และถ้าไม่ได้รับการควบคุมอย่างเหมาะสมจะส่งผลกระทบต่อทำให้เกิดภาวะเลือดออกซ้ำในสมอง (rebleeding) โดยเฉพาะการที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ลดลงภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังมีเลือดออกในสมองจะมีการพบภาวะ rebleeding มากขึ้น และส่งผลให้เกิดขนาดของก้อนเลือดในสมองใหญ่ขึ้น (hematoma enlargement) **ดังตารางที่ 1** ดังนั้น การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิต (antihypertensive drug) ในระยะแรกของการเกิด ICH จึงมีความสำคัญมาก

ตารางที่ 1 แสดงหลักฐานจาก 2 การศึกษาที่ยืนยันความสัมพันธ์ของความดันโลหิตกับขนาดของก้อนเลือดที่โตขึ้น

Ohwaki K, และคณะ วารสาร Stroke 2004 (จำนวนผู้ป่วย 76 คน)		Fujii Y, และคณะ วารสาร 1998 (จำนวนผู้ป่วย 627 คน)	
Target SBP (มิลลิเมตรปรอท)	Hematoma enlargement (จำนวนผู้ป่วย คน)	SBP (มิลลิเมตรปรอท)	Hematoma enlargement (%)
≥ 170	5	> 200	21.5
160	8	176-200	14.3
150	1	150-175	13.6
140	2	< 150	8.4

SBP: systolic blood pressure

ตารางที่ 2 แสดงข้อสรุปของ AHA guideline เกี่ยวกับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคเลือดออกในสมองฉบับพลัน

AHA 1999	Recommend MAP < 130 mmHg with possible ischemic penumbra from anecdotal evidence
AHA 2007	Found no evidence of ischemia and low rate of worsening in lowering BP (MAP < 130 mmHg)
AHA 2015	Safety in intensive lowering of SBP to 140 mmHg

มีแนวทางการปฏิบัติเกี่ยวกับเป้าหมายการลดความดันโลหิตในผู้ป่วย ICH หลากหลาย ที่สำคัญคือคำแนะนำของ American Heart Association (AHA) ซึ่งมีการปรับปรุงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999, 2007 และ 2015 โดยพบว่า การลดความดันโลหิตในผู้ป่วย ICH สามารถทำได้อย่างปลอดภัย และสามารถลดความดันโลหิตจนถึงระดับปกติได้ (SBP < 140 mmHg) **ดังตารางที่ 2**

จากแนวทางของ AHA guideline ดังกล่าวแสดงถึงการลดความดันโดยมีการกำหนดเป้าหมายที่ชัดเจน โดยการลดความดันโลหิตสามารถป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำในสมองได้ร้อยละ 30 ส่วนคำแนะนำด้านการดูแลอื่น ๆ ที่ต้องทำไปด้วยกันได้แก่ การแก้ไขเรื่องการแข็งตัวของเลือด (immediate reversal of coagulopathy), การติดตามดูแล (monitoring and nursing care), การรักษาระดับน้ำตาลในเลือด (glucose management), การรักษาอาการชัก (seizure control), การรักษาผลกระทบจากภาวะอื่น ๆ ทางอายุรศาสตร์ (management of medical complications), การผ่าตัด (surgical treatment), การป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ (prevention of recurrent ICH), การกายภาพบำบัดฟื้นฟู (rehabilitation)

ในปี ค.ศ. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA (guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults) ได้แนะนำให้ลดความดันโลหิตในผู้ป่วย ICH ที่มี SBP มากกว่า 200 มิลลิเมตรปรอท ภายใน 6 ชั่วโมง ด้วยการให้ยาลดความดันโลหิตแบบฉีดเข้าหลอดเลือดและติดตามอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion and close monitoring) จะได้ประโยชน์ (class II) ขณะที่ถ้าผู้ป่วยความดันโลหิต SBP เริ่มต้นอยู่ในช่วง 150-220 มิลลิเมตรปรอท การลดความดัน SBP จนต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท มีความเสี่ยง (harm) โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับการทำงานของไต (class III) ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของ ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension จากในปี ค.ศ. 2018 ที่ได้แนะนำว่าไม่จำเป็นต้องลดความดันโลหิตในผู้ป่วย ICH ถ้าความดันโลหิตไม่เกิน 220 มิลลิเมตรปรอท (class III, level A) แต่ถ้าความดันโลหิตที่สูงกว่า 220 มิลลิเมตรปรอท ควรลดความดันให้ต่ำกว่า 180 มิลลิเมตรปรอท (class IIa level B) อย่างไรก็ตาม แนวทางปฏิบัติเหล่านี้ไม่ได้กล่าวถึงความสัมพันธ์ของภาวะเลือดออกซ้ำในสมองกับการลดความดันโลหิตในผู้ป่วย ICH

เมื่อเกิด ICH ร่างกายของผู้ป่วยมีพยาธิสรีรวิทยาทำให้ความดันโลหิตที่สูงขึ้น ซึ่งเกิดจากการทำงานเพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic hyperactivity) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ systemic vascular resistance ดังสมการ BP = SVR X CO ดังนั้น การใช้ยากลุ่มขยายหลอดเลือด (vasodilators) เพื่อควบคุมความดันโลหิตในภาวะนี้จึงเป็นการรักษาที่เหมาะสม โดยยาในรูปแบบฉีด (intravenous antihypertensive agents) ที่แนะนำ ได้แก่ labetalol, esmolol, nicardipine ซึ่งยาหลักที่จะกล่าวถึงในบทความนี้คือ ยา labetalol และ nicardipine โดยมีการเปรียบเทียบคุณสมบัติ **ตารางที่ 3**

จะเห็นได้ว่ายาทั้ง 2 ตัวนี้มีผลต่อการเต้นของหัวใจ โดยยา nicardipine ทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ขณะที่ยา labetalol อาจทำให้เกิดหัวใจเต้นช้า (bradycardia) อีกประการหนึ่งที่แตกต่างกันคือ วิธีบริหารยา labetalol ส่วนใหญ่จะมีการใช้แบบ bolus dose 10 มิลลิกรัม, 20 มิลลิกรัม, 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ฉีดห่างกันทุก 10 นาทีจนกระทั่งควบคุมระดับความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมาย และถ้าการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที แนะนำให้เปลี่ยนยารักษา ขณะที่ยา nicardipine ส่วนใหญ่จะให้แบบ continuous infusion เริ่มที่ 5 มิลลิกรัม/ชั่วโมง, เพิ่ม titrate 2.5 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ทุก ๆ 15 นาที จนถึงขนาดสูงสุด 15 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

จากการศึกษาของ Qureshi และคณะ (2005 และ 2006) พบปัญหาของการใช้ยา labetalol แบบ bolus-based คือ จะทำให้การควบคุมค่าความดันโลหิตทำได้ยาก และมีการแกว่ง

ของค่าความดันโลหิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicardipine infusion จากข้อมูล meta-analysis (Peacock, et al. 2012) ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน พบในกลุ่มที่ได้รับยา nicardipine infusion จะได้ผลในการลดความดันโลหิตจนถึงเป้าหมายได้ภายใน 10-15 นาที ซึ่งเร็วกว่าการได้รับยา labetalol bolus dose และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ nicardipine เกิดภาวะ tachycardia ร้อยละ 12-20 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ labetalol เกิดภาวะ bradycardia ร้อยละ 5-20 นอกจากนี้พบว่าการฉีดอาจก่อให้เกิดความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ได้ร้อยละ 3-33 ขณะที่ยา nicardipine infusion เกิดความดันโลหิตต่ำร้อยละ 0-15 ทั้งนี้เนื่องจากการบริหารยา labetalol นิยมให้แบบ bolus และยามีขนาดจำกัด (dose limit) ที่ 300 มิลลิกรัมต่อวัน ส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีนัก

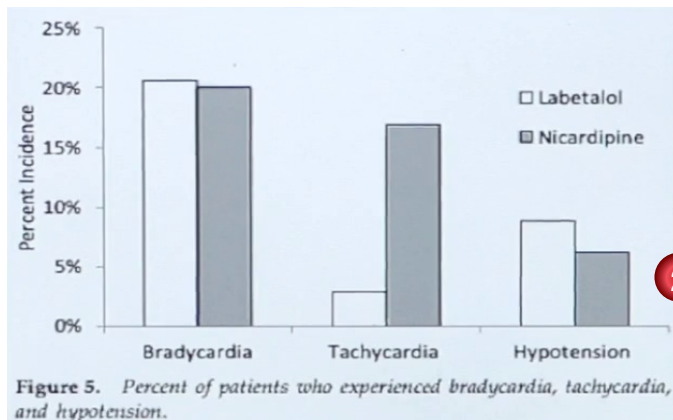
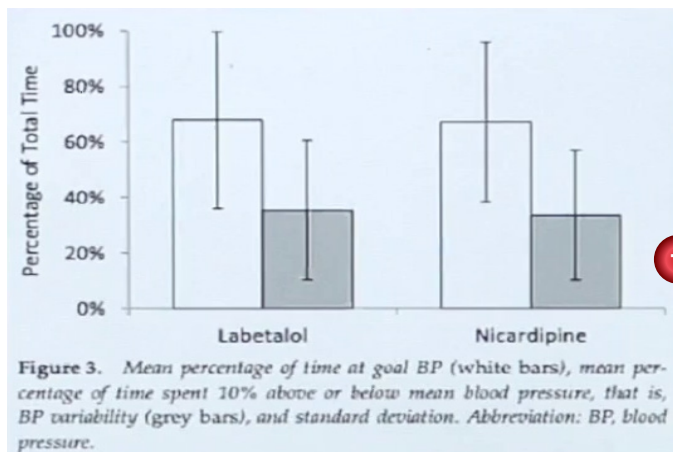
ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาการบริหารยา labetalol แบบ continuous infusion (Hecht JP, et al. 2019) ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแบบวิกฤติ (Hypertensive crisis) ซึ่งร้อยละ 56 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดในสมอง โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา labetalol ในปริมาณที่มากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน พบผู้ป่วยร้อยละ 44 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากยา (ความดันโลหิตต่ำ หรือหัวใจเต้นช้า) ทั้งนี้ที่พบว่าขนาดสะสมของยา labetalol ไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียง แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ (low BMI) และผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตพื้นฐาน (baseline SBP) ต่ำ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบคุณสมบัติระหว่างยา labetalol และ nicardipine รูปแบบยาฉีด

	Nicardipine	Labetalol
Administration	Bolus, continuous	Bolus > continuous
Onset	Rapid	Slower
Contractility	0	Slower
Heart rate	Mildly increased (tachycardia)	Decreased (bradycardia)
Systemic vascular resistance	Decreased	Decreased
Cardiac output	Increased	+/-
Myocardial oxygen balance	Neutral	Positive
Contraindications	Severe aortic stenosis	Bradycardia, heart block, congestive heart failure, COPD

ทางสถิติ ดังนั้น จึงมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบของการบริหารยา labetalol เป็นแบบ continuous infusion มากขึ้น ซึ่งสามารถทำให้บริหารยาได้ในขนาดสูงกว่าเดิมมากจนถึง 480 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา continuous-infusion labetalol กับยา nifedipine ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีความดันโลหิตสูง (Hecht JP, et al. 2017) จำนวน 99 คน (acute ischemic stroke 18 คน และ ICH 81 คน) มีผู้ป่วยได้รับยา labetalol จำนวน 34 คน ขนาดยาเฉลี่ย 829 มิลลิกรัมต่อวัน และได้รับยา nifedipine จำนวน 65 คน ขนาดยาเฉลี่ย 68 มิลลิกรัมต่อวัน โดยตั้งเป้าหมายในการควบคุมความดันโลหิตคือ ให้ต่ำกว่า < 180/105 มิลลิเมตรปรอท และลดลงร้อยละ 15 ในกลุ่ม acute ischemic stroke และได้ค่า 160/90 มิลลิเมตรปรอท ในกลุ่ม ICH ผลคือ ยาทั้ง 2 ตัวสามารถลดความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมายที่ตั้งไว้ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน (รูปที่ 1) โดยยา labetalol ใช้ระยะเวลาในการถึงเป้าหมายที่ 81 นาที และยา nifedipine ในเวลา 56 นาที เมื่อประเมินผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ตัวในแง่ของการเกิดภาวะ bradycardia พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบภาวะ tachycardia สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา nifedipine (รูปที่ 2)



จากคู่มือการดูแลผู้ป่วย ICH ของประเทศไทยที่จัดทำขึ้นโดยสถาบันประสาทวิทยา ได้แนะนำเป้าหมายในการควบคุมความดันโลหิตที่ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ภายในเวลา 4-6 ชั่วโมง ด้วยยา nifedipine infusion, labetalol infusion และ labetalol bolus dose

สำหรับประสบการณ์ในการใช้ยา labetalol infusion regimen ในผู้ป่วย ICH ที่รักษาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ 70 ราย ช่วงปี พ.ศ. 2563 พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 46.5 ปี มีค่าเฉลี่ย SBP 160 มิลลิเมตรปรอท, DBP 110 มิลลิเมตรปรอท, MAP 122 มิลลิเมตรปรอท มีระดับ GCS เฉลี่ยที่ 12 (3-15) ขนาดปริมาตรเฉลี่ยของ ICH 23.7 มิลลิลิตร โดยพบตำแหน่งของ ICH ที่บริเวณ basal ganglia 38 (ร้อยละ 54), lobar 14 (ร้อยละ 20), thalamus 12 (ร้อยละ 17), pontine 3 (ร้อยละ 4) และ cerebellar 3 (ร้อยละ 4) ทั้งนี้การรักษาความดันโลหิตสูงได้ตั้งเป้าหมายที่จะลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท พบว่าสามารถใช้เวลาจนถึงเป้าหมายโดยเฉลี่ยที่ 74.3 นาที มีขนาดยาสะสมที่ได้รับ (cumulative dose) จนถึงเป้าหมาย 140 มิลลิกรัม และขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยในแต่ละวันคือ 330 มิลลิกรัมต่อวัน (212-510 มิลลิกรัมต่อวัน) จากข้อมูลนี้พบการเกิดภาวะ bradycardia 13 คน (ร้อยละ 18.6) และพบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ bradycardia อย่างมีนัยสำคัญคือ pontine hemorrhage (p value 0.03) และปริมาตร ICH ที่มากกว่า 80 มิลลิลิตร (p value 0.03) นอกจากนี้มีปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์แม้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี (p value 0.09) และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่า 20 (p value 0.07) อย่างไรก็ตาม ไม่พบภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) จากการรักษาด้วยยา labetalol ในชุดข้อมูลนี้

สรุป

การบริหารยา labetalol แบบ continuous infusion มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย ICH แม้ปริมาณยาที่ใช้มีขนาดมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน แต่การบริหารในขนาดสูงควรทำอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อผลข้างเคียงของยานี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก เลือดออกบริเวณก้านสมอง ก้อนเลือดมีขนาดใหญ่ และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ