

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสุขภาพที่พบบ่อยมากขึ้นทุกปี จากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นจาก 163 คนต่อ 1 แสนประชากรที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปในปี พ.ศ. 2552 เพิ่มสูงขึ้นเป็น 330 คนต่อ 1 แสนประชากร ในปี พ.ศ. 2565¹ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการและเสียชีวิตเป็นอันดับต้นๆ ของประเทศไทยและทั่วโลก ถึงแม้จะมีการรักษาที่ได้ผลดี เช่น การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วย acute ischemic stroke ภาวะหรือโรคร่วมที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง คือ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจ โดยพบว่าโรคความดันโลหิตสูงนั้นพบเป็นโรคร่วมที่พบได้บ่อยได้ทั้งในผู้ป่วย ischemic stroke และ intracerebral hemorrhage การรักษาโรคความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมอง ประกอบด้วย 3 ระยะ² คือ

1. การควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็น stroke มาก่อน หรือ primary prevention
2. การควบคุมความดันโลหิตสูงในช่วงชั่วโมงแรกและวันแรกๆ หลังจากเกิดโรค stroke (hyper-acute หรือ acute stroke)
3. การควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เกิดโรค stroke แล้ว เพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ หรือ secondary prevention

การควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย hyper-acute หรือ acute stroke นั้น ในแนวทางเวชปฏิบัติกำหนดให้ใช้ยาลดความดันโลหิตอยู่ 2 ชนิด²⁻⁵ คือ labetalol และ nicardipine ที่ผ่านมานั้นยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา labetalol ในผู้ป่วย acute stroke ทั้งในกลุ่มผู้ป่วย intracerebral hemorrhage และผู้ป่วย cerebral infarction ที่ให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด และไม่ได้ให้ยาละลายลิ่มเลือดในประเทศไทยมาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

ประสิทธิภาพการควบคุมความดันโลหิตด้วยยา labetalol ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน

ปณุต ทองจันทร์แก้ว,
สมศักดิ์ เกียมเก่า,
บันทพวรรณ ชัยนิรันดร์,
รัตนา อินทะพิ๋ว,
ลักขณา มาตย์วิเศษ,
ศิริพร เกียมเก่า

ปณุต ทองจันทร์แก้ว¹, สมศักดิ์ เกียมเก่า^{2,3}, บันทพวรรณ ชัยนิรันดร์^{1,3},
รัตนา อินทะพิ๋ว¹, ลักขณา มาตย์วิเศษ¹, ศิริพร เกียมเก่า^{3,4}
¹งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²ศูนย์สาขาประสาทวิทยา สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
³กลุ่มวิจัยโรคสมองแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
⁴สาขาวิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับพิชิตบทความ :
ศ.ดร.สมศักดิ์ เกียมเก่า

อนุสาขาประสาทวิทยา สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น
Email: somtia@kku.ac.th

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. ประสิทธิภาพของยา labetalol[®] ในการลดความดันโลหิตผู้ป่วย acute stroke ร้อยละการควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย
2. ขนาดของยา labetalol ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายการรักษา และระยะเวลาที่ให้นยาจนกระทั่งควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (time to goal)
3. การเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิต BP variability
4. ผลข้างเคียงของยา labetalol ได้แก่ heart rate (HR) < 60 /นาที, HR > 120 /นาที และ systolic blood pressure (SBP) < 90 mmHg
5. ผลการรักษาของผู้ป่วย (outcome of treatment และ discharge status)

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบ retrospective study โดยการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) และแผนกอุบัติเหตุ - ฉุกเฉิน โรงพยาบาลศรีนครินทร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่มีการใช้ยา labetalol (Avexa[®]) จำนวน 100 ราย (ต่อเนื่อง) สถิติใช้วิธีร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานตามมาตรฐานการวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้ได้ยื่นเพื่อรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาและวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น หมายเลข HE 651457 รับรองเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2565 ลำดับที่ : 3.4.10:42/2565

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 100 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วย acute cerebral infarction จำนวน 14 ราย คิดเป็น ร้อยละ 14 และผู้ป่วย intracerebral hemorrhage จำนวน 86 ราย คิดเป็นร้อยละ 86 โรคประจำตัวที่พบร่วม ได้แก่ โรค hypertension 84 ราย เบาหวาน 31 ราย ภาวะ atrial fibrillation (AF) 16 ราย ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิต systolic blood pressure (SBP) 181.80 (SD 30.81 mmHg) และค่าเฉลี่ยความดันโลหิต diastolic blood pressure (DBP) 103.28 (SD 24.20 mmHg) ค่าความดันโลหิตสูงสุดต่ำสุดก่อนการให้ยาลดความดันโลหิต labetalol แสดงรายละเอียดผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโรค ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย acute stroke ที่ได้รับการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงด้วยยา labetalol (Avexa[®])

Characteristics	Cerebral infarction		Intracerebral hemorrhage		Total	
	(n = 14)		(n = 86)		(n = 100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age (years)						
Mean (SD)	60.93	(13.19)	56.55	(13.69)	57.16	(13.64)
Median (Min : Max)	62	(38 : 81)	57.5	(23 : 93)	58	(23 : 93)
Sex						
Male	10	(71.4%)	53	(61.6%)	63	(63.0%)
Female	4	(28.6%)	33	(38.4%)	37	(37.0%)
Body weight (kgs)						
Mean (SD)	61.93	(10.43)	65.33	(12.02)	64.85	(11.82)
Median (Min : Max)	64	(44 : 76)	65	(42 : 96)	65	(42 : 96)
Thrombolysis treatment (rtPA)						
Yes	8	(57.1%)	1*	(1.2%)	9	(9.0%)
No	6	(42.9%)	85	(98.8%)	91	(91.0%)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย acute stroke ที่ได้รับการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงด้วยยา labetalol (ต่อ)

Characteristics	Cerebral infarction		Intracerebral hemorrhage		Total	
	(n = 14)		(n = 86)		(n = 100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NIHSS** (scores) (n=96)						
Mean (SD)	10.43	(4.75)	9.44	(4.48)	9.50	(4.44)
Median (Min : Max)	10	(2 : 17)	9	(0 : 30)	9	(0 : 30)
GCS*** (score) (n=99)						
Mean (SD)	13.29	(2.70)	11.68	(3.60)	11.91	(3.52)
Median (Min : Max)	15	(7 : 15)	12	(3 : 15)	13	(3 : 15)
Systolic blood pressure (mmHg) แรกรับ						
Mean (SD)	196.14	(30.94)	179.47	(30.32)	181.80	(30.81)
Median (Min : Max)	193.5	(159 : 252)	177	(124 : 269)	178	(124 : 269)
Diastolic blood pressure (mmHg) แรกรับ						
Mean (SD)	99.29	(20.53)	103.93	(24.79)	103.28	(24.20)
Median (Min : Max)	99	(71 : 150)	104	(56 : 170)	104	(56 : 170)
Heart rate (beats per minute)						
Mean (SD)	95.43	(26.21)	89.38	(15.14)	90.23	(17.07)
Median (Min : Max)	88.5	(72 : 180)	90	(56 : 136)	90	(56 : 180)
Comorbidity****						
Hypertension	11	(78.6%)	73	(84.9%)	84	(84.0%)
Chronic kidney disease	3	(21.4%)	8	(9.3%)	11	(11.0%)
Atrial fibrillation	5	(35.7%)	11	(12.8%)	16	(16.0%)
Diabetes mellitus	5	(35.7%)	26	(30.2%)	31	(31.0%)
Other	6	(42.9%)	40	(46.5%)	46	(46.0%)
Systolic blood pressure (mmHg) ก่อนให้ยา						
Mean (SD)	190.50	(29.24)	168.56	(23.69)	171.63	(25.54)
Median (Min : Max)	188	(141 : 253)	166	(122 : 256)	167	(122 : 256)
Diastolic blood pressure (mmHg) ก่อนให้ยา						
Mean (SD)	102.00	(20.62)	94.73	(19.51)	95.75	(19.72)
Median (Min : Max)	106	(64 : 129)	94	(13 : 153)	95	(13 : 153)

หมายเหตุ : * post thrombolytic intracerebral hemorrhage, ** ข้อมูลไม่สมบูรณ์ 4 ราย, ***ข้อมูลไม่สมบูรณ์ 1 ราย, **** ผู้ป่วย 1 รายมีโรคร่วมได้มากกว่า 1 โรค

เป้าหมายในการควบคุมระดับความดันโลหิตในผู้ป่วย acute stroke แต่ละกลุ่ม ดังนี้

1. ผู้ป่วย ischemic stroke ไม่ได้ให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 220/120 mmHg
2. ผู้ป่วย ischemic stroke ให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 185/110 mmHg

3. ผู้ป่วย ischemic stroke ภายหลังให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 180/105 mmHg

4. ผู้ป่วย intracerebral hemorrhage เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 140/90 mmHg

ซึ่งผู้ป่วย acute stroke ประกอบด้วยผู้ป่วย acute ischemic stroke และผู้ป่วย intracerebral hemorrhage ได้ให้การรักษาด้วยยา labetalol (Avexa®) ชนิดฉีดเข้า

ทางหลอดเลือดดำ มีวิธีการให้แบบ intravenous push (iv push) และ intravenous drip (iv drip) พบว่าสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ 96 ราย จาก 100 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 ประกอบด้วยผู้ป่วย acute ischemic stroke 13 จาก 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 92.86 และผู้ป่วย intracerebral hemorrhage 83 จาก 86 ราย คิดเป็น

ร้อยละ 96.51 รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์จนสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ดังตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าการให้ยาด้วยวิธี iv push นั้นสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้อย่างรวดเร็วกว่าวิธีการให้ยาด้วย iv drip

ตารางที่ 2 ผลการควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

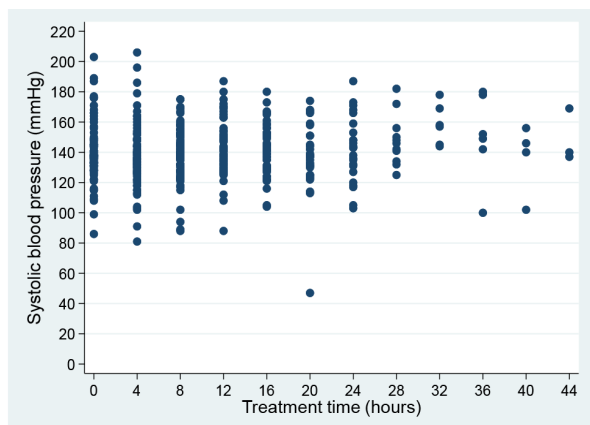
Types	Mean (SD)	Median (Min : Max)
Overall (n = 96)		
Dosage of labetalol (mg)	17.39 (12.86)	15 (1 : 69)
Duration of labetalol (hours)	32.20 (41.63)	20.5 (0.25 : 256)
Time to goal (mins)	217.90 (269.11)	120 (1 : 1460)
1. iv push (n = 5)		
Dosage of labetalol (mg)	12.00 (4.47)	10 (10 : 20)
Duration of labetalol (hours)	1.00 (0.00)	1 (1 : 1)
Time to goal (mins)	7.00 (7.78)	6 (1 : 20)
2. iv drip (n = 91)		
Dosage of labetalol	17.69 (13.11)	15 (1 : 69)
Duration of labetalol (hours)	33.91 (42.10)	25 (0.25 : 256)
Time to goal (mins)	229.48 (271.73)	128 (5 : 1460)
Ischemic stroke, no rtPA 220/120 mmHg (n = 4)		
Dosage of labetalol (mg)	14.00 (6.98)	14.5 (7 : 20)
Duration of labetalol (hours)	9.75 (6.18)	10 (2 : 17)
Time to goal (mins)	61.50 (28.21)	63 (30 : 90)
1. iv push (n = 0)		
Dosage of labetalol (mg)	NA NA	NA NA
Duration of labetalol (hours)	NA NA	NA NA
Time to goal (mins)	NA NA	NA NA
2. iv drip (n = 4)		
Dosage of labetalol	14.00 (6.98)	14.5 (7 : 20)
Duration of labetalol (hours)	9.75 (6.18)	10 (2 : 17)
Time to goal (mins)	61.50 (28.21)	63 (30 : 90)
Ischemic stroke, rtPA 185/110 mmHg (n = 4)		
Dosage of labetalol (mg)	8.75 (2.50)	10 (5 : 10)
Duration of labetalol (hours)	11.25 (19.19)	2 (1 : 40)
Time to goal (mins)	10.25 (8.42)	10 (1 : 20)

ตารางที่ 2 ผลการควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (ต่อ)

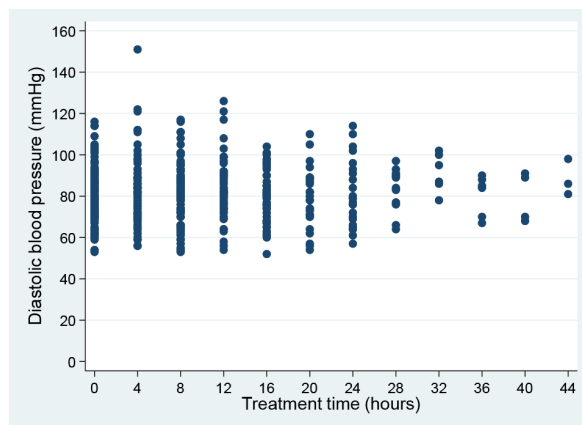
Types	Mean (SD)	Median (Min : Max)
1. iv push (n = 2)		
Dosage of labetalol (mg)	10.00 (0.0)	10 (10 : 10)
Duration of labetalol (hours)	1.00 (0.0)	1 (1 : 1)
Time to goal (mins)	3.50 (3.54)	3.5 (1 : 6)
2. iv drip (n = 2)		
Dosage of labetalol	7.50 (3.54)	7.5 (5 : 10)
Duration of labetalol (hours)	21.50 (26.16)	21.5 (3 : 40)
Time to goal (mins)	17.00 (4.24)	17 (14 : 20)
Ischemic stroke, after rtPA 180/105 mmHg (n = 5)		
Dosage of labetalol (mg)	13.80 (5.67)	10 (9 : 20)
Duration of labetalol (hours)	21.80 (15.30)	30 (1 : 34)
Time to goal (mins)	50.40 (73.44)	30 (5 : 180)
1. iv push (n = 1)		
Dosage of labetalol (mg)	10 NA	NA NA
Duration of labetalol (hours)	1 NA	NA NA
Time to goal (mins)	7 NA	NA NA
2. iv drip (n = 4)		
Dosage of labetalol	14.75 (6.08)	15 (9 : 20)
Duration of labetalol (hours)	27.00 (11.49)	32 (10 : 34)
Time to goal (mins)	61.25 (80.04)	30 (5 : 180)
Intracerebral hemorrhage, 140/90 mmHg (n = 83)		
Dosage of labetalol (mg)	18.19 (13.50)	15 (1 : 69)
Duration of labetalol (hours)	34.92 (43.83)	25 (0.25 : 256)
Time to goal (mins)	245.53 (278.98)	140 (1 : 1460)

ภายหลังจากที่ระดับความดันโลหิตสามารถควบคุมให้เป็นไปตามเป้าหมายแล้ว พบว่าความดันโลหิตของ

ผู้ป่วยสามารถควบคุมได้ดี ดังภาพที่ 1 (ค่าความดันโลหิต SBP) และ 2 (ค่าความดันโลหิต DBP)



ภาพที่ 1 ค่า SBP variability ภายหลังจากควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย



ภาพที่ 2 ค่า DBP variability ภายหลังจากควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย

ตารางที่ 3 แสดงค่าความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาภายหลังจากที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายแล้ว พบว่าค่า BP variability นั้นมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วงที่เหมาะสม

ผลข้างเคียงของยา labetalol ที่พบจำนวน 21 ราย คิดเป็น ร้อยละ 21 รายละเอียดยัง ดังตารางที่ 4

ผลการรักษาผู้ป่วย acute stroke ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้อย่างชัดเจน ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 3 ค่า blood pressure variability ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

Types	Blood pressure change	
Overall (n = 92)*		
Systolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	13.90	(12.79)
Median (Min : Max)	10.5	(0 : 51)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	10.03	(8.11)
Median (Min : Max)	8	(0 : 46)
Ischemic stroke, no rtPA 220/120 mmHg (n = 4)		
Systolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	20.25	(17.17)
Median (Min : Max)	17	(3 : 44)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	10.00	(9.93)
Median (Min : Max)	7	(2 : 24)
Ischemic stroke, rtPA 185/110 mmHg (n = 4)		
Systolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	17.25	(11.44)
Median (Min : Max)	17.5	(3 : 31)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Mean (SD)	9.00	(6.06)
Median (Min : Max)	6.5	(5 : 18)

ตารางที่ 3 ค่า blood pressure variability ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ (ต่อ)

Types	Blood pressure change
Ischemic stroke, after rtPA 180/105 mmHg (n = 5)	
Systolic blood pressure (mmHg)	
Mean (SD)	35.60 (14.31)
Median (Min : Max)	35 (20 : 51)
Diastolic blood pressure (mmHg)	
Mean (SD)	12.60 (6.69)
Median (Min : Max)	16 (2 : 18)
Intracerebral hemorrhage, 140/90 mmHg (n = 79)	
Systolic blood pressure (mmHg)	
Mean (SD)	12.04 (11.29)
Median (Min : Max)	10 (0 : 49)
Diastolic blood pressure (mmHg)	
Mean (SD)	9.73 (8.16)
Median (Min : Max)	7 (0 : 46)

* Two cases had missing data on blood pressure follow-up, two cases had one blood pressure measure

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงของยา labetalol

ผลข้างเคียงของยา labetalol	จำนวน (%)
ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 100)	
HR > 120 mins	7 (7.0%)
HR < 60 mins	8 (8.0%)
SBP < 90 mmHg	6 (6.0%)
Normal	79 (79.0%)
Controlled BP (n = 96)	
HR > 120 mins	6 (6.3%)
HR < 60 mins	8 (8.3%)
SBP < 90 mmHg	6 (6.3%)
Normal	77 (80.2%)
Uncontrolled BP (n = 4)	
HR > 120 mins	1 (25.0%)
HR < 60 mins	0 (0.0%)
SBP < 90 mmHg	0 (0.0%)
Normal	3 (75.0%)

หมายเหตุ : HR= heart rate, SBP= systolic blood pressure

ตารางที่ 5 ผลการรักษาผู้ป่วย acute stroke กลุ่มควบคุมและไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้

Outcome	n (%)
Overall (n = 100)	
Complete recovery	1 (1.0%)
Improved	85 (85.0%)
Not improved	7 (7.0%)
Against advice	2 (2.0%)
Dead	5 (5.0%)
Controlled BP (n = 96)	
Complete recovery	0 (0.0%)
Improved	83 (86.4%)
Not improved	7 (7.3%)
Against advice	2 (2.1%)
Dead	4 (4.2%)
Uncontrolled BP (n = 4)	
Complete recovery	1 (25.0%)
Improved	2 (50.0%)
Not improved	0 (0.0%)
Against advice	0 (0.0%)
Dead	1 (25.0%)

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่ายา labetalol มีประสิทธิภาพการควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ คือ ร้อยละ 96 อยู่ในเกณฑ์ที่สูงมาก ซึ่งสามารถควบคุมได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke และ intracerebral hemorrhage โดยเป้าหมายผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ดังนี้

1. ผู้ป่วย ischemic stroke ไม่ได้ให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 220/120 mmHg
2. ผู้ป่วย ischemic stroke ให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 185/110 mmHg
3. ผู้ป่วย ischemic stroke ภายหลังให้การรักษาด้วยยา rtPA เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 180/105 mmHg
4. ผู้ป่วย intracerebral hemorrhage เป้าหมาย คือ สูงไม่เกิน 140/90 mmHg

การให้ยา labetalol (Avexa®) มีทั้งวิธี iv push และ iv drip จากการศึกษานี้พบว่า ถ้าให้ด้วยวิธี iv push ในภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมดสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายภายในเวลาเฉลี่ยเพียง 7 นาที เร็วที่สุด 1 นาที กรณีให้ยา labetalol (Avexa®) ด้วยวิธี iv drip ระยะเวลาในการควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายที่ต้องการมีค่าเฉลี่ย 229.48 (SD 271.73 นาที) เร็วที่สุด คือ 5 นาที ซึ่งเมื่อนำผลการศึกษานี้เทียบกับการศึกษาอื่น⁷⁻⁹ พบว่าประสิทธิภาพการควบคุมความดันโลหิตนั้นไม่แตกต่างกัน และไม่แตกต่างกับยา nifedipine สำหรับขนาดยา labetalol (Avexa®) ในผู้ป่วย 96 รายที่ควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายนั้น พบว่าขนาดยาที่ให้แบบ iv push นั้นมีขนาดยาเฉลี่ย 12 มก. (SD 4.47 มก.) ขณะที่การให้ยา labetalol (Avexa®) แบบ iv drip นั้นมีขนาดยาเฉลี่ยสูงกว่า คือ 17.69 มก. (SD 13.11 มก.)

ระยะเวลาความเร็วในการควบคุมระดับความดันโลหิต (time to goal BP control) พบว่าการให้ยา labetalol (Avexa®) ด้วยวิธี iv push จะควบคุมความดันโลหิตให้เป็นไปตามเป้าหมายที่ต้องการได้อย่างรวดเร็วซึ่งเหมาะสมในการควบคุมความดันโลหิตผู้ป่วย acute

ischemic stroke ที่ต้องให้การรักษาด้วยยา rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) เพราะต้องการความรวดเร็วในการลดความดันโลหิต เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วย intracerebral hemorrhage ที่มีค่าความดันโลหิตสูงมากกว่า 140/90 mmHg และจำเป็นต้องรีบลดความดันโลหิตลงมา เพื่อลดการเพิ่มขนาดของก้อนเลือดที่ออกในเนื้อสมอง ซึ่งในการศึกษานี้ระยะเวลา time to goal ค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA คือ 3.5 นาที ค่า SD 3.54 นาที แบบ iv push และ 17 นาที ค่า SD 4.24 นาที แบบ iv drip ซึ่งไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้^{9,10}

ส่วนการให้ยาแบบ iv drip นั้นจะใช้เวลานานกว่าแบบ iv push ซึ่งมีความเหมาะสมในการลดความดันโลหิตกลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่ไม่ได้ให้การรักษาด้วยยา rtPA เพราะไม่มีความจำเป็นต้องรีบลดระดับความดันโลหิต เป้าหมาย คือ การลดความดันโลหิตลงประมาณร้อยละ 15 ของค่าความดันโลหิตที่สูงมากกว่า 220/120 mmHg ภายใน 24 ชั่วโมงแรก^{2,10} ซึ่งในการศึกษานี้มีระยะเวลา time to goal ค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยนี้ คือ 61.5 นาที ค่า SD 28.21 นาที ภายหลังจากที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายที่ต้องการแล้ว พบว่าค่า blood pressure variability (BPV) ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มนั้นมีค่า BPV ในช่วงที่เหมาะสมเหมือนกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{7,8} โดยค่า BPV ของ SBP เท่ากับ 13.9 mmHg ค่า SD 12.79 mmHg และค่า BPV ของ DBP เท่ากับ 10.03 mmHg ค่า SD 8.11 mmHg

ผลข้างเคียงของยา labetalol (Avexa®) ในการศึกษาครั้งนี้พบ 21 ราย ร้อยละ 21 โดยพบว่า HR < 60 ครั้ง/นาที, HR > 120 ครั้ง/นาที และ SBP < 90 mmHg ร้อยละ 8, 7 และ 6 ตามลำดับ ซึ่งพบไม่แตกต่างกับผลข้างเคียงในการศึกษาอื่น^{7,8} ผลการรักษาผู้ป่วยได้ผลการรักษาดี (complete recovery และ improved) ร้อยละ 86 และได้ผลไม่ดี (not improved, against advice, dead) ร้อยละ 14 ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ควบคุมระดับความดันโลหิตได้ดี ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ คือ ร้อยละ 86.4 และ ร้อยละ 75 ตามลำดับ

ยา labetalol⁶ เป็นยาในกลุ่มยาปิดกั้นทั้งตัวรับเบต้าและแอลฟา มีคุณสมบัติเป็นทั้งปิดกั้นตัวรับแอลฟา 1 อะดรีเนอร์จิกแบบเจาะจงและปิดกั้นตัวรับเบต้าอะดรีเนอร์จิกแบบไม่เจาะจง ยา labetalol ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ฤทธิ์ยาสัมพันธ์กับขนาดยา (เมื่อใช้ยาในขนาดปกติ) ทำให้ความดันโลหิตลดลงโดยไม่เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (reflex tachycardia) และไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยทั่วไปยานี้ไม่มีผลต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในระดับไม่รุนแรงถึงระดับรุนแรง

การกระจายยา labetalol สามารถแพร่ผ่านรกได้ ยาประมาณร้อยละ 50 จะจับกับโปรตีน การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) ไม่สามารถกำจัดยาออกจากกระแสเลือดได้ (น้อยกว่าร้อยละ 1 ของขนาดยา) การเมตาบอลิซึมและการกำจัดยา ภายหลังจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ ยามีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ประมาณ 5.5 ชั่วโมง และค่าการขจัดยาของร่างกาย (total body clearance) อยู่ที่ประมาณ 33 มิลลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของตับและไตลดลง พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาไม่เปลี่ยนแปลง โดยส่วนใหญ่ยาจะเมตาบอลิซึมผ่านกระบวนการ conjugation ไปเป็น glucuronide metabolites ซึ่งจะผ่านเข้าไปในพลาสมา และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและขับผ่านทางน้ำดีออกมาที่อุจจาระ ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากให้ยาจะพบยาในปัสสาวะในรูปเดิมโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรืออยู่ในรูป glucuronide metabolites ประมาณร้อยละ 55 ถึงร้อยละ 60 ของขนาดยาที่ใช้

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบซ้ำ (repeated intravenous injection) เริ่มต้นให้ยา labetalol 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าหลอดเลือดดำ โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใช้เวลานานกว่า 2 นาที สามารถให้ยาเพิ่มได้อีกทุกๆ 10 นาทีจนกระทั่งความดันโลหิตได้เป้าหมายที่ต้องการ ผลการรักษาที่ดีที่สุดมักจะเกิดขึ้นภายใน 5 นาทีของการให้ยาในแต่ละครั้ง

การหยุดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องอย่างช้าๆ (slow continuous infusion) ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา โดยปกติจะอยู่ในช่วง 50 ถึง 200 มิลลิกรัม ที่อัตราเร็ว 2 มิลลิกรัมต่อนาที่ การหยุดยาที่เฉื่อยช้าแล้วเข้าหลอดเลือดดำอาจปรับอัตราเร็วในการหยุดยาได้ขึ้นกับการตอบสนองของความดันโลหิตและการตัดสินใจของแพทย์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบ retrospective อาจส่งผลต่อความสมบูรณ์ของการบันทึกข้อมูล และมีจำนวนผู้ป่วยเพียง 100 ราย และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น intracerebral hemorrhage ข้อดี คือ การวิเคราะห์ข้อมูลแยกเป็นผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ต้องควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายแตกต่างกัน และพบว่าวิธีการให้ยาแบบ iv push และ iv drip นั้นเหมาะสมกับการนำมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มใด

สรุป

ยา labetalol (Avexa[®]) ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำนั้นมีประสิทธิภาพดีไม่แตกต่างกับยา nifedipine สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตตามเป้าหมายและมีความปลอดภัย การให้แบบ iv push เหมาะสมกับการควบคุมระดับความดันโลหิตแบบรวดเร็ว (กลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่ให้การรักษาด้วยยา rtPA และกลุ่มผู้ป่วย intracerebral hemorrhage) และการให้แบบ iv drip เหมาะสมกับการควบคุมระดับความดันโลหิตแบบค่อยเป็นค่อยไป (กลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA)

เอกสารอ้างอิง

1. ฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี 2565
2. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์. สถาบันประสาทวิทยา. ปี 2562
3. แนวทางเวชปฏิบัติโรคหลอดเลือดสมองแตกสำหรับแพทย์. สถาบันประสาทวิทยา. ปี 2556.
4. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Craig, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. Lancet 2018; 392: 1257-68.

5. Haller TJ, May CC, Jone GM, et al. Acute management of hypertension following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Nurs Q* 2019;42:129-47.
6. เอกสารกำกับยาภาษาไทย. ชื่อผลิตภัณฑ์ อเวคซา® (Labetalol) ยาน้ำสำหรับฉีด ความแรง 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร
7. Liu-DeRyke Xi, Levy PD, Parker Jr D, et al. A prospective evaluation of labetalol versus nicardipine for blood pressure management in patients with acute stroke. *Neurocrit Care* 2013;19:41-7.
8. El-Ghoroury H, Sudekum DM, Hecht JP. Blood pressure control in acute stroke: labetalol or nicardipine? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2021;30: 105959.
9. McKay C, Hall AB, Cortes J. Time to blood pressure control before thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: comparison of labetalol, nicardipine, and hydralazine. *Journal of Neuroscience Nursing* 2015;47:327-32.
10. Hecht JP, Richards PG. Continuous-infusion labetalol vs nicardipine for hypertension management in stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018;27:460-5.