



Thai Cerebrovascular surgery meeting: Masterful Practice
by Thai Association of Neurovascular Surgeons
and Great Eastern Drug Co., Ltd.

Blood pressure management in acute ICH: What else can we do?

11 November 2021



Speaker:

Raywat Noiphithak, MD.

Department of Surgery,
Faculty of Medicine, Thammasat University

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการลดความดันในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองเฉียบพลันคือ ช่วยลดการขยายตัวของก้อนเลือดที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง แต่อาจส่งผลให้เลือดไหลเวียนไปที่สมองไม่เพียงพอจนเกิดการขาดเลือดและเกิดผลเสียตามมา อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาผู้ป่วยเลือดออกในสมองเฉียบพลันของ American Heart Association (AHA) ในปี ค.ศ. 2015 (รูปที่ 1) ได้แนะนำให้ลดความดันแบบเข้มข้น (intensive) ได้ถึง SBP 140 mmHg โดยไม่ส่งผลเสียหรือทำให้เกิดการขาดเลือดของสมอง ซึ่งแนวทางนี้ได้อ้างอิงจากงานวิจัยแบบสุ่มควบคุมขนาดใหญ่ 2 งานวิจัยคือ INTERACT และ ATACH ที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการลดความดันแบบเข้มข้นให้ต่ำกว่า SBP 140 mmHg ภายใน 1-2 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับกลุ่มการลดความดันให้ต่ำกว่า 180 mmHg ตามแนวทางการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคเลือดออกในสมองเดิม ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันเมื่อวัดด้วยคะแนน Modified Rankin Scale (MRS) ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ลดความดันแบบเข้มข้นมีอัตราการเกิดการขยายตัวของก้อนเลือดน้อยกว่า

AHA 1999
Recommend MAP<130 with possible ischemic penumbra from anecdotal evidence

AHA 2007
Found no evidence of ischemia and low rate of worsening in lowering BP (SBP<180)

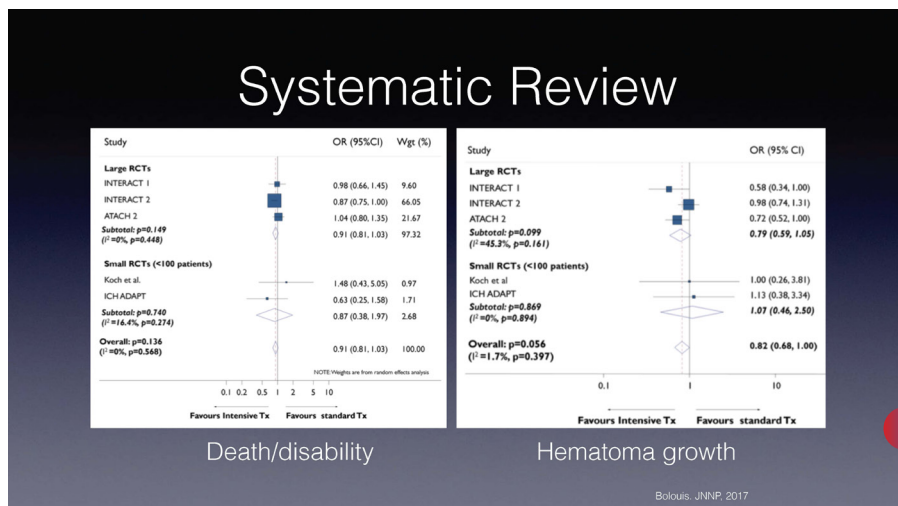
AHA 2015
Safety in intensive lowering of SBP to 140.

1

ในปี ค.ศ. 2017 มีแนวทางการรักษาความดันในผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองเฉียบพลันนับจากเริ่มต้นภายใน 6 ชั่วโมงของ ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA ที่ได้แนะนำต่างจากแนวทางการรักษาของ AHA ปี ค.ศ. 2015 โดยไม่แนะนำให้ลดความดันในผู้ป่วยที่มีค่าความดันตั้งต้นที่ 150-220 mmHg ลงต่ำกว่า 140 mmHg เพราะอาจเกิดอันตราย แต่ให้ลดความดัน

เฉพาะผู้ป่วยที่มีค่าความดันตั้งต้นเกิน 220 mmHg ด้วยวิธีหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องและเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด ซึ่งเป็นไป
ในแนวทางเดียวกับแนวทางการรักษาของ ESC/ESH ปี ค.ศ. 2018 ที่ไม่แนะนำให้ลดความดันในผู้ที่มีค่าความดันต่ำกว่า 220 mmHg
และอาจพิจารณาลดความดันในผู้ที่มีค่าความดันเกิน 220 mmHg ให้ลงต่ำกว่า 180 mmHg โดยคำแนะนำเหล่านี้อ้างอิงผลจากงานวิจัย
INTERACT-2 และ ATACH-2 ที่เป็นงานวิจัยแบบสุ่มควบคุม โดยผลจากงานวิจัย ATACH-2 พบว่าการลดความดันลงมาที่ 110-139 mmHg
ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดเลือดออกในสมองเฉียบพลันไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตหรือทุพพลภาพเมื่อเทียบกับการลดความดันลงมาที่
140-179 mmHg แต่อาจเกิดผลเสียต่อไตถ้าลดความดันลงมาเกินไป โดยพบผู้ป่วยไตวายร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ลดความดันลงมาเทียบ
ร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ลดความดันลงปกติ โดยมีค่า p value = 0.0018

ทั้งนี้มีการศึกษาแบบอหิมาหลายรายงานที่ได้รวมผลจากงานวิจัย INTERACT-1, INTERACT-2 และ ATACH-2 พบว่า
ผลการลดความดันแบบเข้มข้นมีแนวโน้มที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพ และสามารถลดอัตราการขยายตัวของ
ก้อนเลือดได้เมื่อเปรียบเทียบกับลดความดันโลหิตแบบดั้งเดิม (รูปที่ 2) นอกจากนี้การศึกษาแบบอหิมาของ Shi และคณะ พบว่า
การลดความดันโลหิตแบบเข้มข้นทำให้เกิดผลเสียข้างเคียงร้ายแรงจากการรักษาต่อหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง ไต หรือผลข้างเคียง
ที่รุนแรงต่อชีวิตไม่แตกต่างกับการลดความดันลงตามปกติ และการศึกษานี้ได้รายงานเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 62 ปี มีขนาด
ก้อนเลือดน้อยกว่า 15 ml และผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองน้อยกว่าร้อยละ 25 มีความเสี่ยงที่ก้อนเลือดจะขยายตัวและได้ประโยชน์
หากได้รับการลดความดันลงอย่างเข้มข้น



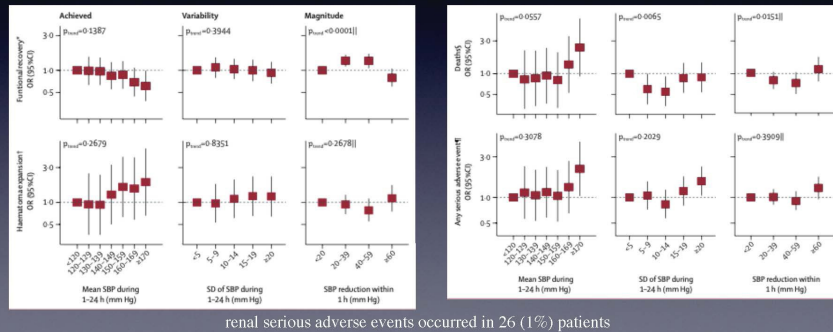
นอกจากการลดความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ ยังมีปัจจัยอื่นที่พึงพิจารณาร่วมด้วยในการลดความดันผู้ป่วยที่มี
เลือดออกในสมอง ได้แก่

1. ความแปรปรวนของความดันโลหิต (blood pressure variability) ผลของงานวิจัย SAMURAI-ICH และงานวิจัยอีก 2 งานวิจัย
ที่นำข้อมูลจากงานวิจัย INTERACT-2 มาวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อดูผลของความแปรปรวนของความดันพบว่าผู้ป่วยที่มี
ความดันโลหิตแปรปรวนสูงจะมีผลลัพธ์ที่ไม่ดีจากการลดความดันในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง
2. ขนาดของความดันที่ลดลง (magnitude of blood pressure lowering) Divani และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาก
กลุ่มตัวอย่างที่มีเลือดออกในสมองเฉียบพลัน 757 ราย พบว่าการลดความดัน systolic ลงมากกว่า 40 mmHg จากค่าความดัน
ตั้งต้นภายใน 6 ชั่วโมงแรก และขนาดก้อนเลือดตั้งต้นที่มากกว่า 30.47 ml จะมีผลลัพธ์ที่ไม่ดี ซึ่งสามารถอธิบายได้จาก
การสูญเสีย autoregulation ของสมองในผู้ที่มีก้อนเลือดขนาดใหญ่ ทำให้การลดความดันลงมากเกินไปส่งผลต่อการไหลเวียนเลือด
ไปยังสมองที่ไม่เพียงพอ
3. ความดันโลหิต systolic ตั้งต้น การวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยเพิ่มเติม ATACH-2 พบว่าการลดความดันอย่างเข้มข้นในผู้ป่วย
ที่ความดัน systolic ตั้งต้นมากกว่า 220 mmHg ส่งผลเสียทางระบบประสาทและทางไตมากขึ้น ในขณะที่การลดความดัน
อย่างเข้มข้นในผู้ป่วยที่ความดัน systolic ตั้งต้นน้อยกว่า 220 mmHg ให้สามารถลดการขยายตัวของก้อนเลือดลงได้อย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่ทำให้เกิดผลเสียทางระบบประสาทแตกต่างกับการลดความดันแบบดั้งเดิม

Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data

pooled INTERACT II + ATACH II

Tom J Moullali*, Xia Wang*, René H Martin, Virginia B Shipes, Thompson G Robinson, John Chalmers, Jose I Suarez, Adnan I Qureshi, Yuko Y Palesch, Craig S Anderson



renal serious adverse events occurred in 26 (1%) patients

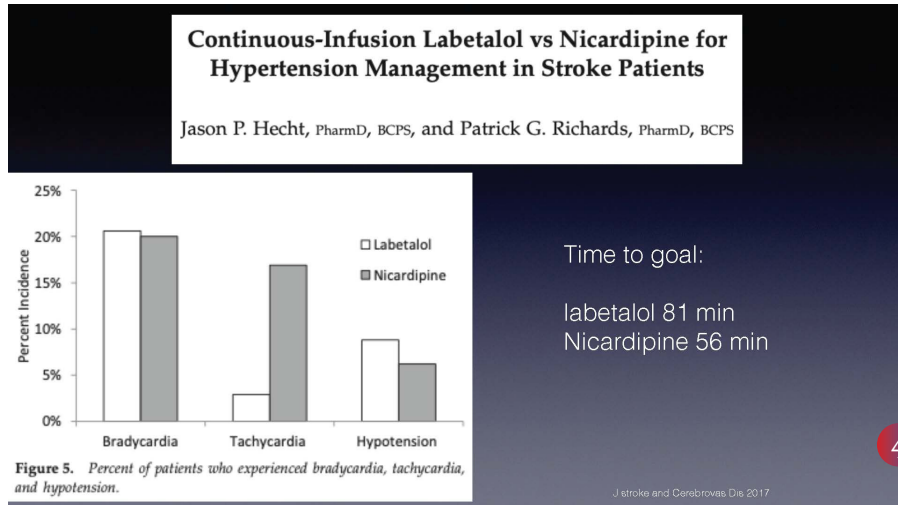
3

นอกจากนี้มีการวิเคราะห์ข้อมูลจากงานวิจัย INTERACT-2 และ ATACH-2 (รูปที่ 3) เพื่อดูปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การลดความดัน ได้แก่ เป้าหมายในการลดความดัน ความแปรปรวนของความดันโลหิต และขนาดความดันที่ลดลง พบว่าเป้าหมายในการลดความดัน ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสฟื้นตัวลดลง และทำให้มีโอกาสก่อนเลือดขยายเพิ่มขึ้น รวมทั้งมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงและเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ในขณะที่ความแปรปรวนของความดันโลหิต และขนาดความดันที่ลดลงที่มากมีแนวโน้มให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยเช่นกัน แต่แนวโน้มไม่ชัดเจนเท่ากับเป้าหมายในการลดความดัน

สำหรับยาลดความดันโลหิตตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยเลือดออกในสมองเฉียบพลันที่ AHA แนะนำคือ ยา labetalol, esmolol, nicardipine โดยบริหารยาด้วยการฉีด (bolus) หรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (continuous infusion) แต่การบริหารยาด้วยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำจะคุมการลดความดันไม่ให้แปรปรวนได้ดีกว่าการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งยา labetalol สามารถบริหารยาด้วยการฉีดหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยขนาดยาสูงสุดของการบริหารยาแบบฉีดคือ 300 mg ต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะหัวใจเต้นช้า อย่างไรก็ตาม การบริหารยา labetalol ด้วยการหยดต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำสามารถให้ได้ในขนาดสูงสุดมากกว่า 300 mg ต่อวัน โดยคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต ยา labetalol ใน 1 vial มีตัวยา 100 mg ในปริมาตร 20 ml หากผสมในสัดส่วน 1:1 หรือ 1 mg/ml จะใช้ปริมาตรสารละลาย 80 ml ผสมกับยา 1 vial ถ้าต้องการผสมในสัดส่วน 2:1 หรือ 2 mg/ml ให้ผสมยา 2 vials กับปริมาตรสารละลายอีก 60 ml ถ้าต้องการผสมในสัดส่วน 3:1 หรือ 3 mg/ml ให้ผสมยา 3 vials กับปริมาตรสารละลายอีก 40 ml ขนาดยาเริ่มต้นเมื่อผสมยาในสัดส่วน 1:1 หรือ 1 mg/ml ให้หยดยาในอัตราเร็ว 30-120 ml/hr (microdrop/min) ปรับขนาดยาทุก 10-15 นาที เพิ่มได้ครั้งละไม่เกิน 60 ml/hr เช่น จาก 30-120 ml/hr ปรับเพิ่มครั้งที่ 1 เป็น 90-180 ml/hr ปรับเพิ่มครั้งที่ 2 เป็น 150-240 ml/hr จนได้ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 480 mg/hr หรือปรับยาครั้งที่ 6 เป็น 390-480 ml/hr หากความดันลดลงถึงเป้าหมายให้ลดเหลือ 5-20 ml/hr เป็นขนาด maintenance ปรับขนาดการหยดยาตามสัดส่วนความเข้มข้นของยาที่ผสมขึ้น ซึ่งมีรายงานการให้ labetalol แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำจนเกินขนาด 300 mg ต่อวันในกลุ่มตัวอย่าง 188 รายที่มีความดันสูงวิกฤต ร้อยละ 56 ของผู้ป่วยมีสาเหตุจากพยาธิสภาพที่สมอง โดยไม่พบการเกิดภาวะความดันต่ำ (ความดัน systolic ต่ำกว่า 90 mmHg) หรือหัวใจเต้นช้า (ช้ากว่า 60 ครั้ง/นาที) แทรกซ้อนต่างจากผู้ที่ได้ขนาดต่ำกว่าขนาดสูงสุดต่อวัน ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันต่ำหรือหัวใจเต้นช้ามีโอกาสเกิดในผู้ที่มิดซ์นิมวอลกายต่ำ และผู้ที่มีความดัน systolic ตั้งต้นต่ำกว่า 160 mmHg ได้มากกว่า ทั้งนี้เนื่องจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำจะมีการขจัดยาแตกต่างจากการฉีดขนาดสูงเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำมีอัตราการขจัดยาเร็วขึ้นเมื่อให้ยาเป็นระยะเวลาสั้นขึ้นยาจึงไม่สะสมในร่างกายต่างจากการขจัดยาเมื่อบริหารด้วยการฉีดที่การขจัดยาจะมีอัตราคงตัว ปริมาณยาจึงเกิดการสะสมในร่างกายมากกว่าและทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ง่ายกว่า

งานวิจัยที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2018 ของ Hecht JP และ Richards PG ได้เปรียบเทียบผลการหยดยา labetalol หรือ nicardipine เข้าทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องเพื่อคุมความดันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันจำนวน 18 ราย และเลือดออกในสมองจำนวน 81 ราย แบ่งให้ยา labetalol หยดเข้าทางหลอดเลือดดำจำนวน 34 ราย มีขนาดยาสะสม 829 mg/วัน (70-3720 mg/วัน) และได้ยา nicardipine หยดเข้าทางหลอดเลือดดำจำนวน 65 ราย มีขนาดยาสะสม 68 mg/วัน (3-332 mg/วัน) เพื่อคุมความดันในกลุ่มที่เกิดจากหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันให้ต่ำกว่า 180/105 mmHg ถ้าได้รับการรักษาด้วยยาลดความดัน

และลดความดันตัวบนลงจากความดันตั้งต้นร้อยละ 15 ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด และคุมความดันในกลุ่มที่เกิดจากเลือดออกในสมองให้ต่ำกว่า 160/90 mmHg ระยะเวลาที่ยาคุมความดันได้ถึงเป้าหมายคือ 81.4 นาที ด้วยยา labetalol และ 56.3 นาที ด้วยยา nifedipine แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.162) รวมถึงภาวะแทรกซ้อนในการเกิดหัวใจเต้นช้าหรือความดันต่ำพบได้ไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 4) แม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ของหัวใจเต้นเร็วในกลุ่มที่ได้ nifedipine (ร้อยละ 16.9) มากกว่ากลุ่มที่ได้ labetalol (ร้อยละ 3.0) แต่ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.0743) จึงสรุปได้ว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกันในการคุมความดันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง



สรุป จากหลักฐานในปัจจุบัน การลดความดันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันมีประโยชน์แต่ต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นในการรักษา ได้แก่ ความแปรปรวน (variability) ของความดันโลหิตระหว่างที่ลด ขนาดความดันที่ลดลง (magnitude) ควบคู่กับความดันเป้าหมายที่ต้องการลดให้ถึง (target) โดยต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้อาจพิจารณาจากขนาดของก้อนเลือดในสมอง หากก้อนเลือดในสมองมีขนาดเล็กและผู้ป่วยมี autoregulation ของสมองที่ดีสามารถตั้งเป้าระดับความดันที่ต้องการลดและลดความดันลงอย่างนุ่มนวลได้ แต่ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองขนาดใหญ่โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องรักษาด้วยการผ่าตัด การลดความดันต้องคำนึงถึงขนาดของความดันที่ต้องการลดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการลดความดันโลหิต

Q & A

คำถาม: การลดความดันในผู้ป่วยหลังผ่าตัดนำก้อนเลือดในสมองออกแล้ว

คำตอบ: ถ้าผ่าตัดนำก้อนเลือดออกได้ ผู้ป่วยไม่มีลักษณะที่บ่งบอกความบกพร่องของ autoregulation หมายถึงผู้ป่วยที่มีสติสัมปชัญญะดี ไม่มีการเคลื่อนไหวของเนื้อสมอง สามารถคุมความดันให้ลงปกติได้ แต่ถ้าผ่าตัดนำก้อนเลือดออกได้บางส่วน ยังมีเนื้อสมองบวม มักมีความบกพร่องของ autoregulation การลดความดันลงมากไปอาจเกิดอันตราย ต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด บันทึกค่าความดันในสมองร่วมด้วยระหว่างที่ลดความดันเพื่อรักษาแรงดันเลือดไหลเวียนในสมองให้เพียงพอ การลดความดันในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองร่วมกับการควบคุมสารน้ำในร่างกายให้น้อยลงต้องระวังปัญหาแทรกซ้อนทางไตด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคความดันสูงมานานมักจะมีโรคไตร่วมด้วย และภาวะไตเสื่อมที่พบได้ในผู้สูงอายุ

คำถาม: การบริหารยา labetalol หรือ nicardipine

คำตอบ: แนะนำให้บริหารยาด้วยการหยดต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อลดการแปรปรวนของความดัน ทำให้ลดความดันลงได้อย่างนุ่มนวล ถ้าไม่สามารถคุมความดันลงถึงเป้าหมายได้อาจพิจารณาให้เสริมยาอีกชนิดด้วยการหยดต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำเช่นเดียวกัน เพื่อคุมความดันให้ถึงเป้าหมายที่ต้องการ ทั้งนี้ต้องระวังภาวะแทรกซ้อนหากลดความดันมากเกินไป