



# Labetalol

# Neurosurgical Practice

24<sup>TH</sup> FEB 2024

Centara Grand at Central Plaza Ladprao

Speaker

**Raywat Noiphithak, M.D.**

Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Thammasat University

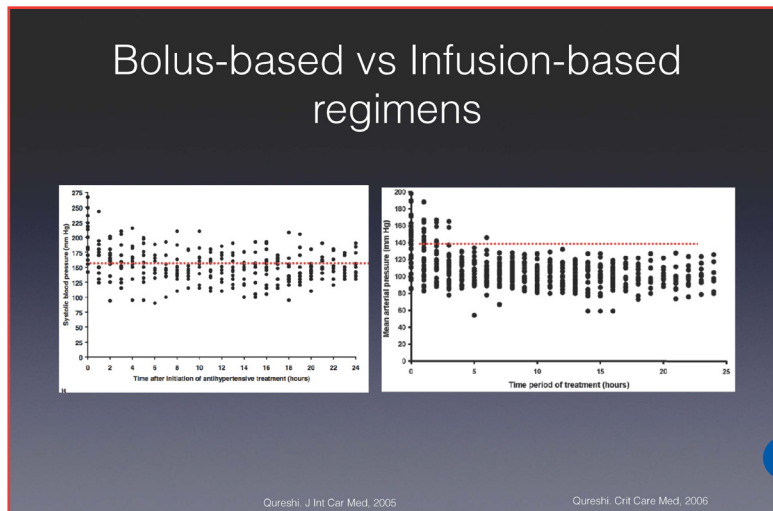


ความดันโลหิตสูงระหว่างการผ่าตัด (perioperative hypertension) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในทางศัลยกรรมประสาทและสมอง (neurosurgery) ซึ่งความดันโลหิตที่สูงนี้สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งก่อนการผ่าตัด (pre-operation) ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเพิ่ม intracranial pressure (ICP) ความดันโลหิตสูงในระหว่างการผ่าตัด (intra-operation) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ cerebral edema และความดันโลหิตสูงหลังการผ่าตัด (post-operation) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด intracranial hemorrhage (rebleeding) สำหรับภาวะ post-craniotomy emergence hypertension (PCEH) นั้นจะพบอุบัติการณ์ได้ประมาณร้อยละ 21 อาการแสดงที่พบคือ จะมีความดันโลหิตสูงจาก baseline ประมาณร้อยละ 20 ที่เกิดขึ้นในช่วง 2-6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ภาวะดังกล่าวหากเกิดขึ้นแล้วจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cerebral edema และการเพิ่ม post-operative hemorrhage ซึ่งส่งผลเพิ่มภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ จึงถือว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องทำการรักษา

สำหรับยาลดความดันโลหิตในอุดมคติ (ideal antihypertensive drug) ในทาง neurosurgery ได้แก่ ยาที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตลงได้อย่างรวดเร็ว มีความผันแปรของการลดความดันโลหิตที่น้อย และมีการควบคุมความดันโลหิตได้ค่อนข้างคงที่ นอกจากนี้ยาลดความดันโลหิตที่ดีควรมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ (ภาวะ arrhythmia) สามารถ preserved cerebral blood flow ได้ เนื่องจากหากมีการลดความดันโลหิตที่มากเกินไปที่เนื้อสมองอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ cerebral infarction ได้ นอกจากนี้ยาลดความดันโลหิตในอุดมคติควรมีความคุ้มค่าทางด้านต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) อีกด้วย จากแนวทางการรักษาโดยสมาคม International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines 2020 ได้แนะนำยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสภาวะต่าง ๆ ซึ่งในผู้ป่วยที่มีสภาวะ hypertensive encephalopathy, acute ischemic stroke, acute hemorrhagic stroke ยาลดความดันโลหิตที่แนวทางการรักษาแนะนำคือ labetalol และ nifedipine

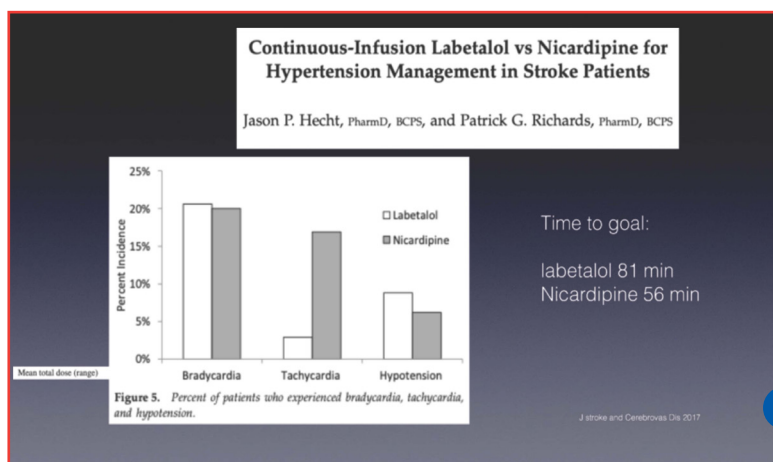
จากการศึกษารูปแบบบททวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในการเปรียบเทียบระหว่างการใช้ labetalol และ nifedipine สำหรับการรักษาความดันโลหิตสูงชนิดวิกฤต (hypertensive crisis) ซึ่งเป็นงานวิจัยที่รวบรวมการศึกษา 10 การศึกษามีจำนวนผู้ป่วยรวม 1,136 ราย จากการศึกษาประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดพบว่าประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตได้ใกล้เคียงกัน แต่เมื่อพิจารณาความผันแปรของการควบคุมความดันโลหิตพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ labetalol

จะมีการแกว่งของการควบคุมระดับความดันโลหิตที่มากกว่า nifedipine (รูปที่ 1) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ nifedipine เมื่อเข้าไปประมาณ 10 นาที จะพบการเกิด reflex tachycardia ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ labetalol จะพบการเกิด bradycardia ซึ่งอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง 2 ชนิดจะพบในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 5-20)<sup>1</sup>



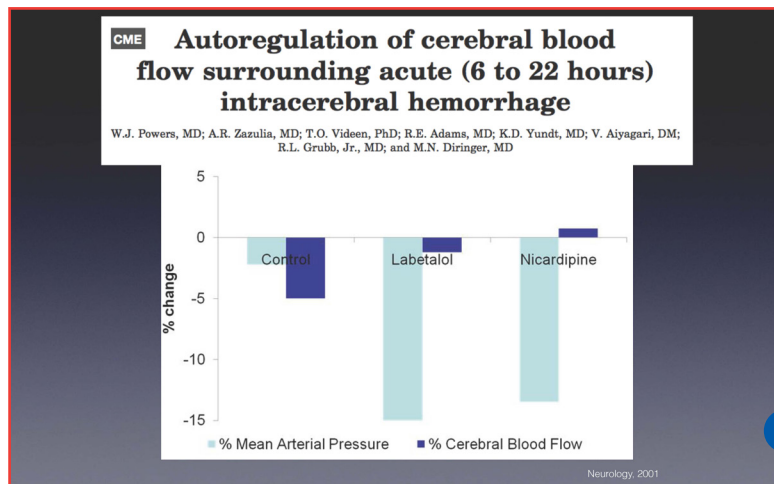
อย่างไรก็ตาม ข้อควรพิจารณาประการหนึ่งคือ รูปแบบการบริหารยา labetalol ในการศึกษานี้เป็นแบบ bolus ในขณะที่การบริหารยา nifedipine จะใช้แบบ continuous infusion ซึ่งเมื่อพิจารณารูปแบบการบริหารยาตามลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการให้ยาแบบ continuous infusion จะทำให้มีระดับยาค่อนข้างคงที่เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้แบบ bolus regimen อยู่แล้ว จึงอาจเป็นเหตุผลของการควบคุมความดันโลหิตที่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ labetalol และ nifedipine ดังนั้น จึงมีคำแนะนำการบริหารยา labetalol แบบ continuous infusion เพื่อผลในการควบคุมความดันโลหิตที่คงที่ รวมถึงการลดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด tachycardia ได้ จากเอกสารกำกับยา labetalol นั้นระบุว่าไม่ควรให้ยาในรูปแบบ bolus ในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม ในขณะที่การให้ยาในรูปแบบ continuous infusion ไม่ควรให้ยาในขนาดที่มากกว่า 480 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

การศึกษารูปแบบ retrospective study จาก 28 centers รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 1,564 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ labetalol ทางหลอดเลือดดำ 24 ชั่วโมง (continuous infusion) ในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน สำหรับในการรักษาภาวะ hypertensive crisis โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษามีสาเหตุจาก intracranial pathology จากการศึกษาพบภาวะ bradycardia ประมาณร้อยละ 36 และความดันโลหิตต่ำร้อยละ 18 ซึ่งใกล้เคียงกับการใช้ยา labetalol แบบ bolus และการให้ขนาดยา labetalol ในขนาดสูงจากการศึกษาไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิด hemodynamic compromise อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>2</sup> การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ labetalol continuous infusion (ขนาดยาเฉลี่ย 829 มิลลิกรัม/วัน) กับ nifedipine (ขนาดยาเฉลี่ย 68 มิลลิกรัม/วัน) สำหรับการลดความดันโลหิต



ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ labetalol จะสามารถเข้าถึงระดับความดันโลหิตเป้าหมายได้เร็วกว่าเวลา 81 นาที ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ nifedipine สามารถเข้าถึงระดับความดันโลหิตเป้าหมายได้เร็วกว่าเวลา 56 นาที การเกิด tachycardia พบจากผู้ป่วยที่ได้รับ nifedipine มากกว่า และการเกิด bradycardia พบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ labetalol และ nifedipine<sup>3</sup> (รูปที่ 2)

เมื่อพิจารณาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 2 ชนิดพบว่า nifedipine เป็นยาในกลุ่ม vasodilators ซึ่งทำหน้าที่ในการขยายหลอดเลือด และไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ในขณะที่ labetalol เป็นยาในกลุ่ม beta-blockers ส่งผลให้เกิด inotropic และ chronotropic effect ซึ่งจะส่งผลในการลดความดันโลหิตร่วมกับลดอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งอาจได้ผลดีในกรณีการรักษาผู้ป่วย post-craniotomy emergence hypertension ซึ่งเป้าหมายในการรักษานอกจากการลดระดับความดันโลหิตแล้ว ยังควรลดอัตราการเต้นของหัวใจร่วมด้วย สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบ cerebral blood flow ในผู้ป่วยที่เกิด intracerebral hemorrhage พบว่าทั้ง labetalol และ nifedipine ให้ผล preserve cerebral blood flow ได้ดี (รูปที่ 3)



การศึกษาค่าการใช้ labetalol continuous infusion สำหรับการควบคุมระดับความดันโลหิตในผู้ป่วย neurosurgery ในประเทศไทย โดยเป็นการศึกษารูปแบบ cross-sectional study มีเป้าหมายระดับความดันโลหิตที่น้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท โดยขนาดยา labetalol ที่ให้ขึ้นอ้างอิงจากเอกสารกำกับยา (รูปที่ 4) จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 79 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยการเกิด cerebrovascular disease (ร้อยละ 50) และ brain tumor (ร้อยละ 36) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการทำ supratentorial surgery จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 59) สามารถเข้าถึงระดับความดันโลหิตเป้าหมายภายใน 1 ชั่วโมงหลังการให้ยา (early response) โดยค่ากลางของระยะเวลาที่สามารถเข้าถึงความดันโลหิตเป้าหมายอยู่ที่ 1 ชั่วโมง (interquartile range, IQR: 0.5-2 ชั่วโมง) และค่าเฉลี่ยขนาดยา labetalol ที่ทำให้ได้ระดับความดันโลหิตเข้าสู่เป้าหมายคือ 40 มิลลิกรัม (IQR: 16-100 มิลลิกรัม)<sup>4</sup> (รูปที่ 5)

### Safety and efficacy of continuous intravenous labetalol for blood pressure control in neurosurgical patients

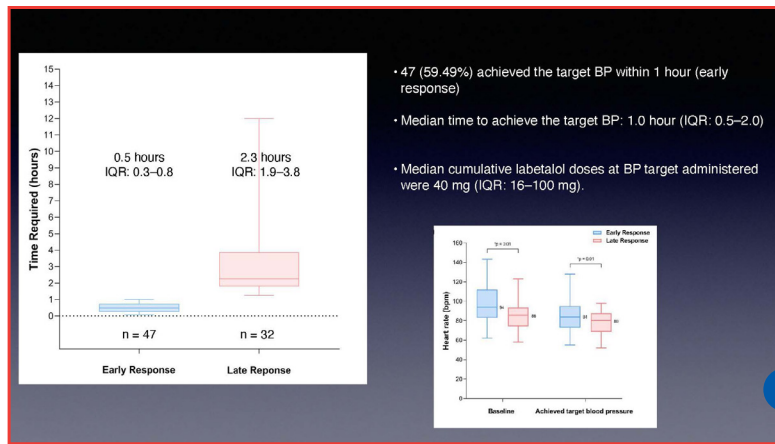
Raywat Noiphithak, Gahn Duangprasert, Sasikan Sukhor, Pichayaphong Durongkaweroj and Vich Yindeeje

Labetalol 100 mg/20 mL	Labetalol Continuous Infusion					
	1 mg/mL (0.1)		2 mg/mL (0.2)		3 mg/mL (0.3)	
ปริมาณยา (mg)	10	20	40	80	120	180
ความเข้มข้น (mg/mL)	0.1	0.2	0.4	0.8	1.2	1.8
อัตราการให้ยา (mg/hr)	10	20	40	80	120	180
ระยะเวลา (hr)	1	1	1	1	1	1
รวม (mg)	10	20	40	80	120	180

- Retrospective analysis
- BP control in neurosurgery
- Target BP = less than 140/90

In our routine neurocritical care,

- labetalol concentration: 2 mg/mL (2:1)
- initial rate of 30 mg/hour
- increased by 30 mg/hour every 15 minutes
- up to a maximum dose of 480 mg/hour.
- Once the target BP is reached, the dose is gradually reduced and maintained between 5 and 20 mg/hour before tapering off.



5

สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบร้อยละ 22 โดยที่พบภาวะความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 13) ซึ่งภาวะความดันโลหิตต่ำนี้สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย และ motor impairment สำหรับภาวะ bradycardia นั้นพบในผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 10) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย และการใช้ labetalol ในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญ

## บทสรุป

การใช้ labetalol รูปแบบ continuous infusion มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วย neurosurgery โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี cerebrovascular disease หรือ brain trauma จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ดี และการใช้ยาในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน ไม่พบความสัมพันธ์กับการเพิ่มเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น

## คำถามและข้อคิดเห็นเพิ่มเติม

1. การเลือกใช้ labetalol ในผู้ป่วยเพื่อลดความดันโลหิตในผู้ป่วย neurosurgery ควรต้องพิจารณาระดับอัตราการเต้นของหัวใจผู้ป่วยอยู่ก่อน ซึ่งหากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจต่ำควรเลือกใช้อื่นนอกเหนือจาก labetalol
2. การลดระดับความดันโลหิตควรคำนึงถึงความคงที่ (smooth) ในการลดระดับความดันโลหิตเป็นสำคัญ โดยที่ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากคือ ภาวะเลือดออก (bleeding) โดยนอกเหนือจากความดันโลหิตสูงที่อาจเป็นสาเหตุแล้ว ควรพิจารณาถึงสาเหตุอื่น ๆ ประกอบด้วย
3. ในกรณีผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการทำ noting per oral (NPO) ก่อนการผ่าตัด ควรพิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทานยาลดความดันโลหิตเพื่อให้ได้ระดับความดันโลหิตที่ดีก่อนการผ่าตัด

### เอกสารอ้างอิง

1. Peacock WF 4<sup>th</sup>, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. Am J Emerg Med. 2012;30(6):981-93.
2. Hecht JP, Mahmood SM, Brandt MM. Safety of high-dose intravenous labetalol in hypertensive crisis. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(5):286-92.
3. Hecht JP, Richards PG. Continuous-infusion labetalol vs nicardipine for hypertension management in stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(2):460-5.
4. Noiphithak R, Duangprasert G, Sukhor S, Durongkaweroj P, Yindeedej V. Safety and efficacy of continuous intravenous labetalol for blood pressure control in neurosurgical patients. J Int Med Res. 2023;51(11):3000605231212316.