

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบเร่งรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

สุพิชญ์ กรจิระเกษมศานต์

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะความดันโลหิตสูง เป็นอุปสรรคสำคัญที่มีผลกระทบต่อระยะเวลาการได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-Needle time; DTN) ล่าช้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของแนวทางการให้ยา nicardipine แบบเร่งรัด (Rapid Titration Protocol; RTP/NIPPONS) เปรียบเทียบกับแนวทางการให้ยาแบบดั้งเดิม (Slow Titration Protocol; STP) ในการควบคุมความดันโลหิตผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาเชิงย้อนหลัง ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2563 – 30 กันยายน พ.ศ. 2568 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการควบคุมความดันโลหิตก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือดด้วยแนวทางการให้ยา nicardipine แบบเร่งรัด และการให้ยาตามแนวทางการให้ยาแบบดั้งเดิม ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ผลลัพธ์หลักที่ศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มบริหารยา Nicardipine จนถึงการเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด (Nicardipine-to-rtPA; NRT)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 218 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม STP 137 ราย (ร้อยละ 62.84) และกลุ่ม RTP/NIPPONS 81 ราย (ร้อยละ 37.16) พบว่ากลุ่ม RTP/NIPPONS มีระยะเวลา NRT น้อยกว่า โดยมีระยะเวลาที่ 18 นาที (IQR 11 - 32) เมื่อเทียบกับกลุ่ม STP เวลา 37 นาที (IQR 20 - 70) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ระยะเวลา Door To Needle time ในกลุ่ม RTP/NIPPONS มีระยะเวลา 49 นาที (IQR 39 – 63) ในกลุ่ม STP 53 นาที (IQR: 43 – 64) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม กลุ่ม RTP/NIPPONS มีความรุนแรงของโรคเรื้อรังสูงกว่ากลุ่ม STP เมื่อปรับปัจจัยกวนแล้วพบว่า กลุ่ม RTP/NIPPONS มีโอกาสฟื้นตัวจนช่วยเหลือตัวเองได้ สูงกว่ากลุ่ม STP ถึง 3.17 เท่า (aOR 3.17, 95% CI: 1.63 – 6.16, $p = 0.001$) ส่วนอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผล: แนวทางการให้ยา nicardipine แบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มีประสิทธิผลในการลดระยะเวลาการควบคุมความดันโลหิตก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด และส่งผลให้ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการ

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน, ยานิคาร์ดิพีน, การปรับขนาดยาแบบเร่งรัด, ระยะเวลาตั้งแต่มาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยาละลายลิ่มเลือด, ผลลัพธ์ทางคลินิก

ส่งบทความ: 22 ม.ค. 2569, แก้ไขบทความ: 3 มี.ค. 2569, ตอรับบทความ: 16 มี.ค. 2569

ติดต่อบทความ

ญ.สุพิชญ์ กรจิระเกษมศานต์, งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์

E-mail: aompic@gmail.com

Original Article

Effectiveness of a Nicardipine Infusion Protocol with rapid titration for Prompt Onset of recombinant tissue Plasminogen activator in Neurological Stroke (NIPPONS) for prompt blood pressure control prior to recombinant tissue plasminogen activator administration in acute ischemic stroke

Supitchaya Kornjirakasemsan

Pharmacy Department, Nakornping Hospital

ABSTRACT

Background: Hypertension is a major barrier leading to delays in door-to-needle (DTN) time among patients with acute ischemic stroke (AIS).

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of a Rapid Titration Protocol (RTP/NIPPONS) compared with a Slow Titration Protocol (STP) for nicardipine administration in managing blood pressure among AIS patients receiving intravenous thrombolysis.

Methods: This retrospective cohort study was conducted at Nakornping Hospital between January 1, 2020, and September 30, 2025. The study included AIS patients requiring blood pressure control prior to thrombolytic therapy using either the RTP/NIPPONS or the STP. The primary outcome was nicardipine-to-rtPA (NRT) time.

Results: A total of 218 patients were analyzed, consisting of 137 in the STP group (62.84%) and 81 in the RTP/NIPPONS group (37.16%). The RTP/NIPPONS group demonstrated a significantly shorter NRT time with a median of 18 minutes (IQR 11–32), compared to 37 minutes (IQR 20–70) in the STP group ($p < 0.001$). The median DTN time was 49 minutes (IQR 39–63) in the RTP/NIPPONS group and 53 minutes (IQR 43–64) in the STP group, which was not statistically significant. Notably, despite higher baseline stroke severity in the RTP/NIPPONS group, after adjusting for confounding factors, this group had 3.17 times higher odds of achieving functional independence (aOR 3.17; 95% CI: 1.63–6.16; $p = 0.001$). There was no significant difference in the incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage between the two groups.

Conclusion: The rapid nicardipine titration protocol (RTP/NIPPONS) effectively reduces the duration to control of blood pressure prior to thrombolysis and significantly improves clinical outcomes without increasing the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage.

Keywords: acute ischemic stroke, nicardipine, rapid titration, door-to-needle time, clinical outcomes

Submitted: 2026 Jan 22, Revised: 2026 Mar 3, Accepted: 2026 Mar 16

Contact

Supitchaya Konjirakasemsan, RPh Acute Care Clinical Pharmacy Unit,
Pharmacy Department, Nakornping Hospital
E-mail: aompic@gmail.com

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบแรงรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ที่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อด้านการเสียชีวิตและความพิการในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (Acute Ischemic Stroke; AIS) ซึ่งเป็นภาวะที่พบมากที่สุด แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย AIS ในระดับสากลจึงมุ่งเน้นการวินิจฉัยและการรักษาอย่างเร่งด่วนเพื่อลดการสูญเสียเนื้อสมองถาวร โดยมีหลักการสำคัญคือ Time is Brain^[1]

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำด้วย recombinant tissue plasminogen activator (rtPA; alteplase) ถือเป็นมาตรฐานการรักษาหลักของผู้ป่วย AIS ที่มีข้อบ่งชี้เหมาะสม โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันว่าสามารถลดความพิการ และเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ หากได้รับการรักษาภายในกรอบเวลาที่กำหนด แนวทางของสมาคมแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือดสมองแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association/American Stroke Association; AHA/ASA) จึงแนะนำให้ลดระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนเริ่มให้ยา (Door-to-Needle Time; DTN) ให้สั้นที่สุด โดยตั้งเป้าหมายไม่เกิน 60 นาที และในศูนย์โรคหลอดเลือดสมองระดับสูงอาจตั้งเป้าไว้ที่ 45 นาทีหรือน้อยกว่า^[1-2]

สำหรับโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติภูมิ และเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายที่สำคัญในเขตสุขภาพที่ 1 กำหนดตัวชี้วัดด้านการรักษา โดยตั้งเป้าหมายของ DTN ภายใน 60 นาที ให้ได้มากกว่าร้อยละ 80 อย่างไรก็ดี จากการติดตามผลการดำเนินงานในปีงบประมาณ พ.ศ. 2564 - 2566 พบว่าอัตราการบรรลุเป้าหมาย DTN 60 นาที อยู่ที่ร้อยละ 78.2, 66.2 และ 80.17 ตามลำดับ ขณะที่ตัวชี้วัด DTN ภายใน 45 นาที (ค่าเป้าหมายต้องมากกว่า ร้อยละ 50) ปฏิบัติได้เพียงร้อยละ

39.6, 26.72 และ 47.11 ตามลำดับ ข้อมูลสถิตินี้สะท้อนให้เห็นว่าแม้ระบบการดูแลผู้ป่วยจะมีการพัฒนาขึ้น แต่ยังคงมีช่องว่าง และอุปสรรคสำคัญที่ทำให้กระบวนการรักษายังคงล่าช้ากว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ ซึ่งจำเป็นต้องร่วมกันพัฒนาต่อเนื่อง

หนึ่งในอุปสรรคสำคัญที่พบได้บ่อย และเป็นจุดคอขวด (bottleneck) ของกระบวนการรักษาผู้ป่วย AIS ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rtPA) คือ ภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงขณะมาถึงโรงพยาบาล โดยแนวทาง AHA/ASA กำหนดให้ความดันโลหิตซิสโตลิกที่มากกว่า 185 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันไดแอสโตลิกที่มากกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท เป็นข้อห้ามชั่วคราวในการเริ่มให้ยา rtPA เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของภาวะเลือดออกในสมองหลังการรักษา^[1] ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยจึงจำเป็นต้องได้รับการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัยก่อนเริ่มการให้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งกระบวนการดังกล่าวอาจก่อให้เกิดความล่าช้า และส่งผลให้ระยะเวลา DTN ยาวนานขึ้น ทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการสูญเสียเนื้อสมองในบริเวณ ischemic penumbra และการขยายตัวของขนาดเนื้อสมองตาย หากไม่สามารถฟื้นฟูการไหลเวียนเลือดได้อย่างทันท่วงที^[2-4]

Nicardipine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium channel blocker ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ได้รับการแนะนำให้ป็นยาหลักในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วย AIS ก่อนการให้ยา rtPA เนื่องจากมีคุณสมบัติเด่นในการออกฤทธิ์รวดเร็ว ค่าครึ่งชีวิตสั้น และสามารถปรับขนาดยาแบบ continuous infusion ได้อย่างแม่นยำ งานวิจัยหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า nicardipine มีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตได้ดีกว่า หรือเทียบเท่า ยา labetalol โดยไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง และช่วยลดความแปรปรวนของระดับความดันโลหิต

ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง^[4-6]

อย่างไรก็ตาม ในเวชปฏิบัติทั่วไป การให้นicardipine มักใช้แนวทางการปรับขนาดยาแบบดั้งเดิม (Slow Titration Protocol; STP) โดยเริ่มจากขนาดต่ำ และเพิ่มขนาดยาทีละน้อยในช่วงเวลาที่ค่อนข้างยาว เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะความดันโลหิตต่ำ ซึ่งแนวทางดังกล่าวอาจไม่สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ทันภายในกรอบเวลาของการรักษา และเป็นสาเหตุหนึ่งของความล่าช้าในการเริ่มให้ยา rtPA^[7-8]

มีหลักฐานชี้ให้เห็นว่า การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันให้อยู่ในเป้าหมายอย่างรวดเร็วและคงที่ โดยเฉพาะการลดความผันผวนของระดับความดันโลหิต (blood pressure variability) มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ลดอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในสมอง และเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวทางหน้าที่ของผู้ป่วย ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ rtPA และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ endovascular thrombectomy^[9-16] นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า การควบคุมความดันโลหิตทางเหมาะสมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน มีความสัมพันธ์กับการใช้ทรัพยากรในหอผู้ป่วยหนักที่ลดลง รวมถึงอาจส่งผลดีต่อความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในระยะยาว โดยเฉพาะในบริบทของการดูแลผู้ป่วยวิกฤตทางระบบประสาท^[17-19]

ด้วยเหตุนี้ เภสัชกรประจำ Service Plan Stroke ของโรงพยาบาลนครพิงค์ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ จึงได้พัฒนาแนวทางการให้ยanicardipine แบบปรับขนาดยาอย่างเร่งรัด (Rapid Titration Protocol; RTP) หรือ Nicardipine Infusion Protocol with Rapid Titration for Prompt Onset of rtPA in Neurological Stroke (NIPPONS) เพื่อลด

ระยะเวลาการรอคอยในการควบคุมความดันโลหิต เพิ่มความสม่ำเสมอของการปฏิบัติงาน และลดความแปรปรวนในการดูแลผู้ป่วยในห้องฉุกเฉิน โดยจัดทำให้อยู่ในรูปของคำสั่งการรักษามาตรฐาน (standing order) เพื่อให้แพทย์สามารถสั่งใช้ได้ทันทีและเป็นไปในทิศทางเดียวกัน งานวิจัยก่อนหน้านี้สนับสนุนว่าการใช้คำสั่งการรักษามาตรฐาน (standing order) สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของระบบการดูแลผู้ป่วย ลดภาระงานของบุคลากร

นอกจากด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยแล้ว หากมีการนำแนวทางการให้ยามาใช้ในรูปแบบของคำสั่งการรักษามาตรฐาน (standing order) เพื่อควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน จะมีศักยภาพในการลดความแตกต่างในการปฏิบัติงานของบุคลากรทางการแพทย์ (practice variation) และเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการดูแลรักษาในบริบทของห้องฉุกเฉินที่มีภาระงานสูง มีข้อมูลจากงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าการใช้แนวทางการรักษาที่มีโครงสร้างชัดเจนสำหรับการให้ยาลดความดันในรูปแบบ continuous infusion ช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการดูแลผู้ป่วย และสนับสนุนการทำงานของทีมสหสาขาวิชาชีพ^[2,12,17]

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของแนวทางการให้ยาแบบเร่งรัด หรือ nicardipine rapid titration protocol (RTP/NIPPONS) เปรียบเทียบกับการให้ยาแบบดั้งเดิมหรือ slow titration protocol (STP) ในผู้ป่วย AIS ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ โดยประเมินผลลัพธ์ด้านเวลาในการบรรลุเป้าหมายความดันโลหิต ระยะเวลา DTN, คะแนน MRS 0-2 ณ วันจำหน่าย, การเปลี่ยนแปลงคะแนน NIHSS (Delta NIHSS) จากแรกรับถึงวันจำหน่าย, คะแนน Barthel Index > 60 ณ วันจำหน่าย รวมถึงความปลอดภัย

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบแรงรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ในด้านปฏิบัติการภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะเลือดออกในสมอง ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์เพื่อสนับสนุนการพัฒนาแนวทางปฏิบัติทางคลินิกของโรงพยาบาล และเครือข่ายในเขตสุขภาพที่ 1 ต่อไปเพื่อเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกคน

วิธีการดำเนินงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยรูปแบบ Retrospective Cohort Study รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2568

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติการศึกษาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ (NKP No.041/68)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในกาศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มารับการรักษาที่แผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉิน (Emergency Department), หอผู้ป่วยวิกฤตโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke Unit) และหอผู้ป่วยอายุรกรรม (Medical Ward) โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยมีเกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วย AIS ที่มาถึงโรงพยาบาลภายใน 4.5 ชั่วโมง และมีความดันโลหิตแรกรับสูง (SBP $\geq$ 185 หรือ DBP $\geq$ 110 mmHg) ได้รับยา Nicardipine เพื่อควบคุมความดันโลหิต และได้รับยา rtPA ร่วมด้วย

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่เริ่มยanicardipine จากโรงพยาบาลอื่น, ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการลากลิ่มเลือดผ่านสายสวน (Mechanical Thrombectomy) ร่วมด้วยในทันที โดยไม่ได้เป็นสาเหตุทำให้เกิดความล่าช้าของระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือด (DTN) เกิดจากภาวะความดันโลหิตสูง รวมถึงข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ และขาดข้อมูลเวลาที่สำคัญ

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างอ้างอิงการศึกษาของ Jason P. Hecht^[12] ด้วยการคำนวณ

แบบ proportion two independent two group: กำหนด proportion $p_1=0.70$ proportion $p_2=0.99$ alpha error =0.05 power =0.95 ใช้สัดส่วน $N_2/N_1 = 2$ ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 231 ราย แต่การศึกษาค้างนี้ใช้กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดจำนวน 218 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม STP=137 และกลุ่ม RTP/NIPPONS = 81

นิยามศัพท์เฉพาะ

แนวทางการปรับยาแบบดั้งเดิม หรือ Slow Titration Protocol (STP) หมายถึง แนวทางการปรับยา Nicardipine 20 mg/100 ml เริ่มต้นที่ 3 ml/hr (0.6mg/hr) และปรับเพิ่มขนาดยาช้า ๆ ครั้งละ 2.5 mg/hr ทุก 10-15 นาที ขนาดยาสูงสุด 30 ml/hr จนถึงความดันเป้าหมาย ใช้ข้อมูลในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2566

แนวทางการปรับยาแบบแรงรัด หรือ Rapid Titration Protocol (RTP/ NIPPONS) หมายถึง แนวทางการปรับยา Nicardipine 20 mg/100 ml แบบแรงรัด เริ่มต้นที่ 25 ml/hr (5 mg/hr) โดยการปรับขนาดยาขึ้นอย่างรวดเร็วก่อนครั้งละ 2.5 mg/hr (ทุก 3-5 นาที) ขนาดยาสูงสุด 75 ml/hr ภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ถึงเป้าหมายภายในเวลาที่สั้นที่สุด ใช้ข้อมูล ในช่วงเวลา 1 สิงหาคม พ.ศ. 2566 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2568

คะแนน mRS (0-2) ณ วันจำหน่าย หมายถึง คะแนนความสามารถในการพึ่งพาตนเอง (Independence) ในการทำกิจวัตรประจำวัน

คะแนน NIHSS หมายถึง คะแนนความรุนแรงของความบกพร่องทางระบบประสาทในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

วิธีการเก็บข้อมูล

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและแบบบันทึกข้อมูลโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke sheet) บันทึกตัวแปรสำคัญ ดังนี้:

ลักษณะพื้นฐาน: อายุ, เพศ, โรคร่วม (Hypertension, Diabetes Mellitus, Atrial

Fibrillation), คะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองแรกเริ่ม (NIHSS at presentation) คะแนน mRS แรกเริ่ม คะแนน Bartel Index แรกเริ่ม

ข้อมูลกระบวนการ: เวลาของการเกิดอาการ (Onset), เวลาที่ถึงห้องฉุกเฉิน รพ.นครพิงค์, เวลาเริ่มยา Nicardipine, และเวลาเริ่มยา rTPA (Needle time)

ข้อมูลความปลอดภัย: ภาวะความดันโลหิตต่ำภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา, การเกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial Hemorrhage: ICH) ภายใน 36 ชั่วโมง

ผลลัพธ์การศึกษา

ผลลัพธ์หลัก (Primary Outcome)

Nicardipine to rTPA (NRT) หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยา Nicardipine จนถึงระยะเวลาที่ได้รับยา rTPA

ผลลัพธ์รอง (Secondary Outcomes)

ผลลัพธ์ด้านกระบวนการ: สัดส่วนผู้ป่วยที่มี DTN < 60 นาที และสัดส่วนผู้ป่วยที่มี DTN < 45 นาที

ผลลัพธ์ทางคลินิก: Good functional outcome นิยามโดย Modified Rankin Scale (mRS) คะแนน 0-2 ณ วันจำหน่าย, การเปลี่ยนแปลงคะแนน NIHSS (Delta NIHSS) จากแรกเริ่มถึงวันจำหน่าย, คะแนน Barthel Index > 60 ณ วันจำหน่าย

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย: อุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างมีนัยสำคัญ (เช่น SBP 100 mmHg หรือการลดลงของ SBP > 40% ภายใน 1 ชั่วโมง), การเกิดเลือดออกในสมองแบบมีอาการ (SICH) ภายใน 36 ชั่วโมง, อัตราตายทุกสาเหตุก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูล

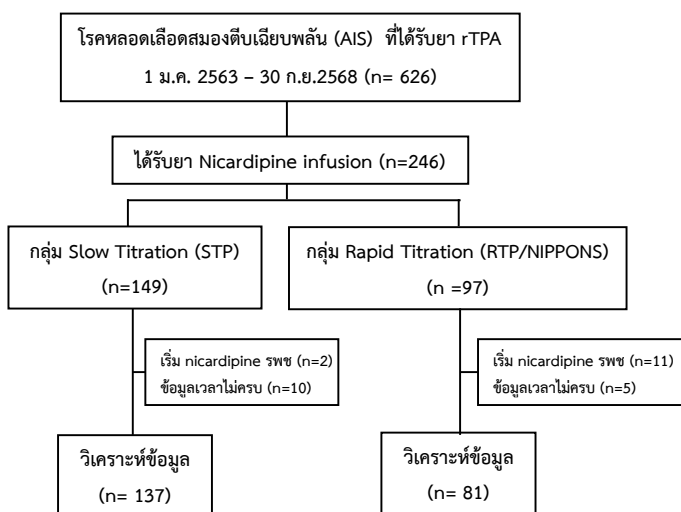
ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD) สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จะแสดงด้วยค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ (Median, IQR) ข้อมูลเชิงคุณภาพนำเสนอด้วยจำนวนและร้อยละ (n, %) การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานและผลลัพธ์การรักษาระหว่างกลุ่มศึกษา (STP เทียบกับ RTP/NIPPONS) สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมสำหรับข้อมูล และใช้ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงคุณภาพ

สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของแนวทางการให้ยา (RTP/NIPPONS เทียบกับ STP) และผลลัพธ์ทางคลินิกใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณ (Multiple Regression Analysis) โดยมีการควบคุมตัวแปรกวน (Confounders) ที่สำคัญได้แก่ อายุ, เพศ, คะแนน NIHSS แรกเริ่ม, และระดับความดันโลหิตแรกเริ่ม ทั้งนี้กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05 โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาการศึกษา มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (AIS) ที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและได้รับการบริหารยา Nicardipine เพื่อควบคุมความดันโลหิตก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rtPA) รวมทั้งสิ้น 218 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (Slow Titration Protocol: STP) จำนวน 137 ราย (ร้อยละ 62.84) และกลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (Rapid Titration Protocol: RTP/NIPPONS) จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 37.16) ตามภาพที่ 1

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบเร่งรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด



ภาพที่ 1 แผนภูมิการดำเนินงานวิจัย (Study flow)

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด จากตารางที่ 1 ไม่พบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานอื่น ๆ ได้แก่ ประวัติโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และระดับความดันซิสโตลิก (SBP) แกรับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานส่วนใหญ่ที่เปรียบเทียบกันได้ ยกเว้นปัจจัยด้าน อายุ ความรุนแรงของโรคสมองหลอดเลือดสมองแรกรับ และระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิก (DBP) แกรับ กล่าวคือ ผู้ป่วยใน

กลุ่ม STP มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่ม RTP/NIPPONS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (67.08 ± 14.00 ปี และ 62.93 ± 13.90 ปี $p = 0.035$) และค่ามัธยฐานด้านคะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองแรกรับ (Initial NIHSS score) กลุ่ม STP มีค่าสูงกว่า (11 (IQR 6-17) และ 7.5 (IQR 5-12) $p = 0.005$) แต่ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิก (DBP) แกรับมีค่าต่ำกว่ากลุ่ม RTP/NIPPONS (100.25 ± 15.93 mmHg และ 106.38 ± 18.74 mmHg $p = 0.010$)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ลักษณะทั่วไป	Slow Titration (STP) (n=137)	Rapid Titration (RTP/NIPPONS) (n=81)	P-value
	n (%)	n (%)	
เพศชาย	74 (54.01)	50 (61.73)	0.322
อายุเฉลี่ย (ปี), mean $\pm$ SD	67.08 $\pm$ 14.00	62.93 $\pm$ 13.90	0.035
คะแนน NIHSS แกรับ, median (IQR)	11 (6-17)	7.5 (5-12)	0.005
คะแนน mRS แกรับ, mean $\pm$ SD	4.53 $\pm$ 0.85	4.40 $\pm$ 0.84	0.293
คะแนน Bartel แกรับ, median (IQR)	20 (0-30)	20 (10 - 45)	0.018
SBP แกรับ (mmHg), mean $\pm$ SD	194.29 $\pm$ 14.41	196.97 $\pm$ 25.99	0.327
DBP แกรับ (mmHg), mean $\pm$ SD	100.25 $\pm$ 15.93	106.38 $\pm$ 18.47	0.010
โรคความดันโลหิตสูง	101 (73.72)	60 (74.07)	1.000
โรคเบาหวาน	16 (11.68)	21 (25.93)	0.010
ภาวะหัวใจล้มเหลว (AF)	5 (3.65)	0	0.160
ภาวะไขมันในเลือดสูง	101 (73.72)	60 (74.07)	1.000

Effectiveness of a Nicardipine Infusion Protocol with rapid titration for Prompt Onset of recombinant tissue Plasminogen activator in Neurological Stroke (NIPPONS) for prompt blood pressure control prior to recombinant tissue plasminogen activator administration in acute ischemic stroke

กลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มีระยะเวลาดังแต่เริ่มบริหารยา Nicardipine จนถึงการใช้ยาละลายลิ่มเลือด (Nicardipine-to-rtPA time: NRT) สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐาน (Median) ของกลุ่ม NRT เท่ากับ 18 นาที (IQR: 11–32 นาที) และ กลุ่ม STP 37 นาที (IQR: 20–72 นาที $p < 0.001$) ตารางที่ 2 และ ภาพที่ 2

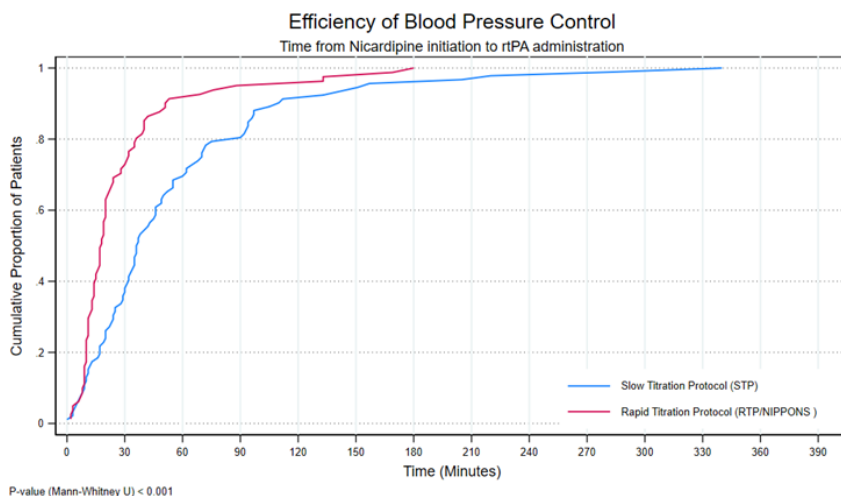
ระยะเวลาในการดำเนินกระบวนการรักษาภาพรวม พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาดังแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนเริ่มได้รับยาละลายลิ่มเลือด

(Door-to-Needle Time: DTN) ในกลุ่ม RTP มีแนวโน้มสั้นกว่ากลุ่ม STP (49 นาที และ 53 นาที ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.276$)

นอกจากนี้ ในด้านการบรรลุเป้าหมายตามตัวชี้วัดคุณภาพการรักษา พบว่ากลุ่ม RTP มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถได้รับยา rtPA ภายใน 45 นาที (DTN < 45 minutes) อยู่ที่ร้อยละ 41.98 ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม STP ที่อยู่ที่ร้อยละ 33.58 แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ โดยรายละเอียดผลลัพธ์ด้านกระบวนการรักษาทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ด้านกระบวนการรักษา

ผลลัพธ์ด้านเวลา	Slow Titration (STP) (n=137)	Rapid Titration (RTP/NIPPONS) (n=81)	p-value
Nicardipine to rtPA (NRT) นาที, median (IQR)	37 (20-72)	18 (11-32)	< 0.001
Door-to-Needle (DTN) นาที, median (IQR)	53 (43-64)	49 (39-63)	0.276
สัดส่วนของผู้ป่วยที่ DTN < 60 นาที, n (%)	95 (69.34)	56 (69.14)	1.000
สัดส่วนของผู้ป่วยที่ DTN < 45 นาที, n (%)	46 (33.58)	34 (41.98)	0.245



ภาพที่ 2 ประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) และกลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS)

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบเร่งรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ในการด้านความปลอดภัย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial Haemorrhage: ICH) ภายใน 36 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มีสัดส่วนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) โดยพบร้อยละ 2.47 และ 3.65 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Logistic Regression พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งก่อนและหลังการปรับตัวแปรกวน (Adjusted Odds Ratio [aOR] = 0.87; 95% CI: 0.16–4.79; $p = 0.874$) เช่นเดียวกับอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (In-hospital mortality) ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (ร้อยละ 8.64 ในกลุ่ม RTP/NIPPONS และร้อยละ 10.22 ในกลุ่ม STP; $aOR = 0.76$ 95% CI 0.28- 2.00 $p = 0.583$) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบเร่งรัด (RTP/ NIPPONS) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

สำหรับผลลัพธ์เมื่อจำหน่ายผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ผู้ป่วยที่มีโอกาสฟื้นตัวจนช่วยเหลือตัวเองได้ (mRS 0–2) มีสัดส่วนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 40.74 เทียบกับร้อยละ 16.30 OR 3.53 ,95%CI : 1.86-6.67

$p < 0.001$) และเมื่อปรับอิทธิพลของตัวแปรทางด้านอายุ เพศ และความรุนแรงของโรคแรกรับ พบว่ากลุ่ม RTP/NIPPONS มีโอกาสฟื้นตัวจนช่วยเหลือตัวเองได้ mRS 0–2 สูงกว่ากลุ่ม STP ถึง 3.17 เท่า ($aOR = 3.17$; 95% CI: 1.63–6.16; $p = 0.001$) นอกจากนี้ ในด้านการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกาย พบว่ากลุ่ม RTP มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน Barthel Index > 60 สูงกว่ากลุ่ม STP อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 48.15 เทียบกับร้อยละ 25.92; $aOR = 2.42$; 95% CI: 1.32–4.43; $p = 0.004$)

ในด้านความรุนแรงของอาการทางประสาทและการนอนพักรักษาตัว การวิเคราะห์ด้วย Linear Regression พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม RTP มีคะแนน NIHSS ณ วันจำหน่ายต่ำกว่ากลุ่ม STP อย่างมีนัยสำคัญ (Adjusted Beta = -3.06; 95% CI: [-5.62] - [-0.50]; $p = 0.019$) และมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (length of Stay) สั้นกว่ากลุ่ม STP (4 วัน เทียบกับ 6 วัน; $p = 0.049$) ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการปรับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ไม่เพียงแต่ช่วยเร่งกระบวนการการให้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ยังสัมพันธ์กับการฟื้นตัวทางคลินิกที่ดีขึ้น และการลดระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ ตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัย (Clinical and Safety Outcomes)

ผลลัพธ์	Slow Titration (STP) (n=137)	Rapid Titration (RTP/NIPPONS) (n=81)	Unadjusted OR/beta (95% CI)	p-value	Adjusted OR/beta [#] (95% CI)	p-value
คะแนน mRS ที่ 0-2 ณ วันจำหน่าย n (%)	22 (16.30)	33 (40.74)	3.53 (1.86-6.67)	<0.001	3.17 (1.63-6.16)	0.001
BI Achieved MCID ⁵ (≥ 20), n (%)	55 (40.74)	45 (55.56)	1.81 (1.04 3.17)	0.035	1.55 (0.86 -2.78)	0.137
Barthel Index > 60 ณ วันจำหน่าย, n (%)	35 (25.92)	39 (48.15)	2.65 (1.48- 4.74)	0.001	2.42 (1.32- 4.43)	0.004
ICH ภายใน 36 ชม., n (%)	5 (3.65)	2 (2.47)	0.66 (0.12- 3.52)	0.635	0.87 (0.16- 4.79)	0.874
อัตราการตายในโรงพยาบาลทุกสาเหตุ, n (%)	14 (10.22)	7 (8.64)	0.83 (0.32- 2.15)	0.703	0.76 (0.28 - 2.00)	0.583
คะแนน NIHSS ณ วันจำหน่าย, median (IQR)	8 (2 -16)	4 (2-9)	-3.98 (-6.60) – (-1.37)	0.003	-3.06 (-5.62) – (-0.50)	0.019

Effectiveness of a Nicardipine Infusion Protocol with rapid titration for Prompt Onset of recombinant tissue Plasminogen activator in Neurological Stroke (NIPPONS) for prompt blood pressure control prior to recombinant tissue plasminogen activator administration in acute ischemic stroke

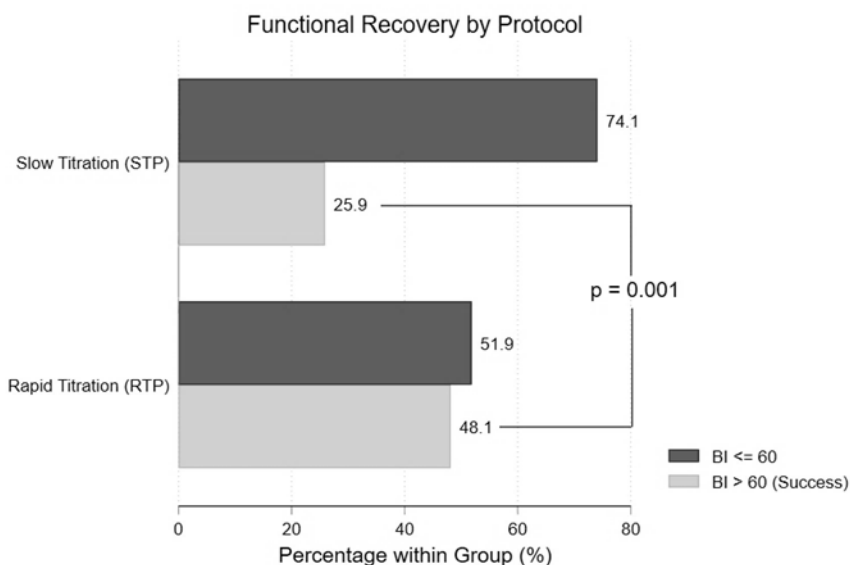
ตารางที่ 3: ผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัย (Clinical and Safety Outcomes) (ต่อ)

ผลลัพธ์	Slow Titration (STP) (n=137)	Rapid Titration (RTP/NIPPONS) (n=81)	Unadjusted OR/beta (95% CI)	p-value	Adjusted OR/beta [#] (95% CI)	p-value
ระยะเวลาการนอน รพ. < 7 วัน, median (IQR)	6 (4 -9)	4 (3-7)	-0.55 (-1.05) – (- 0.05)	0.029	-0.520 (-1.03) - (-0.01)	0.049

\$ MCID= Minimal Clinically Important Difference # ปรับอิทธิพลของ อายุ, เพศ คะแนน NIHSS แกร็บ, และระดับความดันโลหิตแรกรับ

นอกเหนือจากผลลัพธ์ด้าน คะแนน mRS แล้ว เมื่อพิจารณาถึงการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์การฟื้นตัวที่ดีอย่างชัดเจน^[11] โดยวัดจากคะแนน Barthel Index > 60 ณ วันจำหน่าย ซึ่งกลุ่ม RTP/NIPONS มีสัดส่วนสูงถึงร้อยละ 48.15 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) มีเพียงร้อยละ 25.92 เท่านั้น (ภาพที่ 3) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของสัดส่วนการฟื้นตัวทางกายภาพ (functional Recovery) ระหว่าง

สองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR = 2.42 95% CI : 1.32-4.43, p= 0.001) ผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่าการควบคุมความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายอย่างรวดเร็วภายใต้การปรับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ไม่เพียงแต่ช่วยลดระยะเวลาการรอการให้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ยังส่งผลเชิงบวกโดยตรงต่อความสามารถในการกลับมาช่วยเหลือตนเองของผู้ป่วย และลดภาระทุพพลภาพในระยะยาวได้อย่างมีนัยสำคัญ



ภาพที่ 3 ผลลัพธ์การฟื้นฟูสมรรถภาพทางกาย จำแนกตามค่าคะแนน Bartel Index ที่มากกว่า 60 ณ วันจำหน่ายผู้ป่วย

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบแรงรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้ยืนยันว่าการนำแนวทางการปรับยาแบบแรงรัด (RTP/NIPPONS) มาใช้สามารถลดระยะเวลา Nicardipine-to-rtPA (NRT) ลงได้ถึง 19 นาที หรือคิดเป็นร้อยละ 51 เมื่อเทียบกับการได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ผลลัพธ์นี้มีความสำคัญเชิงคลินิกอย่างมาก เนื่องจากเป็นการพิสูจน์ว่ากระบวนการควบคุมความดันโลหิตซึ่งมักเป็น "จุดวิกฤต" ที่สำคัญประการหนึ่งในกระบวนการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน สามารถบริหารจัดการให้รวดเร็วขึ้นได้จริงผ่านแนวทางการบริหารยาที่เป็นระบบ^[11,19] ประสิทธิภาพที่เหนือกว่าของแนวทางการปรับยาแบบแรงรัด (RTP/NIPPONS) ในการลดระยะเวลา NRT สามารถอธิบายได้ด้วยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) ของยา Nicardipine โดยหลักฐานเชิงประจักษ์ระบุว่า ยา Nicardipine มีรูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองที่เป็นเส้นตรง (Linear dose-response relationship) ทั้งในรูปแบบการหยดต่อเนื่อง (Continuous infusion) และการบริหารยาแบบครั้งคราว (Bolus dose)^[20-21] ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบแรงรัด (RTP/NIPPONS) การเริ่มต้นบริหารยาในขนาดที่สูงกว่า (Higher starting dose) จะส่งผลโดยตรงต่อการเพิ่มระดับความเข้มข้นสูงสุดในการสเลียด (Cmax) และพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve: AUC) ของยาอย่างรวดเร็ว ซึ่งจากการศึกษาของ Cook และคณะ พบว่าค่า Cmax จะเกิดขึ้นภายในเวลาเพียง 1 นาทีหลังการบริหารยา โดยมีความสัมพันธ์เชิงเส้นที่ชัดเจนระหว่างขนาดยาและระดับความเข้มข้นสูงสุดพลาสมา^[20] ดังนั้น การปรับรูปแบบจากการเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิม (STP) มาเป็นการใช้ค่าเริ่มต้นที่สูงและปรับยาแบบแรงรัดในกลุ่ม RTP/NIPPONS จึงเป็นการใช้ประโยชน์

จากคุณสมบัติ Linear Pharmacokinetics เพื่อเร่งให้ระดับยาในกระแสเลือดถึงระดับความเข้มข้นที่มีผลในการรักษา (Minimum effective clinical dose) ได้รวดเร็วกว่า ส่งผลให้การลดความดันโลหิตซิสโตลิกทำได้ถึงเป้าหมายภายในเวลาที่สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ก่อให้เกิดการตอบสนองที่คาดเดาไม่ได้ (Unpredictable response) เนื่องจากความเป็นเส้นตรงของตัวยาเอง^[21]

สำหรับประเด็นที่พบว่าระยะเวลา NRT ที่ลดลงอย่างชัดเจน แต่ระยะเวลา Door-to-Needle (DTN) ในภาพรวมกลับลดลงเพียงเล็กน้อย (4 นาที) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.276$) ปรากฏการณ์นี้ชี้ให้เห็นว่า DTN เป็นตัวชี้วัดที่สะท้อนถึงการทำงานแบบสหสาขาวิชาชีพ (Multidisciplinary workflow) ซึ่งรวมถึงระยะเวลาการรอผลตรวจทางรังสีวิทยา การเจาะเลือด และขั้นตอนการเตรียมยา^[18] อย่างไรก็ตาม การที่กลุ่ม RTP/NIPPONS มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 45 นาที (ร้อยละ 41.98) สูงกว่ากลุ่ม STP นั้น สะท้อนให้เห็นว่าเมื่อเราสามารถจัดการอุปสรรคด้านความดันโลหิตได้ไวขึ้น จะเป็นการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยกลุ่มใหญ่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาที่รวดเร็วขึ้นได้

ในด้านผลลัพธ์ทางคลินิก การศึกษานี้พบ "ปรากฏการณ์ที่ย้อนแย้ง (Clinical Paradox)" คือแม้กลุ่ม RTP/NIPPONS จะมีคะแนนความรุนแรงของโรคเรกิบ (NIHSS) สูงกว่ากลุ่ม STP อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.005$) แต่เมื่อปรับปัจจัยรบกวนด้วยสถิติ Multivariate Analysis แล้ว พบว่ากลุ่ม RTP/NIPPONS กลับมีโอกาสรอดเป็นปกติ (mRS 0-2) สูงกว่ากลุ่ม STP ถึง 3.17 เท่า ($p = 0.001$) ข้อมูลนี้สนับสนุนสมมติฐานที่ว่า การลดความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมายอย่างรวดเร็วและมีความคงที่ (Stable BP control) มีบทบาทสำคัญในการรักษาความดันในสมอง (Cerebral Perfusion Pressure) และปกป้องเนื้อเยื่อสมองในส่วน

Ischemic Penumbra ไม่ให้กลายเป็นเนื้อสมองตายถาวร (Infarct core) ได้อย่างมีประสิทธิภาพกว่าการปรับยาอย่างช้า ๆ ^[3,16]

ด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้รับยาแบบเร่งรัดไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำที่รุนแรง และไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์เลือดออกในสมอง (SICH) ระหว่างสองกลุ่ม (3.65 vs 2.47) และพบน้อยกว่าการศึกษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์ในปี 2561 ^[22] และมีอัตราที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Yuan และคณะ (ร้อยละ 3.7) ^[23] และ Jung และคณะ (ร้อยละ 4.1) ^[24] แสดงให้เห็นได้ว่าการบริหารยา Nicardipine แบบเร่งรัด มีความปลอดภัยสูง และช่วยลดความผันผวนของความดันโลหิต (blood pressure variability) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

บทสรุป (Conclusion)

การศึกษานี้สรุปได้ว่าการนำแนวทางการบริหารยา Nicardipine แบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มาใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงมีประสิทธิภาพในการลดระยะเวลาการควบคุมความดันโลหิตให้บรรลุเป้าหมายก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด (NRT) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดลงจากค่ามัธยฐาน 37 นาที ในกลุ่มที่ได้รับการปรับยาแบบดั้งเดิม (STP) เหลือเพียง 18 นาทีในกลุ่มที่ได้รับการปรับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ซึ่งช่วยแก้ปัญหาคอขวดในกระบวนการรักษาได้อย่างเป็นรูปธรรม

ในด้านความปลอดภัย การปรับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมอง (SICH) หรือภาวะความดันโลหิตต่ำที่เป็นอันตราย ยิ่งไปกว่านั้นการลดความล่าช้าในส่วนของ NRT ยังมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น โดยผู้ป่วย

ที่ได้รับยาแบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) มีโอกาสฟื้นตัวกลับมาช่วยเหลือตัวเองได้ (mRS 0-2) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบดั้งเดิมถึง 3.17 เท่า และมีระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญ งานวิจัยนี้จึงยืนยันว่าการบริหารยา Nicardipine แบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) เป็นแนวทางที่มีความปลอดภัย และส่งผลดีต่อประสิทธิภาพการรักษาภาพรวมในเวชปฏิบัติจริง

ข้อเสนอแนะ (Recommendations)

ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ (Clinical Implications) การกำหนดเป็นมาตรฐานการรักษา: ควรพิจารณานำการบริหารยา Nicardipine แบบเร่งรัด (RTP/NIPPONS) ไปปรับใช้เป็นแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน (Clinical Practice Guideline) ของโรงพยาบาลและเครือข่ายบริการสุขภาพ (Service Plan) เพื่อลดความแปรปรวนในการบริหารจัดการความดันโลหิต และเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยบรรลุเป้าหมาย DTN ภายใน 45-60 นาที

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาวิจัยในอนาคต (Future Research) การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCT): ควรมีการต่อยอดสู่การวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบพหุสถาบัน (Multi-center RCT) เพื่อยืนยันประสิทธิผลของโปรโตคอลในบริบทของโรงพยาบาลที่มีระดับศักยภาพต่างกัน การวิเคราะห์ความคุ้มค่า (Cost-Effectiveness): ควรมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากการลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และการลดภาระทรัพยากรในระยะยาวจากการใช้โปรโตคอลเร่งรัดนี้ เพื่อนำข้อมูลมาสนับสนุนการกำหนดนโยบายในระดับประเทศต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ขอขอบคุณคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) สาขาลดเลือดสมอง

ประสิทธิผลของแนวทางการให้ยา Nicardipine แบบแรงรัด ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

(STROKE) โรงพยาบาลนครพิงค์ พญ.พิมพ์พร พรหมคำตัน และคุณจันทิมา อุตสุภา ขอขอบคุณ ภก.นพลสิทธิ์ ชันดี หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม คุณมณเฑียร ปุณวัตร หัวหน้างานเวชระเบียน และข้อมูลทางการแพทย์ อ.ดร.นพ.กิจจา เจียรวัฒนกกน อ.ดร.ภญ.ชิดชนก เรือนก้อน และ

ภก.อัศววัฒน์ กรจิระเกษมสานต์ ที่กรุณา ให้คำปรึกษา แนะนำในส่วนของการออกแบบ งานวิจัยทางคลินิก และการวิเคราะห์ข้อมูลสถิติ จนทำให้ผลการศึกษามีความถูกต้องและสมบูรณ์ ตามหลักวิชาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
2. Kunz A, Ebinger M, Geisler F, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, et al. Functional outcomes of pre-hospital thrombolysis in a mobile stroke treatment unit compared with conventional care: an observational registry study. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1035-43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30129-6.
3. Peacock F 4th, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CV Jr. Clevidipine for severe hypertension in acute heart failure: a VELOCITY trial analysis. *Congest Heart Fail*. 2010;16(2):55-9. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00133.x.
4. Liu-Deryke X, Janisse J, Coplin WM, Parker D Jr, Norris G, Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):167-76. doi: 10.1007/s12028-008-9057-z.
5. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40(7):2442-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548602.
6. Gasecki D, Kwarciany M, Kowalczyk K, Narkiewicz K, Karaszewski B. Blood Pressure Management in Acute Ischemic Stroke. *Curr Hypertens Rep*. 2020;23(1):3. doi: 10.1007/s11906-020-01120-7.
7. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10174):877-88. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8.

8. Grise EM, Adeoye O, Lindsell C, Alwell K, Moomaw C, Kissela B, et al. Emergency department adherence to American Heart Association guidelines for blood pressure management in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(2):557-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.637983.
9. Anadani M, Arthur AS, Tsivgoulis G, Simpson KN, Alawieh A, Orabi Y, et al. Blood Pressure Goals and Clinical Outcomes after Successful Endovascular Therapy: A Multicenter Study. *Ann Neurol*. 2020;87(6):830-9. doi: 10.1002/ana.25716.
10. de Havenon A, Petersen N, Sultan-Qurraie A, Alexander M, Yaghi S, Park M, et al. Blood Pressure Management Before, During, and After Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Semin Neurol*. 2021;41(1):46-53. doi: 10.1055/s-0040-1722721.
11. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Chang JJ, Dillard K, Ishfaq MF, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology*. 2017;89(6):540-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004184.
12. Hecht JP, Richards PG. Continuous-Infusion Labetalol vs Nicardipine for Hypertension Management in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):460-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.023.
13. Huang X, Guo H, Yuan L, Cai Q, Zhang M, Zhang Y, et al. Blood pressure variability and outcomes after mechanical thrombectomy based on the recanalization and collateral status. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286421997383. doi: 10.1177/1756286421997383.
14. Jiang S, Zhou Y, Zhou Y, Huang G. Intensive blood pressure management for ischemic stroke patients following endovascular thrombectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2024;24(1):469. doi: 10.1186/s12883-024-03976-7.
15. Malhotra K, Goyal N, Katsanos AH, Filippatou A, Mistry EA, Khatri P, et al. Association of Blood Pressure With Outcomes in Acute Stroke Thrombectomy. Hypertension. 2020;75(3):730-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14230.
16. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603460.
17. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):647-66. doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.

18. Li Y, Liang M, Jiang C, Wang G, Li J, Zhang Y, et al. Impact of achieved blood pressure on renal function decline and first stroke in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):409-17. doi: 10.1093/ndt/gfx267.
19. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(17):1523-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000917.
20. Cook E, Clifton GG, Vargas R, Bienvenu G, Williams R, Sambol N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and minimum effective clinical dose of intravenous nicardipine. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(6):706-18. doi: 10.1038/clpt.1990.97.
21. Curran MP, Robinson DM, Keating GM. Intravenous nicardipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. *Drugs*. 2006;66(13):1755-82. doi: 10.2165/00003495-200666130-00010.
22. Promkamtan P. External Validation of The Symptomatic Intracranial Hemorrhage Score Predicts Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients at Nakornping Hospital. *Journal of Nakornping Hospital*. 2018;9(1):12-22. [In Thai]
23. Yuan G, Xia H, Xu J, Long C, Liu L, Huang F, et al. Reducing intravenous thrombolysis delay in acute ischemic stroke through a quality improvement program in the emergency department. *Front Neurol*. 2022;13:931193. doi: 10.3389/fneur.2022.931193.
24. Jung S, Rosini JM, Nomura JT, Caplan RJ, Raser-Schramm J. Even Faster Door-to-Alteplase Times and Associated Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(12):104329. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104329.