

Antihypertensive emergencies & Hypertension in pregnancy

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Hydralazine hydrochloride	tab, sterile pwdr	บัญชี ก เงื่อนไข ชนิดฉีดใช้สำหรับ hypertensive emergencies [†] ในหญิงตั้งครรภ์
2	sodium nitroprusside	sterile pwdr	บัญชี ก เงื่อนไข ใช้เป็นมาตรฐานการรักษาใน hypertensive emergencies [†] (ยกเว้นในหญิงตั้งครรภ์)
3	Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)	sterile sol	บัญชี ก เงื่อนไข ใช้สำหรับ hypertensive emergencies [†] กรณีที่มี coronary ischemia เหตุผล ใช้ในการรักษา hypertensive emergency เบื้องต้น ทั้งนี้ควรจัดให้มีการส่งเสริมให้ความรู้แพทย์โรงพยาบาลชุมชนในการใช้ nitroglycerin
4	Nicardipine hydrochloride	Sterile sol	บัญชี ค เงื่อนไข 1. ใช้สำหรับ hypertensive emergencies [†] ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ 2. เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถชื่อยา sodium nitroprusside หรือ nitroglycerin (Glyceryl trinitrate) เหตุผล 1. ยา sodium nitroprusside เป็นยาฉีดที่ให้ผลในการลดความดันได้ดีที่สุด แต่จะเกิดปัญหาเรื่องความปลอดภัยหากใช้นานเกิน 24 ชั่วโมง หรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจทำให้เกิดภาวะ cyanosis ได้ 2. ยา nitroglycerin ชนิดฉีด เป็นยาที่มีประสิทธิภาพใน malignant hypertension ไม่ค่อยดี เกิดการดื้อยาได้เร็ว และไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ malignant hypertension ในประเทศสหรัฐอเมริกา

[†] hypertensive emergencies หมายถึงภาวะที่มี target organ damage (TOD) เช่น hypertensive encephalopathy, acute pulmonary edema, eclampsia เป็นต้น โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีความดัน diastolic ตั้งแต่ 120-130 mmHg และควรชื่อยาฉีดในการรักษา

			3. ยา nifedipine injection เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันและได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ hypertension ในประเทศสหรัฐอเมริกา
5	Labetalol	inj	บัญชียี ค เงื่อนไข ใช้สำหรับ hypertensive emergencies† ในหญิงตั้งครรภ์ ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยา hydralazine ได้ เหตุผล มีความจำเป็นในกรณีที่ไม่สามารถให้ยา hydralazine ได้
6	Dihydralazine	injection	ไม่เลือก เหตุผล มียา hydralazine ไว้ใช้อยู่แล้ว
7	Methyldopa	tab	บัญชียี ก เงื่อนไข ใช้สำหรับรักษาความดันเลือดสูงในหญิงตั้งครรภ์
8	Nifedipine	SR tab/cap	บัญชียี ง เงื่อนไข ใช้ในความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ methyldopa และ hydralazine แล้วไม่ได้ผล เหตุผล ตามเงื่อนไข

1. ข้อมูลโดยสรุป

1.1. Pregnancy: Hypertensive emergencies / Hypertension

รายการยาลดความดันเลือดในหญิงตั้งครรภ์ ได้พิจารณาจากแนวเวชปฏิบัติ รายการยา และการเบิกจ่ายในต่างประเทศ (ตารางที่ 1) ซึ่งพบว่ายาที่เสนอใหม่ 2 รายการ ได้แก่ ยาฉีด labetalol และ ยากิน nifedipine SR มีแหล่งข้อมูล 9 จาก 11 แหล่งที่แนะนำว่าเป็นทางเลือกในการรักษา⁽¹⁻¹²⁾ และเมื่อพิจารณาด้านค่าใช้จ่าย พบว่า labetalol มีค่าใช้จ่ายสูงกว่ายาในบัญชียี (hydralazine ชนิดฉีด ตารางที่ 2) ส่วน nifedipine SR มีค่าใช้จ่ายต่อวันต่ำกว่ายาในบัญชียี (methyldopa และ hydralazine ชนิดกิน ตารางที่ 3)

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาข้อมูลแล้ว มีมติเลือกยาทั้งสองรายการเพิ่มไว้ในบัญชียี แต่เนื่องจากแพทย์มีประสบการณ์การใช้ labetalol น้อยกว่ายาในบัญชียี จึงคัดเลือกไว้ในบัญชียี ค และมีเงื่อนไขให้ใช้ภายหลัง hydralazine ชนิดฉีด ส่วน nifedipine SR นั้น นอกจากมียาในบัญชียีใช้ได้อยู่แล้วสองรายการ แพทย์ยังมีข้อกังวลด้านความปลอดภัย จึงคัดเลือกไว้ในบัญชียี ง และให้ใช้ภายหลัง methyldopa และ hydralazine ชนิดกิน

1.2. Hypertensive emergencies

ยาที่ใช้ใน hypertensive emergencies ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ nitroglycerin และ nitroprusside สำหรับรายการยาที่เสนอเพิ่มเติมในกลุ่มนี้ คือ nifedipine นอกจากนี้ ยังถูกเสนอในเงื่อนไขการสั่งใช้ใน neurovascular emergency ด้วย

Nicardipine เป็นยาในกลุ่ม calcium channel blockers ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตและมีข้อบ่งใช้หลากหลาย เช่น ความดันโลหิตสูงหลังการผ่าตัด⁽¹³⁾ และในข้อบ่งใช้อื่นๆ ที่แม้ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้แต่ก็มีหลักฐานยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา ได้แก่ malignant hypertension (severe hypertension)⁽¹³⁾ และ hypertensive emergencies^(6, 14, 15) ([ตารางที่ 7](#))

สำหรับข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ neurovascular emergency นั้น จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม หากแบ่งย่อยออกเป็นข้อบ่งใช้อื่นๆ เช่น hypertensive episode – intubation พบข้อมูลว่าไม่ควรใช้ในกรณีนี้⁽¹³⁾ ข้อบ่งใช้ cerebrovascular surgery ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ⁽¹⁶⁾ และการใช้ใน acute ischemic stroke ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงประโยชน์จากการใช้ยาที่ชัดเจน⁽¹⁷⁻²²⁾ เมื่อพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้อาจไม่ครอบคลุมถึงประเด็นนี้ จึงควรพิจารณาเกณฑ์ off-label ประกอบด้วย

ในด้านค่าใช้จ่ายพบว่า หากใช้ยาในกรณี hypertensive emergencies จะมีค่าใช้จ่ายเป็น 7 – 10 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ nitroprusside sodium และเป็น 25 – 34 เท่า เมื่อเทียบกับ nitroglycerin ([ตารางที่ 8](#))

ในแง่ของการเบิกจ่ายพบว่า ในสหราชอาณาจักร⁽²³⁾ ออสเตรเลีย⁽²⁴⁾ และสกอตแลนด์⁽²⁵⁾ ไม่ได้ให้เบิกจ่าย nicardipine ในข้อบ่งใช้ hypertensive emergencies ส่วนองค์การอนามัยโลก^(1, 26) แนะนำให้ใช้ nitroprusside sodium และสหราชอาณาจักรก็ให้ใช้ nitroprusside sodium แม้ว่าเป็น off-label indication⁽²³⁾ ([ตารางที่ 4](#))

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาข้อมูลทั้งหมดแล้ว มีมติให้คง nitroglycerin และ nitroprusside ไว้ในบัญชี พร้อมทั้งเห็นควรส่งเสริมให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ nitroglycerin ใน hypertensive emergencies สำหรับ nicardipine นั้น คณะกรรมการฯ มีมติให้เพิ่มไว้ในบัญชี สำหรับกรณีที่ไม่สามารถใช้ nitroglycerin (เช่น ตื้อต่อยา) หรือ nitroprusside (เช่น เสี่ยงต่อการเกิด cyanosis) ได้

ส่วนเงื่อนไข neurovascular emergency นั้น คณะกรรมการฯ ให้ความเห็นว่าถูกรวมความไว้ใน hypertensive emergencies แล้ว จึงไม่จำเป็นต้องเขียนเงื่อนไขดังกล่าวอีก

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

2.1. Pregnancy: Hypertensive emergencies / Hypertension

รายการยาสำหรับความดันเลือดสูงในหญิงตั้งครรภ์ในบัญชี ได้แก่ hydralazine ทั้งชนิดกินและฉีด และ methyl dopa สำหรับรายการยาที่เสนอให้พิจารณาเพิ่มไว้ในบัญชี ได้แก่ labetalol ชนิดฉีด และ nifedipine SR

การจัดทำข้อมูลเปรียบเทียบนั้น ได้พิจารณาจากข้อแนะนำการใช้ยาจากแนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศ รายการยา หรือบัญชีเบิกจ่ายในต่างประเทศ เพื่อให้มีรายการยาครอบคลุมมากที่สุด และเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายต่อวัน

2.2. Hypertensive emergencies

รายการยาสำหรับ hypertensive emergencies ในบัญชี ได้แก่ nitroglycerin และ nitroprusside สำหรับรายการยาที่เสนอให้พิจารณาเพิ่มไว้ในบัญชี ได้แก่ nicardipine

การจัดทำข้อมูลเปรียบเทียบนั้น ได้พิจารณาจากข้อแนะนำการใช้ยาจากแนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศ รายการยา หรือบัญชีเบิกจ่ายในต่างประเทศ เพื่อให้มีรายการยาครอบคลุมมากที่สุด และเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายต่อวัน สำหรับ nifedipine ยังเป็นรายการยาที่ร่วมพิจารณาโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือก ยา สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด และสาขาประสาทวิทยา ซึ่งได้เสนอเงื่อนไขนอกเหนือจาก hypertensive emergencies ได้แก่ neurovascular emergency ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเงื่อนไขดังกล่าว เพิ่มเติมด้วย

3. รายละเอียดข้อมูลด้านวิชาการ

3.1. Pregnancy: Hypertensive emergencies / Hypertension

3.1.1. ข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติ รายการยา และการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

การสืบค้นข้อมูลเมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2554 จากแหล่งข้อมูลเกี่ยวกับรายการยา การเบิกจ่ายใน ต่างประเทศ และ practice guidelines ข้อมูลจากบัญชียาจำเป็น/บัญชีเบิกจ่ายในต่างประเทศ แนวเวชปฏิบัติใน ต่างประเทศ และการทบทวนวรรณกรรม พบทั้งหมด 11 แหล่ง มี 9 แหล่งที่ระบุว่า labetalol และ nifedipine ชนิดออก ฤทธิ์นาน เป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิตในหญิงตั้งครรภ์

References	Nicardipine Sterile sol	Hydralazine HCl Tab	Dihydralazine Sterile powdr	Nifedipine SR/MR	Methyldopa Tab	Hydralazine HCl Sterile powdr	Labetalol Sterile sol
WMF2008 ⁽¹⁾		✓			✓	✓	
LJF2010 ⁽²⁾				✓	✓		✓
BNF60th ⁽³⁾				✓	✓	✓	✓
Diseasedex ⁽⁴⁾	✓				✓	✓	✓
MicroMedex ⁽⁵⁾ [Pregnancy category]	No, F, IIb, C [US FDA: C] [ADEC: C]	N/A [US FDA: C] [ADEC: C]	No, I, III, B [US FDA: N/A] [ADEC: N/A]	No, F, IIb, B [US FDA: C] [ADEC: C]	No, F, IIb, B [US FDA: B] [ADEC: A]	N/A [US FDA: C] [ADEC: C]	N/A [US FDA: C] [ADEC: C]
JNC VII ⁽⁶⁾					✓	✓	✓
ESC 2007 ⁽⁷⁾				✓	✓	No longer drug of choice	✓
Williams, et al., 2004 ⁽⁸⁾		✓		✓	✓	✓	✓
Rey, et al., 1997 ⁽⁹⁾		Grade B		Grade A/B	Grade A	Grade B	Grade A/B
Oakley, et al., 2003 ⁽¹⁰⁾		✓		✓	✓	✓	✓
Milne, et al., 2004 ⁽¹¹⁾				✓	✓		
Lindheimer, et al., 2009 ⁽¹²⁾		✓		✓	✓	✓	✓

หมายเหตุ:

- Australian Schedule of Pharmaceutical Benefits (PBS)⁽²⁷⁾ ไม่มีการกล่าวอย่างเจาะจงว่าให้ใช้ยาใดในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูง
- การสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed ใช้คำสำคัญ (("Hypertension"[Mesh] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia"[Mesh]) AND "Practice Guideline" [Publication Type]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh]) เมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2554 พบทั้งหมด 45 ผลลัพธ์ คัดเลือกจากหัวเรื่องที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องเหลือ 28 ผลลัพธ์ ในจำนวนนี้สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มได้ 4 ผลลัพธ์
- MicroMedex 2011 ความหมายสัญลักษณ์ เรียงตามลำดับ ดังนี้ US FDA approval in "hypertension, pregnancy" (1), Efficacy (2), Recommendation (3), Strength of evidence (4)
 - *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective
 - *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี
 - *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ที่ขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series
 - *Pregnancy category*: US FDA = U.S. Food and Drug Administration's Pregnancy Category; ADEC = Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC) Category

Rey, *et al.*, 1997

Levels of evidence

I. Randomized controlled trial (RCT) that demonstrates statistically significant difference in at least 1 important outcome (e.g., survival or major illness)

OR If difference is not statistically significant, an RCT with adequate sample size to exclude 25% difference in relative risk with 80% power, given the observed results

II. RCT that does not meet the level I criteria

III. Nonrandomized trial with contemporaneous control subjects selected by some systematic method (i.e., not selected by perceived suitability for one of the treatment options for individual patients)

OR Subgroup analysis in an RCT

IV. Before–after study or case series (at least 10 patients) with historical control subjects drawn from other studies

V. Case series (at least 10 patients) without control subjects

VI. Case report (fewer than 10 patients)

Grading system for recommendations

A. The recommendation is based on 1 or more studies at level I

B. The best evidence available was at level II

C. The best evidence available was at level III

D. The best evidence available was lower than level III and included expert opinion

Labetalol

จากตารางที่ 1 สรุปได้ว่ายา labetalol เป็น drug of choice หรือเป็น second line therapy หรือ เป็นยาที่ใช้มาก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า labetalol จะใช้นอกเหนือจาก hydralazine ในกรณีใดบ้าง สำหรับยาฉีดในผู้ป่วยยาหลักแห่งชาติที่ใช้สำหรับ hypertensive emergencies in pregnancy มี hydralazine injection 1 รายการ

ในปัจจุบันยา hydralazine injection และ labetalol injection จัดเป็นยาในบัญชียาจำเป็น ส่วน dihydralazine injection ถูกตัดออกจากบัญชียาจำเป็นแล้วเนื่องจากมียา hydralazine injection และ labetalol injection ใช้ใน hypertensive crisis in pregnancy แล้ว ในระหว่างการพิจารณายากำพร้าได้มีการสอบถามราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์เกี่ยวกับประสบการณ์การใช้ยาดังกล่าวพบว่ายาที่แพทย์ใช้อย่างแพร่หลายคือ dihydralazine injection ดังนั้นจึงควรมุ่งแก้ปัญหาให้มีการจัดหายาดังกล่าว หากหาไม่ได้ให้จัดหา hydralazine injection เพราะมีความมั่นใจในการใช้มากกว่ายาฉีด labetalol

Nifedipine SR

มีประเด็นการพิจารณา 2 ประเด็น ได้แก่

- 1) แม้ว่า nifedipine SR ได้ถูกกล่าวถึงว่าเป็นทางเลือกในการรักษาความดันเลือดสูงในหญิงตั้งครรภ์ แต่ในบัญชียาหลักก็มียาที่ใช้ลดความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่
 - ยากิน methyldopa, hydralazine
 - ยาฉีด hydralazine, labetalol (มติคณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 1/2555 วันที่ 10/01/2555)
- 2) Nifedipine รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นนอกเหนือจาก sustained release (SR) แล้ว ยังมี controlled release (CR) และ modified release (MR) กรณี hypertension in pregnancy ไม่อาจตัดสินได้ว่าต้องคัดเลือกเฉพาะรูปแบบยาใด เนื่องจากแนวเวชปฏิบัติแต่ละแห่งระบุไม่เหมือนกัน และไม่ได้ระบุความแรงของยาอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีใจความสำคัญที่ตรงกันคือไม่ใช้ยาที่เป็น immediate release
 - WHO Model Formulary 2008 ระบุ nifedipine สำหรับ tocolytics มีทั้ง immediate-release capsules และ sustained-release tablets อย่างไรก็ตาม ไม่ได้กล่าวถึงการใช้สำหรับ hypertension in pregnancy
 - British National Formulary 60th และ Lothian Joint Formulary 2010 ระบุเป็น Modified release preparations
 - Williams, et al., 2004 ระบุเป็น long-acting formulations of nifedipine
 - Lindheimer, et al., 2009 ระบุเป็น slow-release preparation
 - Guidelines ที่ไม่ระบุชัดเจน ได้แก่ Rey, et al., 1997, Oakley, et al., 2003, Milne, et al., 2004, ESC guidelines 2007

3.1.2. ค่าใช้จ่ายด้านยา

ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย labetalol มีค่าใช้จ่ายสูงกว่า hydralazine ส่วนยา dihydralazine injection เป็นยาที่มีสารออกฤทธิ์เดียวกับ hydralazine injection จึงไม่จำเป็นต้องบรรจุไว้ในบัญชี นอกจากนั้น ปัจจุบันไม่สามารถจัดหาได้และมีราคาแพงมาก (ข้อมูลจากองค์การเภสัชกรรมในการจัดซื้อยาดังกล่าวแบบไม่มีทะเบียนพบว่า มีราคาสูงกว่า hydralazine injection มากจนไม่สามารถจัดซื้อได้)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบราคายาฉีด hydralazine และ labetalol

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	ราคายาอ้างอิง (ต.ค. – ธ.ค. 2553)	Cost/course (฿/hr) Hypertensive emergencies ⁽¹⁴⁾
1	Hydralazine	Sterile powder 20 mg	241.82	10 – 20 mg (1.5-5 µg/kg/min) 5µg*60kg*60min → 241.82
2	Labetalol	Sterile sol 25mg/5mL	140.63	50-200mg (mean 2mg/min) 2mg*60min → 703.14

สำหรับการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของยากินสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันเลือดสูง พบว่า nifedipine SR tab มีค่าใช้จ่ายต่อวันน้อยที่สุด ถัดมาเป็น methyldopa และ hydralazine

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายยาในรูปแบบกินสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันเลือดสูง

No.	Generic name	Dosage/Preparation	Mode price สธ 55	Cost (฿/day) Hypertension in pregnancy	Pregnancy category	
					US FDA	ADEC
1	Methyldopa	Film-coated tab 250 mg	1.29	Maintenance dose 500 mg – 2 g /day (1,250mg / 250mg/tab) * 1.29฿/tab → 6.45 ฿/day	B	A
2	Hydralazine	Film-coated tab 25 mg	1.45	Titration to 50 mg 4 times/day (50mg / 25mg/tab) * 4 * 1.45฿/tab → 11.6 ฿/day	C	C
3	Nifedipine SR	Tab SR 20 mg	1.23	Maintenance dose 30 – 60 mg (40mg / 20mg/tab) * 1.23฿/tab → 2.46 ฿/day (60mg / 20mg/tab) * 1.23฿/tab → 3.69 ฿/day	C	C

3.2. hypertensive emergencies

3.2.1. ผลการพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด และสาขาประสาทวิทยา

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ทั้ง 2 สาขา มีผลการพิจารณาที่สอดคล้องกัน ได้แก่ คงยา nitroprusside sodium และ nitroglycerin ไว้ในบัญชิตามเดิม

สำหรับ nicardipine เจ็อนไซที่คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ทั้งสองคณะมีความเห็นตรงกันคือ เสนอเพิ่มไว้ในบัญชิต เจ็อนไซ hypertensive emergencies โดยสั่งใช้ต่อจาก nitroprusside และ nitroglycerin และผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ (cardiac complication; Kaplan, et al. Drugs for the heart 2009) ยานี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ดังกล่าว แต่มีค่าใช้จ่ายสูงกว่า nitroprusside และ nitroglycerin (ตารางที่)

สำหรับเจ็อนไซ neurovascular emergency นั้น เสนอโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา อย่างไรก็ตาม หากแบ่งเป็นข้อบ่งใช้ย่อยๆ ซึ่งอ้างอิงจากรายงานการประชุม คทง.ประสาทวิทยา ครั้งที่ 2/2554 (22 กุมภาพันธ์ 2554) และ 3/2554 (23 เมษายน 2554) อาจหมายถึง hypertensive episode – intubation, cerebrovascular surgery, acute ischemic stroke ซึ่งข้อบ่งใช้เหล่านั้นมีหลักฐานสนับสนุนอย่างจำกัด

3.2.2. เกณฑ์การพิจารณาที่เกี่ยวข้อง

Off-label indication

“เนื่องจากการใช้ยาในข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (off-label indication) นั้น มีความจำเป็นในบางกรณี และเป็นการคุ้มครองผู้ป่วยให้สามารถเข้าถึงบริการได้และเป็นมาตรฐาน ให้ผู้ประกอบการวิชาชีพในการให้บริการได้ ให้ดำเนินการคัดเลือกตามเกณฑ์ดังนี้

ก. ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาประสานกับผู้ประกอบการ เพื่อให้มากขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ใหม่เพิ่มเติมให้เรียบร้อย

ข. ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการ พัฒนابัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ดังต่อไปนี้ ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน โดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ

- 1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน
- 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากลแต่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนابัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

ค. ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการติดตามข้อมูลในการใช้ยาเป็นพิเศษ”

3.2.3. ข้อมูลทะเบียนตำรับยา *nicardipine injection*

มี 1 ตำรับของผู้รับอนุญาต 1 ราย ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน คือ

- อาการเจ็บหน้าอก ปวดกล้ามเนื้อหัวใจ (Angina pectoris)
- ความดันโลหิตสูง โดยใช้ขนานเดียวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น
- ภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็ง ทำให้เกิดการขาดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ลดอาการทางประสาทที่เกิดจากการที่เลือดไปเลี้ยงสมองน้อย ทำให้ความจำเสื่อม ขาดสมาธิ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ซึมเศร้า

3.2.4. ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

1) ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽¹⁾

ไม่พบข้อมูลของ *nicardipine* แต่ได้กล่าวถึง hypertensive emergencies ซึ่งแนะนำให้ใช้ *nitroprusside* แต่ถ้าเป็นหญิงตั้งครรภ์แนะนำให้ใช้ *methyldopa* ส่วนกรณีเกิด *pre-eclampsia* หรือ *eclampsia* แนะนำให้ใช้ *hydralazine*

[Hypertensive emergencies](#)

In situations where immediate reduction of blood pressure is essential and treatment by mouth is not possible, intravenous infusion of sodium nitroprusside is effective. However, over-rapid reduction in blood pressure is hazardous and can lead to reduced organ perfusion and cerebral infarction.

PREGNANCY. In pregnancy, hypertension is defined as a sustained diastolic blood pressure of 90 mmHg or more. Drug therapy for chronic hypertension during pregnancy remains controversial. If diastolic blood pressure is greater than 95 mmHg, *methyldopa* is the safest drug. Beta-blockers should be used with caution in pregnancy, since they can restrict fetal growth if used for an extended period; intrauterine growth restriction is minimized if use is limited to the third trimester. ACE inhibitors are contraindicated in pregnancy since they may damage fetal and neonatal blood pressure control and renal function. Women who are taking these drugs and become pregnant should have their antihypertensive therapy changed immediately.

PRE-ECLAMPSIA AND ECLAMPSIA. If pre-eclampsia or severe hypertension occurs after week 36 of pregnancy, delivery is the treatment of choice. For acute severe hypertension in pre-eclampsia or eclampsia, intravenous *hydralazine* can be used. Magnesium sulfate (section 5) is the treatment of choice to prevent eclamptic convulsions in eclampsia and severe pre-eclampsia.

2) ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011 (unedited version)⁽²⁶⁾

ไม่พบข้อมูล *nicardipine* กรณีขาดความดันโลหิตชนิดชนิดที่บรรจไว้ในบัญชียาจำเป็น ได้แก่ *nitroprusside sodium sterile powder 50 mg* (complementary list) และ *hydralazine*

Powder for injection: 20 mg (hydrochloride) in ampoule.

Tablet: 25 mg; 50 mg (hydrochloride).

* *Hydralazine* is listed for use in the acute management of severe pregnancy - induced hypertension only. Its use in the treatment of essential hypertension is not recommended in view of the availability of more evidence of efficacy and safety of other medicines.

3) ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, Oct⁽²⁴⁾

ไม่พบข้อมูล nicardipine เฉพาะยาที่ระบุชัดเจนว่าใช้ลดความดันโลหิตที่สูงมาก คือ minoxidil tablet 200 mg และ 400 mg

MINOXIDIL

Authority required (STREAMLINED)

2759

Severe refractory hypertension. Treatment must be initiated by a consultant physician.

4) ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011⁽²⁵⁾

ไม่พบข้อมูล nicardipine และไม่พบข้อมูลยาที่เจาะจงใช้กับ hypertensive emergency

5) ข้อมูลจาก British National Formulary 62⁽²³⁾

ข้อมูลของ nicardipine ที่พบ ไม่ได้กล่าวถึงการใช้ใน hypertensive emergency หรือ hypertensive urgency

Hypertensive crises

If blood pressure is reduced too quickly in the management of hypertensive crises, there is a risk of reduced organ perfusion leading to cerebral infarction, blindness, deterioration in renal function, and myocardial ischaemia.

A *hypertensive emergency* is defined as severe hypertension with acute damage to the target organs (e.g. signs of papilloedema or retinal haemorrhage, or the presence of clinical conditions such as acute coronary syndromes, acute aortic dissection, acute pulmonary oedema, hypertensive encephalopathy, acute cerebral infarction, intracerebral or subarachnoid haemorrhage, eclampsia, or rapidly progressing renal failure); prompt treatment with intravenous antihypertensive therapy is generally required. Over the first few minutes or within 2 hours, blood pressure should be reduced by 20–25%. When intravenous therapy is indicated, treatment options include sodium nitroprusside [unlicensed] ([section 2.5.1](#)), labetalol ([section 2.4](#)), glyceryl trinitrate ([section 2.6.1](#)), phentolamine ([section 2.5.4](#)), hydralazine ([section 2.5.1](#)), or esmolol ([section 2.4](#)); choice of drug is dependent on concomitant conditions and clinical status of the patient.

Severe hypertension (blood pressure $\geq 180/110$ mmHg) without acute target-organ damage is defined as a *hypertensive urgency*; blood pressure should be reduced gradually over 24–48 hours with oral antihypertensive therapy, such as labetalol, or the calcium-channel blockers ([section 2.6.2](#)) amlodipine, felodipine, or isradipine. Use of sublingual nifedipine is not recommended.

For advice on short-term management of hypertensive episodes in phaeochromocytoma, see under Phaeochromocytoma, [section 2.5.4](#).

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (WMF) และรายการเบิกจ่ายในต่างประเทศ ในการใช้ยาสำหรับรักษา hypertensive emergencies

Drugs	WMF ⁽¹⁾	Scotland ⁽²⁾	British ⁽²⁸⁾	Australia ⁽²⁹⁾
Amlodipine	-	-	-	-
Atenolol	-	-	-	-
Captopril	-	-	-	-
Clevidipine	-	-	-	-
Clonidine	-	-	-	-

Drugs	WMF ⁽¹⁾	Scotland ⁽²⁾	British ⁽²⁸⁾	Australia ⁽²⁹⁾
Dihydralazine	-	-	-	-
Enalaprilat	-	-	-	-
Esmolol hydrochloride	-	-	-	-
Fenoldopam mesylate	-	-	-	-
Furosemide	-	-	-	-
Hydralazine hydrochloride	-	-	-	-
Labetalol hydrochloride	-	-	-	-
Minoxidil	-	-	-	-
Nicardipine hydrochloride	-	-	-	-
Nifedipine	-	-	-	-
Nitroglycerin	-	-	-	-
Phentolamine	-	-	-	-
Sodium nitroprusside	✓	-	✓	-

* Severe refractory hypertension

? unspecify to use/unuse in hypertensive emergencies

ข้อมูลเพิ่มเติมจาก BNF60th

“...Accelerated or very severe hypertension

Accelerated hypertension or very severe hypertension (e.g. diastolic blood pressure > 140 mmHg) requires urgent treatment in hospital, but it is not an indication for parenteral antihypertensive therapy. Normally treatment should be by mouth with a beta-blocker (atenolol or labetalol) or a long-acting calcium-channel blocker (e.g. amlodipine or modified-release nifedipine). Within the first 24 hours the diastolic blood pressure should be reduced to 100–110 mmHg. Over the next 2 or 3 days blood pressure should be further reduced using a calcium-channel blocker, diuretic, ACE inhibitor, beta-blocker, or vasodilator, alone or in combination. Rapid reduction in blood pressure can reduce organ perfusion leading to cerebral infarction and blindness, deterioration in renal function, and myocardial ischaemia. **Sodium nitroprusside** [unlicensed] ([section 2.5.1](#)) by intravenous infusion is the drug of choice on the rare occasions when parenteral treatment is necessary...”

3.2.5. ข้อมูลจาก drug monographs

ข้อมูลจาก MicroMedex 2011⁽¹³⁾ เปรียบเทียบการประเมินในแต่ละข้อบ่งใช้ของยา 3 รายการ ได้แก่ nicardipine, nitroprusside และ nitroglycerin พบว่า การประเมินของ nitroprusside และ nitroglycerin นั้นมีข้อบ่งใช้ไม่มากนัก แต่ nicardipine ถูกประเมินแยกออกเป็นหลายข้อบ่งใช้ ซึ่งข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวกับความดันเลือดสูง ถือว่ายามีประสิทธิภาพและแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ทั้งนี้ มีข้อสังเกตว่า ข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับประสาทวิทยา มีผลการประเมินโดยรวมดีน้อยกว่าข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวกับความดันเลือดสูง

ตารางที่ 5 การประเมินยา nicardipine, nitroprusside และ nitroglycerin โดย MicroMedex 2011

Indications	Evaluation	Nicardipine	Nitroprusside	Nitroglycerin
Cerebral ischemia	US FDA Approval	No	-	-
	Efficacy	I	-	-
	Recommendation	III	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Cerebrovascular accident, acute - Hypertension	US FDA Approval	No	-	-
	Efficacy	F	-	-
	Recommendation	IIb	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Hypertension	US FDA Approval	Yes	-	-
	Efficacy	E	-	-
	Recommendation	IIa	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Hypotension, induction and maintenance, Intraoperative	US FDA Approval	-	-	Yes (Injection)
	Efficacy	-	-	F
	Recommendation	-	-	IIb
	Strength of evidence	-	-	B
Hypotension, induction and maintenance - Surgical procedure	US FDA Approval	-	Yes	-
	Efficacy	-	E	-
	Recommendation	-	IIa	-
	Strength of evidence	-	B	-
Hypertension, Perioperative	US FDA Approval	-	-	Yes (Injection formulation only)
	Efficacy	-	-	E
	Recommendation	-	-	IIa
	Strength of evidence	-	-	B
Hypertension, Postoperative	US FDA Approval	Yes	-	-
	Efficacy	E	-	-
	Recommendation	IIa	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Hypertensive crisis	US FDA Approval	-	Yes	-
	Efficacy	-	E	-
	Recommendation	-	IIa	-
	Strength of evidence	-	B	-
Hypertensive episode - Intubation	US FDA Approval	No	-	-
	Efficacy	I	-	-
	Recommendation	III	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Malignant hypertension	US FDA Approval	No	-	No
	Efficacy	E	-	I
	Recommendation	IIb	-	IIb
	Strength of evidence	B	-	C
Subarachnoid hemorrhage - Vasospasm	US FDA Approval	No	-	-
	Efficacy	F	-	-
	Recommendation	IIb	-	-
	Strength of evidence	B	-	-

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

สำหรับรายการยาอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษาความดันเลือดสูง มีผลการประเมินดังตารางที่ 6 โดยยาบางรายการมีข้อบ่งใช้สำหรับความดันเลือดสูงชนิดรุนแรง

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบยาที่ใช้ในการรักษาความดันเลือดสูง

Drugs	Indications	US FDA Approval	Efficacy	Recommendation class	Strength of evidence
Amlodipine	Hypertension (oral)	Yes	E	IIa	A
Atenolol	Hypertension (oral)	Yes	E	IIb	A
Captopril	Hypertension (oral)	Yes	E	IIa	B
	Malignant hypertension (IV)	No	F	IIb	B
Clevidapine	Hypertension (IV)	Yes	E	IIb	B
Clonidine	Essential hypertension (Transdermal)	Yes	E	IIb	B
Clonidine hydrochloride	Essential hypertension (IM, oral, rectal)	Yes (oral)	F	IIb	B
	Malignant hypertension (IV, oral)	No	F	IIb	B
Dihydralazine	Hypertension (oral)	No	I	III	B
	Malignant hypertension (IV, IM)	No	I	III	B
Enalaprilat	Hypertension (IV)	Yes	E	IIb	B
	Malignant hypertension (IV)	No	F	IIb	C
Esmolol hydrochloride	-	-	-	-	-
Fenoldopam mesylate	Hypertension (oral)	No	F	IIb	B
	Hypertension (Severe), In hospital, short-term treatment (IV)	Yes	F	IIb	B
Furosemide	Hypertension (oral)	Yes (oral only)	E	IIb	B
Hydralazine hydrochloride	Essential hypertension (oral)	Yes	E	IIa	B

Drugs	Indications	US FDA Approval	Efficacy	Recommendation class	Strength of evidence
Labetalol hydrochloride	Hypertension (oral)	Yes (oral)	E	IIa	B
	Hypertension, urgencies (oral)	No	F	IIb	B
	Hypertension (severe) (IV)	Yes (IV)	F	IIa	B
	Hypertensive encephalopathy(IV)	No	F	IIa	B
Minoxidil	Hypertension, refractory (oral)	Yes	E	IIb	B
	Malignant hypertension (oral)	No	I	III	C
Nicardipine hydrochloride	Cerebrovascular accident, acute – Hypertension (IV)	No	F	IIb	B
	Hypertension (IV, oral)	Yes	E	IIa	B
	Malignant hypertension (IV)	No	E	IIb	B
Nifedipine	Hypertension (oral)	yes (extended-release tablets only)	E	IIb	B
	Malignant hypertension (IV, oral)	No	F	III	B
Nitroglycerin	Malignant hypertension (IV)	No	I	IIb	C
Phentolamine	Hypertension (IV for hypertensive crisis)	No	F	IIb	B
Sodium nitroprusside	Hypertensive crisis (IV)	Yes	E	IIa	B

หมายเหตุ:

MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective;

MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี;

MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

IV = intravenous, IM = intramuscular

3.2.6. ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

- 1) ข้อมูลจาก uptodate online

ข้อบ่งชี้ hypertensive emergencies ดู

ตารางที่ 7

ข้อบ่งชี้ acute ischemic stroke พบข้อมูลสองบทความที่สอดคล้องกัน ดังนี้

Oliveira-Filho, et al., 2011⁽³⁰⁾

ทางเลือกแรกของยาลดความดันโลหิตสูงในกรณี acute ischemic stroke ได้แก่ intravenous labetalol, transdermal nitroglycerin และ intravenous nicardipine ส่วน intravenous nitroprusside อาจพิจารณาเป็นทางเลือกที่สองเนื่องจากในทางทฤษฎีนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเพิ่มความดันใน intracranial หรือมีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือด แต่ความจริงแล้วบ่อยครั้งที่จำเป็นต้องให้ผลดังกล่าวเกิดขึ้น

Choice of antihypertensive agent — Intravenous [labetalol](#) is generally the first drug of choice if pharmacologic therapy is necessary in the acute phase, since it allows rapid and safe titration to the goal blood pressure. Other first-line agents include transdermal [nitroglycerin](#) paste and intravenous [nicardipine](#) ([table 2](#)) [1].

Intravenous [nitroprusside](#) should be considered second-line therapy since it carries added theoretical risks of increasing intracranial pressure or affecting platelet function, but in fact it is often needed. Sublingual [nifedipine](#) should be avoided because it can cause a prolonged and precipitous decline in blood pressure [1].

Samuels 2011⁽²²⁾

การรักษาความดันโลหิตในสูงในผู้ป่วย acute ischemic stroke นั้นจำเป็นอย่างยิ่งในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และควรให้ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 185/110 mmHg ก่อนให้ alteplase โดยยาที่เป็นทางเลือก ได้แก่ intravenous labetalol, transdermal nitroglycerin และ intravenous nicardipine

อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนได้กล่าวไว้ว่า แนวเวชปฏิบัติของ AHA ในการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่ได้ข้างถึงนั้นมาจากข้อตกลงร่วมกัน (consensus) แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ที่ระบุเจาะจงว่าต้องใช้ยาใดในการรักษาภาวะดังกล่าว

MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE — Strict blood pressure control is critical prior to and during the first 24 hours after thrombolytic therapy [1]. The blood pressure must be below 185/110 mmHg prior to administering [alteplase](#).

- Patients with blood pressure above 185/110 mmHg should be treated with intravenous [labetalol](#) or transdermal [nitroglycerin](#) paste or intravenous [nicardipine](#) ([table 2](#)). If this does not bring the blood pressure into the acceptable range, the patient should not be treated with [alteplase](#). Current guidelines recommend not using further aggressive measures in patients with blood pressure above 185/110 mmHg because of the chance that blood pressure may not be able to be consistently controlled for 24 hours [1].
- Once thrombolytic therapy has been administered, aggressive measures are appropriate to control blood pressure during and for 24 hours following thrombolytic therapy ([table 2](#)). Blood pressure must be maintained below 180/105 mmHg during this period, and liberal use of drugs such as [labetalol](#) or sodium [nitroprusside](#) may be required.
- Frequent blood pressure monitoring is recommended to ensure that the blood pressure remains in the acceptable range and that hypotension due to overtreatment has not occurred, which can worsen cerebral ischemia. Current guidelines recommend monitoring every 15 minutes for the first 2 hours after starting thrombolytic treatment, then every 30 minutes for the next 6 hours, then every hour until 24 hours after starting treatment [1].

These AHA guideline recommendations regarding blood pressure control are based on consensus, since there are no data supporting the use of any specific antihypertensive agent or regimen for patients with acute ischemic stroke [1].

The optimal lower end of the range of desired blood pressure is unclear in those requiring antihypertensive treatment for thrombolysis. Maintaining the systolic blood pressure below 180 mmHg is the only guideline recommendation. In this

situation, there is still a risk of worsening blood flow within the ischemic penumbra if blood pressure is driven too low. Therefore, it is important to be vigilant for excessive blood pressure lowering when using intravenous antihypertensive treatment.

ฝ่ายเลขานุการฯ มีข้อสังเกตว่า ผู้เขียนบทความทั้งสองท่านได้อ้างอิงไปยังแนวเวชปฏิบัติเดียวกัน คือ American Stroke Association 2007⁽²⁰⁾ ซึ่งมีข้อความที่กล่าวถึง nicardipine ที่แม้จะใช้ใน stroke แต่ก็มีข้อมุลอยู่จำกัด เพราะจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (อ้างอิง Cochrane review) พบว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนยาในกลุ่ม calcium channel-blocking agents ว่าช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น และยังไม่แนะนำให้ใช้ในขณะนี้

XIV. Neuroprotective Agents

...Although nicardipine is used to treat elevated blood pressure in the setting of stroke, the agent has had limited testing for treatment of the stroke itself.⁵¹² A systematic review of the calcium channel- blocking agents found no evidence that these medications are effective in improving outcomes after stroke.⁵¹³

512. Rosenbaum D, Zabramski J, Frey J, Yatsu F, Marler J, Spetzler R, Grotta J. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke*. 1991;22:437– 441.

513. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001928.

Conclusions and Recommendations

Considerable experimental and clinical research is required before an intervention with identified neuroprotective effects can be recommended for treatment of patients with acute ischemic stroke. Several steps to improve research have been recommended.⁵⁸⁴ It is hoped that ongoing studies of neuroprotective interventions, including hypothermia, potentially tested alone or in combination with measures to restore perfusion, will demonstrate safety and efficacy.

Class III Recommendation

1. At present, no intervention with putative neuroprotective actions has been established as effective in improving outcomes after stroke, and therefore none currently can be recommended (Class III, Level of Evidence A).

This recommendation has not changed from previous guidelines.

Class III → Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful

Level of evidence A → Data derived from multiple randomized clinical trials

2) ข้อมูลจาก NICE guidance

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “nicardipine” เมื่อวันที่ 1 พฤศจิกายน 2554 ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

3) ข้อมูลจาก NHS evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “nicardipine” เมื่อวันที่ 1 พฤศจิกายน 2554 พบทั้งหมด 835 ผลลัพธ์ เมื่อกำหนดเป็น practice guidelines เหลือ 9 ผลลัพธ์ เฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 2 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Adams, et al., 2003⁽²¹⁾ American Stroke Association 2003 ได้กล่าวถึงการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วย acute ischemic stroke ว่าควรให้ด้วยความระมัดระวัง ยาชนิดอย่าง labetalol เป็นยาที่ปรับขนาดได้ง่ายและมีผลขยายหลอดเลือดสมองเพียงเล็กน้อยจึงเป็นที่นิยม แต่บางรายอาจจำเป็นต้องใช้ nitroprusside เพื่อควบคุมความ

ดันโลหิต ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยารับประทานได้ เช่น captopril หรือ nicardipine แต่ไม่ควรใช้ nifedipine อมใต้ลิ้น (ASA guidelines ยังมีฉบับปี 2007 โปรดดูในหัวข้อ 1) ข้อมูลจาก uptodate online)

When treatment is indicated, lowering the blood pressure should be done cautiously. Parenteral agents such as labetalol that are easily titrated and that have minimal vasodilatory effects on cerebral blood vessels are preferred. In some cases, an intravenous infusion of sodium nitroprusside may be necessary for adequate blood pressure control. Patients also can be treated with oral agents, such as captopril or nicardipine. Sublingual use of a calcium antagonist, such as nifedipine, should be avoided because of rapid absorption and a secondary precipitous decline in blood pressure (level V).¹⁴⁵ (Level V Data from anecdotal case series)

SIGN 77⁽³¹⁾ แนวเวชปฏิบัติของสก็อตแลนด์ในผู้ป่วยที่เกิดความดันโลหิตสูงหลังการผ่าตัด แนะนำยาที่ใช้ได้แก่ beta-blocker และ intravenous nitrates

3.3.2 HYPERTENSION

Hypertension is common in the postoperative period as a result of a number of factors including the stress response, pain, anxiety and failure to continue medication perioperatively.

Postoperative hypertension is associated with bleeding, cerebral events and myocardial ischaemia especially if the heart rate is also elevated.

Treatment of Hypertension

Beta blockers and intravenous (IV) nitrates are effective for the control of postoperative hypertension.^{23,24} | 2+

CS If patients are hypertensive, ensure that they are receiving adequate analgesia. If hypertension persists seek specialist medical advice and review the level of care.

CS Patients on regular antihypertensive medication should normally be maintained on this medication perioperatively. If the patient becomes hypotensive then it may be appropriate to discontinue some drugs.

C Beta blockers and IV nitrates may be used safely and effectively in postoperative hypertension.

| 2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

C A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++

4) ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ข้อบ่งใช้ hypertensive emergencies ดู [ตารางที่ 7](#)

ข้อบ่งใช้ acute ischemic stroke ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 1) Cochrane Library ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

ในภาพรวม เมื่อเปรียบเทียบตัวเลือกของยาที่ใช้ในการรักษา hypertensive emergencies จากแนวเวชปฏิบัติหรือการศึกษาทบทวนวรรณกรรม^(6, 8, 11, 14, 15) พบว่า ทุกแหล่งข้อมูลแนะนำ nitroprusside เป็นทางเลือกในการรักษา รองลงมา 4 ใน 5 แหล่ง แนะนำ nitroglycerin และ labetalol (ส่วน fenoldopam ไม่ได้อยู่ในกรอบการพิจารณา) ส่วน nicardipine มี 3 ใน 5 แหล่งแนะนำการใช้ยานี้

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบยาที่ใช้รักษา hypertensive emergencies จากแนวเวชปฏิบัติและการทบทวนวรรณกรรม

Drugs	JNC VII ⁽⁶⁾	Uptodate 18.2 ⁽¹⁴⁾	Milne 2004 ⁽¹¹⁾	BHS 2004 ⁽⁸⁾	Diseasedex TM (15)
Amlodipine	-	-	-	-	-
Atenolol	-	-	-	-	-
Captopril	-	-	-	-	-
Clevidapine	-	✓	-	-	-
Clonidine	-	-	-	-	-
Dihydralazine	-	-	✓	-	-
Enalaprilat	✓	✓	-	-	✓
Esmolol HCl	✓	✓	-	-	✓
Fenoldopam mesylate	✓	✓	-	✓	✓
Furosemide	-	-	✓	-	-
Hydralazine hydrochloride	✓	✓	-	-	-
Labetalol HCl	✓	✓	✓	-	✓
Minoxidil	-	-	-	-	-
Nicardipine HCl	✓	✓	-	-	✓
Nifedipine	-	-	-	-	-
Nitroglycerin	✓	✓	✓	-	✓
Phentolamine	✓	✓	-	-	✓
Sodium nitroprusside	✓	✓	✓	✓	✓

หมายเหตุ:

Guidelines ซึ่งสืบค้นเพิ่มเติม จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ "Hypertension"[Mesh] AND "Practice Guideline "[Publication Type] เมื่อวันที่ 24 พฤศจิกายน 2553 พบทั้งหมด 327 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่สามารถเข้าถึงเอกสารที่เกี่ยวข้องกับ hypertension โดยตรง เป็นภาษาอังกฤษ เข้าถึงเอกสารฉบับเต็มได้ หากมีเอกสารที่ซ้ำกันคัดเลือกเฉพาะเอกสารที่ตีพิมพ์ล่าสุด และเป็นเอกสารที่ตีพิมพ์หลังจาก JNC 7 เหลือ 4 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะ guidelines ที่ระบุถึง hypertensive emergency เหลือ 2 ผลลัพธ์ คือ Milne 2004 และ BHS 2004 แนวทางเวชปฏิบัติในยุโรป^(7, 32) มีการกล่าวถึง hypertensive emergency แต่ไม่ได้ระบุชื่อยาที่ใช้รักษา

3.2.7. ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

1) Cochrane Library

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “nicardipine” เมื่อวันที่ 1 พฤศจิกายน 2554 พบทั้งหมด 3 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องโดยตรง

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้เข้าไปสืบค้นด้วยตนเองตามประเภทของการรักษา stroke ตามขั้นตอนดังนี้

Browse by sub-topic → ISCHAEMIC/UNSPECIFIED STROKE, TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK (79)
→ Treatment (48) → Medical therapy (46) → Calcium antagonists (1)

พบ 1 บทความ สรุปได้ดังนี้

Horn, et al., 2000⁽¹⁷⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุม จนถึงปี 1999 ว่า calcium antagonist มีผลลดความเสี่ยงของการตายหรือ dependency หลังจากเกิด acute ischemic stroke หรือไม่ ผลการรวบรวมจาก 28 การทดลอง รวมผู้ป่วย 7,521 คน พบว่า calcium antagonists ไม่มีผลต่อ poor outcomes (OR 1.07, 95% CI 0.97/1.18) หรือการตาย (OR 1.10, 95% CI 0.98/1.24) และจากการเปรียบเทียบแบบ indirect พบว่ายา calcium antagonists ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเกี่ยวข้องกับเพิ่มผู้ป่วยที่มี poor outcomes มากกว่าการให้ยาแบบรับประทานด้วย และผู้เขียนได้สรุปไว้ว่า ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงการใช้ calcium antagonists ในผู้ป่วย acute ischemic stroke

Objectives

To determine whether calcium antagonists reduce the risk of death or dependency after acute ischemic stroke. The influence of different drugs, dosages, routes of administration, time intervals after stroke and trial design on the risk of poor outcome was investigated.

Search strategy

Relevant trials were identified in the Specialised Register of Controlled Trials (last searched: March 1999).

Main results

46 trials were identified of which 28 were included (7521 patients). No effect of calcium antagonists on poor outcome at the end of follow-up (OR 1.07, 95% CI 0.97/1.18), or on death at end of follow-up (OR 1.10, 95% CI 0.98/1.24) was found. Intravenous administration (i.v.) of calcium antagonists was associated with an increase in the number of patients with poor outcome compared to oral administration (indirect comparisons). Comparisons of different doses of nimodipine suggested that the highest doses were associated with poorer outcome. Administration within 12 hours of onset was associated with an increase in the proportion of patients with poor outcome, but this effect was largely due to the poor results associated with i.v. administration. A subgroup analysis on nimodipine (oral, 120 mg/day) started within 12 hours of stroke onset, did not show a beneficial effect.

Authors' conclusions

No evidence is available to justify the use of calcium antagonists in patients with acute ischemic stroke.

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้เข้าไปสืบค้นด้วยตนเองตามประเภทของการรักษา hypertensive emergency ตามขั้นตอนดังนี้

Browse by sub-topic → Hypertension Group (102) → Treatment of essential Hypertension (84) → Hypertensive Urgencies and Emergencies (2)

พบ 2 บทความ สรุปได้ดังนี้

Perez, et al., 2008⁽¹⁸⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อตอบคำถามว่า 1) ยาลดความดันโลหิตสูงใน hypertensive emergency นั้นมีผลต่ออัตราการตายหรือพยาธิภาวะหรือไม่ เมื่อเทียบกับยาหลอกหรือไม่ให้การรักษา 2) ยาลดความดันโลหิตสูงใน hypertensive emergency ที่จัดว่าเป็นแนวทางแรก (first-line drug) มีผลต่ออัตราการตายหรือพยาธิภาวะหรือไม่ เมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นๆ

ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกจนถึงปี 2007 ผลการศึกษา พบว่า จากทั้งหมด 15 RCTs (869 คน) มี 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก โดย 14/15 การศึกษาเป็น open-label studies ยาทั้งหมด 7 กลุ่ม และมี 7 RCTs ที่รายงานถึงอัตราการตาย อย่างไรก็ตามผู้ทำการวิจัยไม่สามารถรวมเป็น meta-analysis เพื่อแสดงผลลัพธ์ทางคลินิกได้ เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ ข้อมูลที่มีจาก 3 กลุ่มยาบอกเพียงว่า ยาช่วยความดันโลหิต systolic [WMD -13, 95%CI -19,-7] และ diastolic [WMD -8, 95%CI, -12,-3]

ผู้วิจัยได้สรุปว่า ยังไม่มี RCT ที่แสดงให้เห็นว่ายาลดความดันโลหิตใน hypertensive emergency ช่วยลดอัตราการตายหรือพยาธิภาวะ และยังไม่พบว่ายาในกลุ่มใดมีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดการเสียชีวิตหรือพยาธิภาวะ และความแตกต่างต่อการลดความดันโลหิตเพียงเล็กน้อยในแต่ละกลุ่มยา แต่ไม่พบถึงนัยสำคัญทางคลินิก

Objectives

To answer the following two questions using randomized controlled trials (RCTs): 1) does anti-hypertensive drug therapy as compared to placebo or no treatment affect mortality and morbidity in patients presenting with a hypertensive emergency? 2) Does one first-line antihypertensive drug class as compared to another antihypertensive drug class affect mortality and morbidity in these patients?

Search strategy

Electronic sources: MEDLINE, EMBASE, Cochrane clinical trial register. In addition, we searched for references in review articles and trials. We attempted to contact trialists. Most recent search August 2007.

Main results

Fifteen randomized controlled trials (representing 869 patients) met the inclusion criteria. Two trials included a placebo arm. All studies (except one) were open-label trials. Seven drug classes were evaluated in those trials: nitrates (9 trials), ACE-inhibitors (7), diuretics (3), calcium channel blockers (6), alpha-1 adrenergic antagonists (4), direct vasodilators (2) and dopamine agonists (1).

Mortality event data were reported in 7 trials. No meta-analysis was performed for clinical outcomes, due to insufficient data. The pooled effect of 3 different anti-hypertensive drugs in one placebo-controlled trial showed a statistically significant greater reduction in both systolic [WMD -13, 95%CI -19,-7] and diastolic [WMD -8, 95%CI, -12,-3] blood pressure with antihypertensive therapy.

Authors' conclusions

There is no RCT evidence demonstrating that anti-hypertensive drugs reduce mortality or morbidity in patients with hypertensive emergencies. Furthermore, there is insufficient RCT evidence to determine which drug or drug class is most effective in reducing mortality and morbidity. There were some minor differences in the degree of blood pressure lowering when one class of antihypertensive drug is compared to another. However, the clinical significance is unknown. RCTs are needed to assess different drug classes to determine initial and longer term mortality and morbidity outcomes.

Perez, et al., 2009⁽¹⁹⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาถึงผลของยาลดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือดเฉียบพลันโดยไม่ได้คำนึงถึงความดันโลหิต ณ เวลาที่เข้าสู่การศึกษา ผู้วิจัยได้ค้นหาข้อมูลตั้งแต่ปี 1966 – 2009 พบ 65 การทดลอง (166,206 คน) แบ่งเป็นยา 4 กลุ่มได้แก่ ACE inhibitors (12 การทดลอง), beta-blockers (20 การทดลอง), calcium channel blockers (18 การทดลอง) และ nitrates (18 การทดลอง) ในจำนวนนี้แบ่งเป็น acute stroke 6 การศึกษา และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 59 การศึกษา

ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาในกลุ่ม nitrates ภายใน 24 ชั่วโมง ช่วยลดอัตราการตายในช่วงเวลา 2 วันแรก (RR 0.81, 95%CI [0.74,0.89], $p < 0.0001$) แต่ไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมหากระยะเวลาานานกว่านี้ กลุ่ม ACE inhibitors ไม่ลดอัตราการตายใน 2 วันแรก (RR 0.91,95%CI [0.82, 1.00]) แต่ลดอัตราการตายในวันที่ 10 เป็นต้นไป (RR 0.93, 95%CI [0.87,0.98] $p=0.01$) ส่วนยาในกลุ่มอื่น ไม่ได้ส่งผลต่ออัตราการตายในวันที่ 2 หรือ 10 หรือ วันที่ 30 เป็นต้นไป สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับ stroke ยังไม่เพียงพอและยังไม่มี RCT ที่ประเมินถึงเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือดชนิดอื่นๆ

Objectives

To determine the effect of immediate and short-term administration of anti-hypertensive drugs on all-cause mortality, total non-fatal serious adverse events (SAE) and blood pressure, in patients with an acute cardiovascular event, regardless of blood pressure at the time of enrollment.

Search strategy

MEDLINE, EMBASE, and Cochrane clinical trial register from Jan 1966 to February 2009 were searched. Reference lists of articles were also browsed. In case of missing information from retrieved articles, authors were contacted.

Main results

Sixty-five RCTs (N=166,206) were included, evaluating four classes of anti-hypertensive drugs: ACE inhibitors (12 trials), beta-blockers (20), calcium channel blockers (18) and nitrates (18). Acute stroke was studied in 6 trials (all involving CCBs). Acute myocardial infarction was studied in 59 trials. In the latter setting immediate nitrate treatment (within 24 hours) reduced all-cause mortality during the first 2 days (RR 0.81, 95%CI [0.74,0.89], $p < 0.0001$). No further benefit was observed with nitrate therapy beyond this point. ACE inhibitors did not reduce mortality at 2 days (RR 0.91,95%CI [0.82, 1.00]), but did after 10 days (RR 0.93, 95%CI [0.87,0.98] $p=0.01$). No other blood pressure lowering drug administered as an immediate treatment or short-term treatment produced a statistical significant mortality reduction at 2, 10 or ≥ 30 days. There was not enough data studying acute stroke, and there were no RCTs evaluating other acute cardiovascular events.

Authors' conclusions

Nitrates reduce mortality (4-8 deaths prevented per 1000) at 2 days when administered within 24 hours of symptom onset of an acute myocardial infarction. No mortality benefit was seen when treatment continued beyond 48 hours. Mortality benefit of immediate treatment with ACE inhibitors post MI at 2 days did not reach statistical significance but the effect was significant at 10 days (3-5 deaths prevented per 1000). There is good evidence for lack of a mortality benefit with immediate or short-term treatment with beta-blockers and calcium channel blockers for acute myocardial infarction.

2) BMJ Clinical Evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ "nicardipine" เมื่อวันที่ 1 พฤศจิกายน 2554 พบทั้งหมด 12 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง มี 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Alawneh, et al., 2011⁽³³⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการรักษา stroke และได้สรุปในส่วนของการลดความดันโลหิต และการใช้ยา calcium antagonists ให้ความน่าจะมีประโยชน์ต่อการรักษา โดยการให้ยาเพื่อลดความดันโลหิตหรือการให้ calcium channel blockers ในระหว่างเกิด ischemic stroke นั้นไม่ได้ลด poor outcomes หรือการตาย

Unlikely to be beneficial

- Acute reduction in blood pressure

- Neuroprotective agents (calcium channel blockers, citicoline, GABA agonists, glycine antagonists, lubeluzole, magnesium, N-methyl-D-aspartate antagonists, cerebrolysin)

BLOOD PRESSURE REDUCTION

Risk of death or dependency

Compared with placebo Antihypertensive drugs may be no more effective at decreasing death or dependency in people with ischaemic stroke (*moderate-quality evidence*).

NEUROPROTECTIVE AGENTS

Risk of death or dependency

Calcium channel blockers compared with placebo Calcium channel blockers are no more effective at reducing the risk of poor outcome (including death) or reducing mortality (*high-quality evidence*).

สำหรับคำอธิบายของระดับคุณภาพหลักฐาน เป็นดังนี้

High-quality evidence Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate-quality evidence Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

3) NHS evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “nicardipine” เมื่อวันที่ 6 ตุลาคม 2554 และจำกัดผลลัพธ์เฉพาะ “Health Technology Assessment” พบทั้งหมด 3 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “nicardipine” เมื่อวันที่ 6 ตุลาคม 2554 และจำกัดผลลัพธ์เฉพาะ “Systematic review” พบทั้งหมด 23 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

4) Systematic reviews ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ข้อบ่งชี้ acute ischemic stroke ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 1) Cochrane Library ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

5) Randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ข้อบ่งชี้ acute ischemic stroke ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 1) Cochrane Library ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 4 พฤศจิกายน 2554 ด้วยคำสำคัญ “cerebrovascular surgery nicardipine randomized controlled trial” พบทั้งหมด 5 ผลลัพธ์ เฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง เหลือ 1 ผลลัพธ์สรุปได้ดังนี้

Abe, et al., 1994⁽¹⁶⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบ nicardipine และ diltiazem ถึงผลต่อ cerebral blood flow และ internal carotid blood flow velocity ในผู้ป่วย 26 รายที่เป็น subarachnoid haemorrhage และต้องได้รับการผ่าตัด (cerebral aneurysm clipping) โดยให้ยาเมื่อความดัน systolic สูงกว่า 150 mmHg หลังจากเปิดชั้น dura ผู้วิจัยได้สรุปผลการศึกษาไว้ว่า nicardipine เพิ่ม cerebral blood flow และ internal carotid blood flow velocity ส่วน diltiazem ไม่ได้มีผลต่อทั้งสองตัวแปรดังกล่าว แต่ยาทั้งสองก็ช่วยลดความดันในหลอดเลือด artery

STUDY OBJECTIVE:

To determine the hemodynamic effects of a bolus injection of nicardipine 1 mg or diltiazem 5 mg on local cerebral blood flow (LCBF) and internal carotid blood flow velocity (ICBFV) with isoflurane anesthesia.

DESIGN:

Randomized study.

SETTING:

Inpatient neurosurgery and anesthesia clinic at a city hospital.

PATIENTS:

26 patients with subarachnoid hemorrhage who were scheduled for cerebral aneurysm clipping.

INTERVENTIONS:

A bolus injection of either nicardipine or diltiazem was administered to patients whose systolic blood pressure increased to over 150 mmHg after opening of the dura.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:

After the bolus injection, both drugs rapidly decreased arterial blood pressure. Nicardipine increased LCBF [before injection, 42.1 +/- 12.3 ml/100 g/min; after injection, 47 +/- 10.7 ml/100g/min; (p < 0.05 vs control); after recovery, 42.4 +/- 11.1 cm/sec], but diltiazem did not change LCBF. Nicardipine 1 mg moderately increased ICBFV [before injection, 34.2 +/- 9.3 cm/sec; after injection, 40.6 +/- 8.7 cm/sec (p < 0.01 vs. control); after recovery, 34.1 +/- 8.9 cm/sec], but diltiazem did not change ICBFV. In addition, venous partial oxygen pressure and saturation of the internal jugular did not change throughout the study. There was a close correlation between presurgical neurologic status and LCBF (rs = -0.743; p < 0.01) and ICBFV (rs = -0.721; p < 0.01).

CONCLUSIONS:

Nicardipine increased LCBF and ICBFV, but diltiazem did not change either. These results suggest that both drugs are useful and safe for the treatment of intraoperative hypertension during cerebral aneurysm surgery.

3.2.8. ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับ neurovascular emergency

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน 2554 ด้วยคำสำคัญ “Neurovascular emergency” และจำกัดผลลัพธ์เป็น MeSH ไม่พบข้อมูล

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน 2554 ด้วยคำสำคัญ “Neurovascular emergency nicardipine” และจำกัดผลลัพธ์เป็น Pubmed พบข้อมูล 1 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตามไม่เกี่ยวข้อง

3.2.9. ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ไม่ได้ทำการสืบค้นข้อมูลการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์

การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายด้านยาในการรักษา hypertensive emergencies ได้พิจารณา 3 รายการ ได้แก่ nicardipine, nitroprusside และ nitroglycerin เนื่องจากไม่ทราบข้อมูลระยะเวลาการให้ยาที่แน่ชัด จึงเปรียบเทียบเป็นค่าใช้จ่ายต่อ 1 ชั่วโมงในการให้ยา พบว่า nitroglycerin มีค่าใช้จ่ายต่ำที่สุด รองลงมาเป็น nitroprusside และ nicardipine ตามลำดับ

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของยาที่ใช้รักษา hypertensive emergencies

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	ราคาขายเสนอ	ราคาขายอ้างอิง (ต.ค. – ธ.ค. 2553)	Cost/course (฿/hr) Hypertensive emergencies ⁽¹⁴⁾
1	Nicardipine	Sterile sol 2mg / 2mL	92.56	91.05	5-15 mg/hr (mean10) 2mg * 5amp → 457.50
2	Nicardipine	Sterile sol 10mg / 10mL	330.63	330.77	5-15 mg/hr (mean10) 1amp → 330.77
3	Nitroprusside	Sterile powder 50 mg	-	130.00	0.25–10 µg/kg/min (mean5)* 5µg*60kg*60min → 46.80
4	Nitroglycerin	Sterile sol 50mg / 10mL	-	222.70	5-100 µg/min (mean50) 50µg * 60min → 13.36

* Nitroprusside is to be used only as an infusion in sterile Dextrose 5% in water, not for direct intravenous injection [6]. Dosage rates well within the product labeling have resulted in toxicity. Additionally, dosage rates that are well tolerated over a short course of therapy may be toxic over prolonged therapy. Infusion rates of 2 micrograms/kilogram/minute are suggested as safe, while rates greater than 4 micrograms/kilogram/minute may lead to cyanide toxicity within 3 hours⁽¹³⁾

3.2.10. การจัดหาผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย (availability)

- 1) Sodium nitroprusside injection มี availability จำกัด มีทะเบียนตำรับยา 2 ราย original ไม่มีการนำเข้ามาอย่างต่อเนื่อง มีเพียงยา generic นำเข้าครั้งสุดท้ายในปี 2552 (ยังไม่มีข้อมูลของปี 2554) ปัจจุบันยังคงมีการจัดซื้อในวงจำกัด ไม่เป็นที่นิยม และมีข้อมูลว่าโรงพยาบาลบางแห่งมีการผลิตใช้เอง เช่น รพ.ศิริราชฯ
- 2) Nicardipine injection มีผู้จำหน่ายรายเดียวแต่มีการนำเข้าและจำหน่ายอย่างกว้างขวาง
- 3) Nitroglycerine injection มีผู้จำหน่ายหลายราย และมีการจำหน่ายอย่างกว้างขวาง

References:

1. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
2. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
3. Martin J, Claise LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 60 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2011 Feb 24]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
4. Reuters T. Diseasedex™ General Medicine Clinical Reviews: Pregnancy-induced hypertension; Pre-eclampsia; Eclampsia - Acute [online]. 2011 [updated 2011 Feb 14; cited 201 Feb 24]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
5. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Feb 24]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52. Epub 2003 Dec 1.
7. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536. Epub 2007 Jun 11.
8. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. J Hum Hypertens. 2004;18(3):139-85.
9. Rey É, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Line Leduc M. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. Can Med Assoc J. 1997;157:1245-54.
10. Oakley C, Child A, Jung B, Presbitero P, Tornos P, Klein W, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003;24:761-81.
11. Milne FJ, Pinkney-Atkinson VJ, Southern African Hypertension Society Hypertension Guideline Working Groups 2000 and 2003. Hypertension guideline 2003 update. S Afr Med J. 2004;94(3 Pt 2):209-16, 18, 20-5.
12. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. J Clin Hypertens. 2009;11:214-25.
13. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 149 expires 9/2011).
14. Kaplan NM, Rose BD. Drug treatment of hypertensive emergencies. 2010 [updated 2010 Jun 12; cited 2010 Nov 8]; Available from: www.uptodate.com.
15. Reuters T. Diseasedex™ emergency medicine summary: Hypertensive crisis - acute [online]. 2010 [updated 2010 Feb 8; cited 2010 Dec 20]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
16. Abe K, Iwanaga H, Inada E. Effect of nicardipine and diltiazem on internal carotid artery blood flow velocity and local cerebral blood flow during cerebral aneurysm surgery for subarachnoid hemorrhage. J Clin Anesth. 1994;6(2):99-105.
17. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic

- Reviews. 2000, Issue 1. Art. No.;CD001928. DOI:10.1002/14651858.CD001928.
18. Perez MI, Musini VM, Wright JM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.;CD003653. DOI:10.1002/14651858.CD003653.pub3.
 19. Perez MI, Musini VM, Wright JM. Effect of early treatment with anti-hypertensive drugs on short and long-term mortality in patients with an acute cardiovascular event. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.;CD006743. DOI:10.1002/14651858.CD006743.pub2.
 20. Adams HPJ, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
 21. Adams HPJ, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003. 2003;34:1056-83.
 22. Samuels OB. Intravenous fibrinolytic (thrombolytic) therapy in acute ischemic stroke: Therapeutic use [online]. 2011 [updated 2011 Jun 3; cited 2011 Nov 1]; Available from: <http://www.uptodate.com/index>.
 23. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 62 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
 24. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Oct 2011.
 25. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
 26. World Health Organization. Unedited report: of the 18th expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.
 27. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Feb 2011.
 28. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 60 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2010 Dec 1]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
 29. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Nov 2010.
 30. Oliveira-Filho J, Koroshetz WJ. Initial assessment and management of acute stroke [online]. 2011 [updated 2011 Jun 16; cited 2011 Nov 1]; Available from: <http://www.uptodate.com/index>.
 31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Postoperative management in adults: A practical guide to postoperative care for clinical staff. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2004.
 32. Mancia G, Laurentb Sp, Agabiti-Roseic E, Ambrosionid E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(00):1-38.
 33. Alawneh JA, Clatworthy PL, Morris RS, Warburton E. Stroke management. *Clinical Evidence*. 2011;06:201.