

ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน

วัชรพงศ์ พริกสี ภ.บ., ว.ภ.*

บทคัดย่อ

ภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน เกิดจากการแตกออกหรือฉีกขาดของตะกรันไขมัน คอเลสเตอรอล แคลเซียม ที่สะสมเกาะภายในผนังหลอดเลือดหัวใจ ทำให้กระตุ้นการสร้างลิ่มเลือดในบริเวณที่มีการแตกหรือฉีกขาดจนเกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ในที่สุด ปัจจุบันการเปิดหลอดเลือดหัวใจโดยใช้สายสวนผ่านผิวหนังเพื่อขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนและใส่ขดลวดทันทีเพื่อเปิดทางให้เลือดไหลเวียนได้เร็วที่สุด จัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพและควรเลือกในการรักษาเป็นอันดับแรก ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ชนิดที่พบ ST-segment elevation (ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI) หากสามารถดำเนินการได้ภายในระยะเวลาไม่เกิน 2 ชั่วโมง การใช้ยาเพื่อละลายลิ่มเลือดในบริเวณที่มีการอุดตันจัดเป็นความก้าวหน้าในการรักษาที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถส่งต่อผู้ป่วยไปทำการสวนหัวใจได้ภายใน 2 ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต แต่เนื่องจากยาละลายลิ่มเลือดอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง อาทิ การเกิดเลือดออก การเกิดความดันโลหิตลดลง และเกิดกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นจึงควรประเมินข้อห้ามและข้อควรระวังก่อนการใช้ยาทุกครั้ง และหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้ว ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเพื่อมารับการทำการฉีดสตีเวนหัวใจ และให้การรักษาด้วยการทำการใส่สายสวนผ่านผิวหนังเพื่อขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด เมื่อมีข้อบ่งชี้เสมอ

คำสำคัญ : ยาละลายลิ่มเลือด, ภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน

Fibrinolytic Agents for Patients with Acute Coronary Syndrome

Watcharapong Priksri Pharm.D., BCP.*

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS) cause by plaque rupture or plaque erosion in the coronary arteries. This stimulates the formation of blood clots in the area of rupture or tearing, causing a blockage of the coronary arteries. This can eventually lead to myocardial ischemia and myocardial infarction. Currently, coronary artery opening is performed by using a primary percutaneous coronary intervention (PCI) to dilate the blood vessel with a balloon and inserting a stent immediately to open the way for blood to flow as quickly as possible. It is classified as an effective treatment and should be the first line of treatment in patients with acute coronary artery disease ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 2 hours. The use of fibrinolytic agents to dissolve blood clots in the area of the blockage is considered an important therapeutic breakthrough, especially true in medical facilities where it is not possible to refer patients for cardiac catheterization within 2 hours. to reduce the risk of death. However, due to the fibrinolytic agents may cause serious side effects such as bleeding, hypotension and allergic response, the contraindications and precautions should be evaluated before each use of the drug. After receiving thrombolytic drugs, the patient should be referred for cardiac catheterization and definit treatment.

Keywords : fibrinolytic agents, acute coronary syndrome, ACS

ภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome; ACS) เกิดจากการแตกออกหรือฉีกขาดของ plaque (plaque rupture หรือ plaque erosion) ในหลอดเลือดหัวใจ ทำให้กระตุ้นการสร้างลิ่มเลือดในบริเวณที่มีการแตกหรือฉีกขาดจนเกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ในที่สุด การคิดค้นและพัฒนายาเพื่อมาละลายลิ่มเลือดหรือ fibrino-

lytic agents ในบริเวณที่มีการอุดตันจัดเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วย ACS ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการเปิดหลอดเลือดหัวใจโดยการทำการ primary percutaneous coronary intervention (PCI) จัดเป็นการรักษาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกหากสามารถดำเนินการได้ภายในระยะเวลาไม่เกิน 2 ชั่วโมง (หรือ 120 นาที) นับตั้งแต่ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา แต่เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงสถานพยาบาลที่สามารถ

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

* Clinical Pharmacist, Pharmacy department, Chonburi Hospital

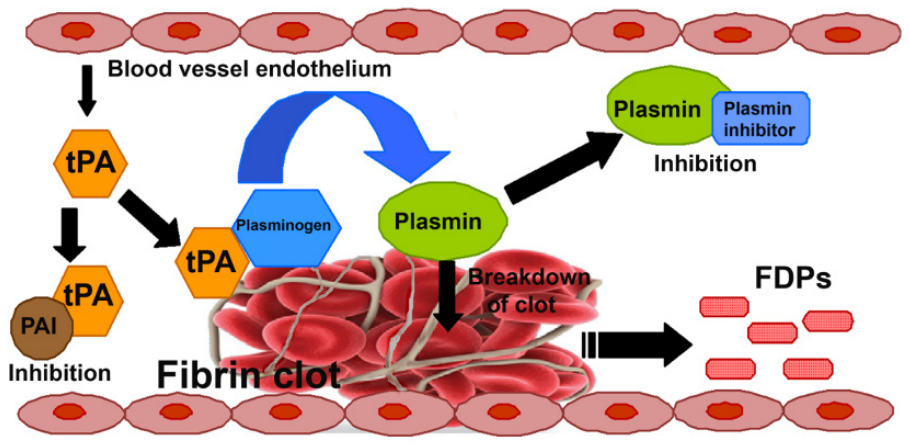
ทำ PCI ได้ ทำให้การใช้ยา fibrinolytic agents ยังคงเป็นการรักษาที่มีความสำคัญและจำเป็นในปัจจุบัน

Fibrinolytic agents มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย ACS ชนิดที่พบ ST-segment elevation (ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI) ในขณะที่ผู้ป่วย ACS ชนิด non-ST-segment elevation (NSTEMI-ACS) กลับไม่พบประโยชน์ในการรักษาเนื่องจากผู้ป่วย NSTEMI-ACS ไม่ได้มีการอุดตันของหลอดเลือดโดยสมบูรณ์ (complete occlusion) ทำให้ได้รับประโยชน์จากยา fibrinolytic agents น้อย ในขณะที่ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก นอกจากนี้ผู้ป่วย NSTEMI-ACS ถึงร้อยละ 60-85 ไม่พบการอุดตันของหลอดเลือดในบริเวณที่เกิดโรค ทำให้คาดว่าสาเหตุของการเกิดโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการมี embolization มากกว่าการอุดตันของหลอดเลือดในบริเวณ epicardial vessel¹

กระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic process) และยับยั้งการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic process)²

ในขั้นตอนของการสร้างลิ่มเลือด หลังจากมีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดแล้ว ทรอมบิน (หรือ Factor IIa) จะไปกระตุ้นไฟบริโนเจนให้เปลี่ยนเป็นไฟบริน แล้วเกิดเป็นลิ่มเลือด (blood clot หรือ fibrin clot) ปิดบาดแผลบริเวณหลอดเลือดที่มีการแตกหรือฉีกขาดไว้ หลังจากนั้นร่างกายจะมีกระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic process) เพื่อกำจัดลิ่มเลือดที่สร้างขึ้นมามากเกินไป รวมทั้งช่วยป้องกันไม่ให้ลิ่มเลือดหลุดออกจากบริเวณที่มีแตกหรือฉีกขาดไปอุดตันหลอดเลือดส่วนปลาย

กระบวนการดังกล่าวอาศัยการทำงานของเอนไซม์ที่มีชื่อว่า พลาสมีน (plasmin) โดยพลาสมีนถูกสร้างขึ้นที่ตับในรูปไม่ออกฤทธิ์เรียกว่า พลาสมีโนเจน เมื่อถูกปล่อยออกมาแล้วอาจกระจายอยู่ในกระแสเลือด (circulating plasminogen) หรือจับอยู่บนลิ่มเลือด (fibrin-bound plasminogen) หลังจากนั้นจะถูก tissue-type plasminogen activator (t-PA) ที่สังเคราะห์มาจากเซลล์เอนโดทีเลียลทำการตัดหมู่เปปไทด์ Arg561-Val562 ในโมเลกุลของพลาสมีโนเจนให้กลายเป็นพลาสมีน โดย t-PA จะออกฤทธิ์ได้ดีกับ fibrin-bound plasminogen เมื่อถูกเปลี่ยนเป็นพลาสมีนแล้ว จะทำการย่อยสลายไฟบรินได้เป็น fibrin degradation products (FDPs) ในขณะที่ t-PA จะออกฤทธิ์กระตุ้น circulating plasminogen ได้น้อยกว่า แต่เมื่อถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็นพลาสมีนแล้วจะไปย่อยสลายไฟบริโนเจนที่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้ระดับไฟบริโนเจนในเลือดลดลง รวมทั้งไปยับยั้งปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ ผลดังกล่าวทำให้ความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกเพิ่มขึ้นได้ และเพื่อไม่ให้ plasmin ทำหน้าที่มากเกินไป ร่างกายจะมีกระบวนการยับยั้งการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic process) โดยอาศัย antiplasmin (หรือ plasmin inhibitor) เข้าไปจับและยับยั้งการออกฤทธิ์ของพลาสมีน เพื่อไม่ให้ไปสลายไฟบรินหรือไฟบริโนเจน หรือโดยอาศัย plasminogen activator inhibitor (PAI) เช่น PAI-1 เข้าไปจับและยับยั้งการออกฤทธิ์ของ t-PA เพื่อไม่ให้กระตุ้นพลาสมีโนเจน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic process) และกระบวนการยับยั้งการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic process) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ประวัติการค้นพบและพัฒนา ยา fibrinolytic agents

ในปี ค.ศ. 1933 Dr. William Tillet จาก Johns Hopkins University ได้สังเกตเห็นว่าหลอดทดลองที่มีเชื้อแบคทีเรีย streptococci จะเกิดการตกตะกอนเฉพาะในหลอดทดลองที่ใส่พลาสมาแต่ไม่เกิดในหลอดทดลองที่ใส่ซีรัม ซึ่งคาดว่าเกิดจากการทำปฏิกิริยาบางอย่างระหว่างเชื้อ streptococci กับ

องค์ประกอบที่พบเฉพาะในพลาสมา (นั่นคือ ไฟบริโนเจน ซึ่งเป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด) จนเกิดตะกอนเกิดขึ้น และทำให้ไฟบริโนเจนในรูปอิสระหายไปจากพลาสมา หลังจากนั้นจึงได้ทำการทดลองเพื่อพิสูจน์สมมติฐานดังกล่าว โดยสังเกตหลอดทดลองที่ใส่พลาสมาและถูกทำให้เกิดลิ่มเลือดขึ้นปรากฏว่าหลอดทดลองที่มีเชื้อ streptococci อยู่ จะเกิดการ

สลายตัวของลิ่มเลือดตามมา จากเหตุการณ์ดังกล่าว ทำให้ Dr. William Tiletต์ สรุปว่า พลาสมาที่มีเชื้อ streptococci อยู่จะไม่สามารถเกิดลิ่มเลือดขึ้นมาได้ เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นพบสารที่มีฤทธิ์สลายไฟบรินที่สร้างจากเชื้อ streptococci หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1945 Christensen และ MacLeod จึงได้ตั้งชื่อสารดังกล่าวนี้ว่า streptokinase (SK) และเริ่มนำมาใช้รักษาผู้ป่วย tuberculous hemorrhagic pleural effusions และ tuberculous meningitis จนกระทั่งปี ค.ศ. 1958 Fletcher และคณะได้นำ SK มาใช้รักษาผู้ป่วย acute myocardial infarction (AMI) เป็นครั้งแรก เป็นที่มาของการพัฒนายาในกลุ่มนี้ออกมาอีกเป็นจำนวนมาก^{3,4}

สำหรับการพัฒนายา fibrinolytic agents มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น โดยเป้าหมายในการพัฒนาประกอบด้วย การออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงต่อไฟบริน การมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นานเพื่อให้สามารถบริหารยาแบบ single dose intravenous (IV) bolus ได้ มีประสิทธิภาพดีในการเปิดหลอดเลือดที่มีการอุดตันผลข้างเคียงน้อย ทนต่อการถูกทำลายโดย PAI-1 และไม่มีผลต่อปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย การพัฒนาในลำดับถัดมาอาศัยความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโครงสร้างของ t-PA ซึ่งประกอบด้วย 5 domains โดย 4 domains แรก ได้แก่ finger, epidermal growth factor, Kringle 1, และ Kringle 2 domain ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางชีวภาพของ t-PA เช่น การเข้าจับกับไฟบริน ความเฉพาะเจาะจงกับไฟบริน และการขจัดยา

ทางดับ ส่วน domain สุดท้ายคือ serine protease domain เป็นส่วนที่ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ การดัดแปลงโครงสร้างใน domain ต่าง ๆ จะส่งผลต่อเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ (รูปที่ 2) กระบวนการดัดแปลงโครงสร้างอาศัยเทคนิค recombinant biotechnology โดยยาที่ถูกพัฒนาด้วยวิธีการนี้และนำมาใช้รักษาผู้ป่วย STEMI ในปัจจุบัน ได้แก่ alteplase, reteplase และ tenecteplase⁴

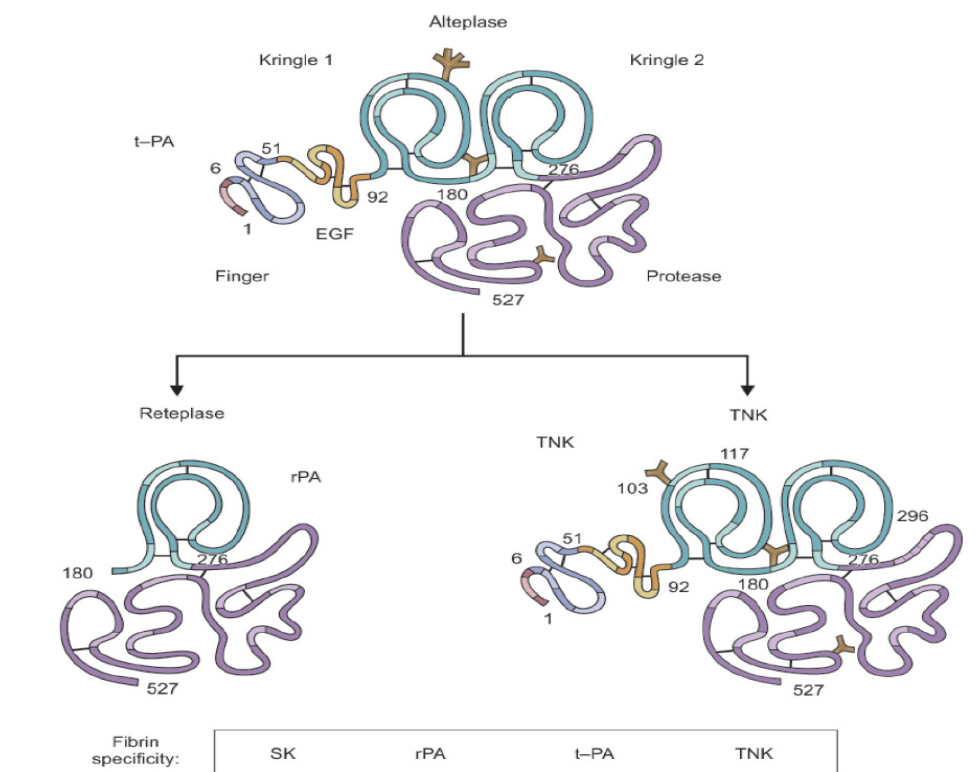
คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ fibrinolytic agents

หากแบ่งชนิดของยากกลุ่ม fibrinolytic agents ตามความเฉพาะเจาะจงในการจับกับไฟบรินสามารถแบ่งได้ 2 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่ม non-fibrin specific ได้แก่ streptokinase (SK), urokinase, anistreplase (APSAC) ยาในกลุ่มออกฤทธิ์กระตุ้น

พลาสมิโนเจนได้ทั้ง fibrin-bound plasminogen และ circulating plasminogen

2. กลุ่ม fibrin specific ได้แก่ alteplase (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA), reteplase (recombinant plasminogen activator), tenecteplase (TNK-tPA) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์กระตุ้น fibrin-bound plasminogen ได้มากกว่า circulating plasminogen

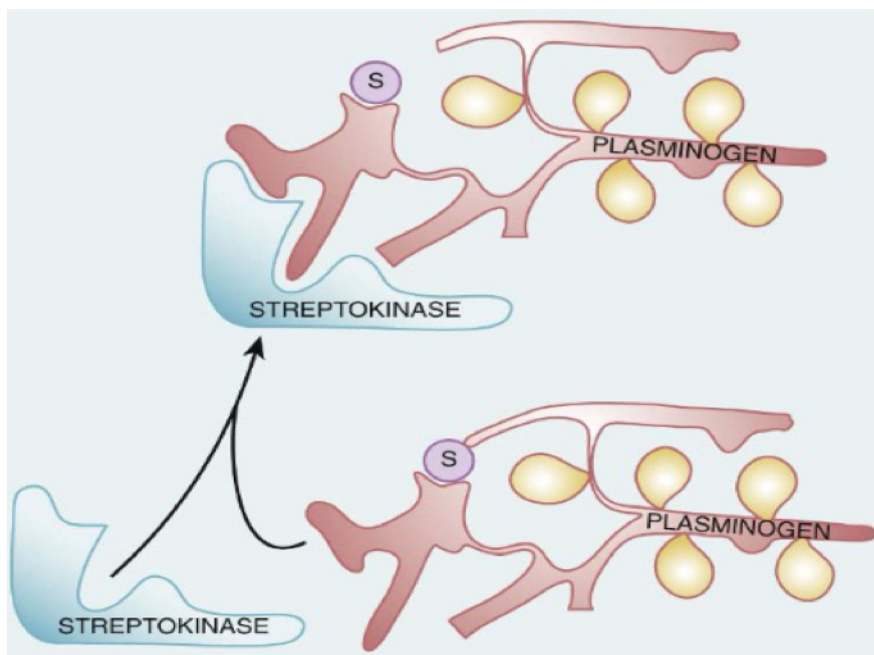


รูปที่ 2 โครงสร้างโมเลกุลของ t-PA และการดัดแปลงโครงสร้างเพื่อพัฒนายาในกลุ่ม fibrinolytic agents (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

Streptokinase (SK)

เป็น single chain polypeptide ที่ได้มาจากเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม beta-hemolytic streptococcus โดยออกฤทธิ์กระตุ้นพลาสมิโนเจนแบบไม่เฉพาะเจาะจงทั้งพลาสมิโนเจนที่จับอยู่กับลิ่มเลือดและที่อยู่ในกระแสเลือด เนื่องจาก SK ไม่ได้เป็นเอนไซม์จึงไม่สามารถไปตัดหมู่เปปไทด์และกระตุ้นพลาสมิโนเจนได้โดยตรง การออกฤทธิ์ของยาอาศัยการจับกันของ SK กับพลาสมิโนเจนในสัดส่วน 1:1 เกิดเป็น complex ขึ้น ซึ่งจะทำให้พลาสมิโนเจนมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformation change) เปิดเผยส่วนที่ออกฤทธิ์เป็นเอนไซม์ออก

มา (รูปที่ 3) หลังจากนั้น streptokinase-plasminogen complex จะเข้าไปตัดหมู่เปปไทด์ของพลาสมิโนเจนตัวอื่น กระตุ้นให้เปลี่ยนเป็นพลาสมิน และเกิดการสลายลิ่มเลือดได้ต่อไป สำหรับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย STEMI คือ 1.5 ล้านยูนิต ให้ยาทางหลอดเลือดดำนานมากกว่า 60 นาที (ตารางที่ 1) โดยผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับยา aspirin ในขนาด 162 – 325 มิลลิกรัมร่วมด้วย ในขณะที่การให้ยาร่วมกับ unfractionated heparin (UFH) หรือ low molecular weight heparin (LMWH) ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ (ตารางที่ 2)



รูปที่ 3 การเกิด streptokinase-plasminogen complex ทำให้พลาสมิโนเจนมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเปิดเผยส่วนที่เป็นเอนไซม์ออกมา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ข้อมูลประสิทธิภาพของยา SK ได้มาจากการศึกษาที่สำคัญคือ GISS-1 trial และ ISIS-2 trial โดย GISSI-1 trial จัดเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ครั้งแรกเกี่ยวกับยาในกลุ่มนี้ ทำการสุ่มผู้ป่วยที่คาดว่าเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction; AMI) ภายในระยะเวลา 12 ชั่วโมงหลังมีอาการ จำนวน 11,712 ราย ให้ได้รับยา SK ในขนาด 1.5 ล้านยูนิต ทางหลอดเลือดดำนานมากกว่า 60 นาที หรือไม่ให้การรักษ (กลุ่มควบคุม) หลังจากทำการติดตามผลเป็นระยะเวลา 21 วันพบว่า อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับ SK (ร้อยละ 10.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา)⁵

ส่วน ISIS-2 trial ทำการสุ่มผู้ป่วยที่เกิด AMI ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง (เฉลี่ย 5 ชั่วโมง) หลังเกิดอาการ จำนวน 17,000 รายแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา aspirin หรือ streptokinase เพียงตัวเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ตัวร่วมกัน เมื่อทำการติดตามผลเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภายในระยะเวลา 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการจะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุร้อยละ 13.2 หากได้รับยา aspirin หรือ streptokinase จะมีอัตราการเสียชีวิตลดลงเป็นร้อยละ 10.2 และหากได้รับยาทั้ง 2 ตัวร่วมกันจะมีอัตราการเสียชีวิตลดลงเป็นร้อยละ 7.2 นอกจากนี้จะแสดงประสิทธิภาพของ SK แล้ว ISIS-2 trial ยังเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ aspirin ในการรักษาผู้ป่วย AMI อีกด้วย⁶

ผลข้างเคียงที่สำคัญของ SK ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ทำให้ความดันโลหิตลดลง และการมีเลือดออก

- เนื่องจาก SK ได้มาจากเชื้อแบคทีเรีย streptococci จึงมีลักษณะเป็นแอนติเจน ทำให้ร่างกายสามารถสร้างแอนติบอดีขึ้นมาต่อต้านยาและเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้ โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาซ้ำ ส่วนใหญ่อาการแสดงที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรง ประกอบด้วย ไข้ หนาวสั่น และมีผื่นขึ้น และพบอุบัติการณ์ของ anaphylactic reaction น้อยกว่าร้อยละ 0.5 มีรายงานว่าแอนติบอดีที่เกิดขึ้นอาจมีระยะเวลาอยู่ในร่างกายได้นานถึง 7.5 ปีหลังจากมีการใช้ยา⁷

- การมีความดันโลหิตลดลงในระหว่างให้ยา พบได้บ่อยเมื่อทำการบริหารยาในอัตราเร็วที่สูงกว่า 500 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อนาที ซึ่งสามารถแก้ไขได้ด้วยการลดอัตราเร็วในการบริหารยา การให้สารน้ำ หรือให้ dopamine

- การเกิดเลือดออกจัดเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของ SK และยาทุกตัวในกลุ่ม fibrinolytic agents ส่วนใหญ่มักพบการมีเลือดออกในระดับไม่รุนแรงตรงตำแหน่งที่ให้ยา โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 3-4 ในขณะที่การมีเลือดออกในระดับที่รุนแรงพบค่อนข้างน้อย โดยพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองน้อยกว่าร้อยละ 1 และพบสูงขึ้นเป็นร้อยละ 1.6 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี⁸⁻¹⁰

Alteplase หรือ recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)

Alteplase เป็น t-PA ที่ถูกสร้างขึ้นโดยอาศัยเทคนิค recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) ยาตัวนี้มีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริน (fibrin specific) การจับกันของ rt-PA กับไฟบรินทำให้ความสามารถในการจับกับพลาสมิโนเจนเพิ่มขึ้น¹¹⁻¹² rt-PA จะออกฤทธิ์ไม่ตีในบริเวณที่ไม่พบไฟบริน จึงมีผลกระตุ้น circulating plasminogen น้อย ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกน้อยกว่า SK นอกจากนี้ rt-PA ยังไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันและความดันโลหิตลดลง แต่ข้อเสียของยาคือ การมีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 3-4 นาที ทำให้จำเป็นต้องบริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานานเพื่อให้มีฤทธิ์ของยายังคงอยู่ตลอดช่วงเวลาที่ทำการรักษา¹³ โดยวิธีการบริหารยา rt-PA ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือการให้แบบ accelerated หรือ front-loaded regimen^{8,9} (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ ต้องมีการให้ยา UFH ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย (เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง) เพื่อช่วยคงสภาพการเปิดของหลอดเลือดและป้องกันการอุดตันซ้ำ (ตารางที่ 2)

ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย

GUSTO-I trial ทำการสุ่มผู้ป่วย STEMI ที่มีอาการมาไม่เกิน 6 ชั่วโมงจำนวน 41,000 ราย แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม โดย

กลุ่มแรกจะได้รับ SK ร่วมกับ subcutaneous (SC) UFH กลุ่มที่สองได้รับ SK ร่วมกับ intravenous (IV) UFH กลุ่มที่สามได้รับ rt-PA ร่วมกับ IV UFH และกลุ่มที่สี่ได้รับ SK ร่วมกับ rt-PA โดย SK จะใช้ในขนาด 1.5 ล้านยูนิต IV drip นานกว่า 60 นาที และ rt-PA จะให้แบบ accelerated regimen ส่วน UFH แบบ SC จะให้ในขนาด 12,500 ยูนิต วันละ 2 ครั้ง และแบบ IV ให้ในขนาด 5,000 ยูนิต IV bolus ตามด้วย IV continuous infusion ในอัตราเร็ว 1,000 ยูนิตต่อชั่วโมง หลังจากติดตามผลเป็นระยะเวลา 30 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้รับ rt-PA มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ SK (ร้อยละ 6.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.3 โดยมี risk reduction ร้อยละ 15) นอกจากนี้ประโยชน์จากการใช้ rt-PA ยังคงอยู่ที่ระยะเวลา 1 ปี (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 10.1) โดยประโยชน์จากการใช้ยา rt-PA พบมากที่สุดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปีและมีการตายของผนังกล้ามเนื้อหัวใจด้านหน้า (anterior wall infarctions) ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่น ๆ ก็ยังได้ประโยชน์จาก rt-PA อยู่ ส่วนการใช้ rt-PA ร่วมกับ SK มีแนวโน้มจะทำให้เกิดผลเสียจากการมีเลือดออกที่รุนแรงมากกว่าการใช้ยา rt-PA เพียงตัวเดียว^{8,13}

ในการศึกษาย่อยของ GUSTO trial เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการเปิดหลอดเลือดหัวใจด้วยการทำ coronary angiography (CAG) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA มีการเปิดของหลอดเลือดในระดับ TIMI grade III (มีการไหลเวียนของเลือดกลับมาเป็นปกติในตำแหน่งหลอดเลือดที่มีการอุดตัน) ที่ระยะเวลา 90 นาที มากกว่า SK อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 30-33) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนให้เห็นถึงประโยชน์ของ rt-PA ที่เหนือกว่า SK¹⁰

ผลข้างเคียงที่สำคัญของ rt-PA คือการเกิดเลือดออก ข้อมูลจาก GUSTO-I trial พบอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกรุนแรงร้อยละ 1.8 และพบการเกิดเลือดออกในระดับปานกลาง (จำเป็นต้องได้รับ blood transfusion แต่ไม่พบภาวะ hemodynamic compromise หรือไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม) ร้อยละ 11.4 นอกจากนี้ยังพบว่า การทำหัตถการมีความสัมพันธ์กับเกิดเลือดออก โดยผู้ป่วยที่ทำ CABG พบการเกิดเลือดออกร้อยละ 3.6 และผู้ป่วยที่ทำ percutaneous intervention พบการเกิดเลือดออกที่ตำแหน่งใส่สายสวนบริเวณขาหนีบร้อยละ 2 ส่วนการเกิดเลือดออกที่สามารถหายได้เองพบมากที่สุดเ็นทางเดินอาหาร (ร้อยละ 1.8)¹⁴

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากการใช้ rt-PA เท่ากับร้อยละ 1.4 โดยพบเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage; ICH) ร้อยละ 0.7 ส่วนใหญ่พบในช่วง 5 วันแรกของการรักษา ผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือด

สมองมีการเสียชีวิตร้อยละ 41 และเกิดภาวะทุพพลภาพร้อยละ 31 โดยผู้ป่วยที่เกิด ICH มักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิด transient ischemic attack (TIA) หรือโรคหลอดเลือดสมองมาก่อนจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำหลังจากใช้ยา rt-PA (อุบัติการณ์ร้อยละ 5.5 และ 6.9 ตามลำดับ) ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจเพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ น้ำหนักตัวที่น้อยกว่า 70 กิโลกรัม ความดันโลหิตสูงกว่า 170/95 มิลลิเมตรปรอท และการได้รับยา IV UFH ในขนาดสูง เมื่อพิจารณาเฉพาะการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA เพียงตัวเดียว หรือ rt-PA ร่วมกับ SK มีอุบัติการณ์มากกว่าการได้รับ SK เพียงตัวเดียว โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 70 ปี¹⁵ แต่ถ้าวรวมผลลัพธ์ทั้งการเสียชีวิตและการเกิด nonfatal stroke จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA มีอุบัติการณ์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ SK (ร้อยละ 6.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.8)⁸

ในผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA สำหรับรักษาภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน พบการเกิด orolingual angioedema ร้อยละ 1-5 ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง นอกจากนี้ยังมีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิด anaphylactoid reaction จากการใช้ rt-PA ด้วย¹⁶

Reteplase หรือ recombinant plasminogen activator (r-PA)

เกิดขึ้นโดยอาศัยเทคนิค recombinant deletion mutant ของ t-PA โดยการตัดหมู่อะมิโนในตำแหน่งที่ 1 ถึง 172 ซึ่งเป็นตำแหน่งของ finger, epidermal growth factor และ kringle 1 domain ออกไป คงไว้เพียง kringle 2 และ serine protease domain (รูปที่ 2) การตัดเอา finger domain ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจับกับไฟบริโนเจนทำให้ r-PA มีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริโนเจนลดลง ในขณะที่การตัด kringle 1 domain ออกจะทำให้ r-PA ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ glycosylation จึงมีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่า rt-PA ขึ้น ซึ่งเป็นข้อดีของยาตัวนี้ ทำให้บริหารยาได้สะดวกโดยให้แบบ double IV bolus ได้ (ตารางที่ 1)¹⁷ เมื่อใช้ r-PA จำเป็นต้องใช้ heparin ร่วมด้วย เช่นเดียวกับ rt-PA (ตารางที่ 2)

ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย

RAPID trial ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา r-PA และ rt-PA ในการเปิดหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วย AMI จำนวน 600 ราย โดยสุ่มให้ได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน 4 แบบ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ r-PA แบบ double IV bolus (ครึ่งละ 10 เมกะยูนิท ห่างกัน 30 นาที) ทำให้เกิด TIMI grade III ได้ดีกว่า rt-PA อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ให้ rt-PA แบบ accelerated regimen ซึ่งเป็นวิธีการบริหารยาที่ให้ประสิทธิภาพ

ดีที่สุด¹⁸ การศึกษาในลำดับต่อมาคือ RAPID-II trial จึงได้ออกแบบให้มีการเปรียบเทียบระหว่าง r-PA (double bolus dose) กับ rt-PA (accelerated regimen) ในผู้ป่วย AMI จำนวน 324 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ aspirin และ IV heparin ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบการมี TIMI grade III flow ที่ระยะเวลา 60 นาที และ 90 นาทีหลังได้รับยา ในกลุ่มที่ได้รับยา r-PA มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 51.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 37.4 ที่ระยะเวลา 60 นาที และ ร้อยละ 59.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 45.2 ที่ระยะเวลา 90 นาที) ผู้ป่วยที่ได้รับ r-PA จำเป็นต้องได้รับการทำ acute coronary interventions เพิ่มเติมน้อยกว่า (ร้อยละ 13.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 26.5) อย่างไรก็ตาม กลับพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 35 วัน ไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 4.1 สำหรับ r-PA เปรียบเทียบกับร้อยละ 8.4 สำหรับ rt-PA) ในด้านความปลอดภัย พบว่า r-PA ทำให้เกิดเลือดออกที่จำเป็นต้องให้ blood transfusion หรือมี hemorrhagic stroke ไม่แตกต่างกับการใช้ rt-PA¹⁹

ใน GUSTO III trial ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่กว่า RAPID-II trial ทำการเปรียบเทียบการให้ยา r-PA และ rt-PA ในผู้ป่วย AMI จำนวน 15,059 ราย ผลการศึกษาพบว่า ที่ระยะเวลา 30 วันหลังทำการรักษาไม่พบความแตกต่างของการใช้ r-PA เปรียบเทียบกับ rt-PA ในเรื่องอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 7.47 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.24) การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ 1.64 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.74) หรือ ผลรวมของการเสียชีวิตและการเกิด nonfatal, disabling stroke (ร้อยละ 7.89 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.91)²⁰ และเมื่อทำการติดตามผลที่ระยะเวลา 1 ปี ก็ไม่พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่แตกต่างกัน²¹

Tenecteplase (TNK-tPA)

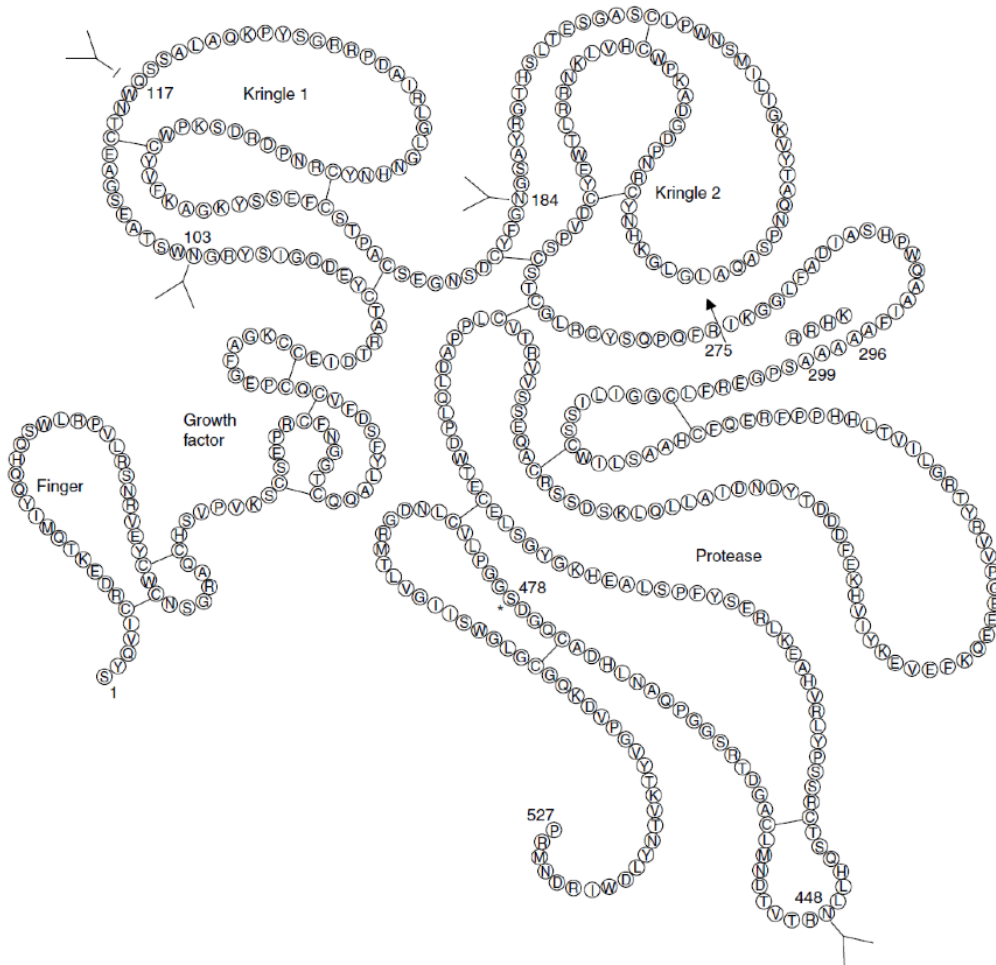
TNK-tPA ถูกสร้างขึ้นโดยอาศัย recombinant DNA technology ทำการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของ rt-PA จำนวน 3 ตำแหน่ง (รูปที่ 4)²²⁻²³ ได้แก่

- **T domain** (T มาจาก Theonine) ทำการแทนที่ theonine ในตำแหน่งที่ 103 ด้วย asparagine ซึ่งเป็นการเพิ่มตำแหน่งที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ glycosylation ใน kringle 1 domain ทำให้อัตราเร็วในการขจัดยาตกลง แต่ก็ทำให้ความสามารถในการจับไฟบริโนที่ตำแหน่งนี้ลดลงไปด้วย
- **N domain** (N มาจาก Asparagine) ทำการแทนที่ asparagine ในตำแหน่งที่ 117 ด้วย glutamine ส่งผลเพิ่มความสามารถในการจับไฟบริโนที่ kringle 1 domain
- **K domain** (K มาจาก Lysine) ทำการแทนที่หมู่ Lys-His-Arg-Arg ในตำแหน่ง 296 ถึง 299 ด้วย alanine 4 ตัว

ทำให้เพิ่มความเฉพาะเจาะจงกับไฟบรินและทำให้ทนต่อการถูกทำลายด้วย PAI-1

การดัดแปลงโครงสร้างดังกล่าวส่งผลให้คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไปจาก rt-PA โดยมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินเพิ่มขึ้น 15 เท่า ความสามารถนำการจับกับ PAI-1

ลดลง 80 เท่า และมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น 6 เท่า (22 นาที เปรียบเทียบกับ 3.5 นาที) ทำให้บริหารยาด้วยวิธี single IV bolus ได้ ช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้ยามากขึ้น โดยขนาดยาที่แนะนำคือ 30-50 มิลลิกรัม (หรือ 0.53 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ให้ทางหลอดเลือดดำนาน 5-10 วินาที



รูปที่ 4 โครงสร้างของยา Tenecteplase แสดง domain, disulfide bridge, glycosylation sites และ plasmin cleavage site ที่ Arg-275 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย

จาก TIMI 10B trial ซึ่งเป็นการศึกษาใน phase 1 ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา TNK-tPA กับ rt-PA (accelerated regimen) ในผู้ป่วย AMI ที่มีอาการไม่เกิน 12 ชั่วโมง โดยขนาดยา TNK-tPA ที่เลือกใช้คือ 30 หรือ 50 มิลลิกรัม แต่ในช่วงแรกที่ทำการศึกษากลับพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา TNK-tPA ในขนาด 50 มิลลิกรัมเกิด ICH เพิ่มขึ้น จึงได้เปลี่ยนมาศึกษาการใช้ยาในขนาด 40 มิลลิกรัมแทน ผลการศึกษาพบว่า อัตรา

การเกิด TIMI grade III flow ที่ระยะเวลา 90 นาทีหลังได้รับยา ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้ TNK-tPA 40 มิลลิกรัมหรือ rt-PA ในขณะที่การใช้ขนาด 30 มิลลิกรัมพบการเกิดน้อยกว่า ส่วนการมีเลือดออกที่รุนแรงและ ICH จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยา TNK-tPA ที่ใช้²⁴

ASSENT-1 trial ประเมินความปลอดภัยของการใช้ยา TNK-tPA ในขนาดแตกต่างกัน (30, 40, หรือ 50 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วย AMI จำนวน 3,235 ราย แต่เนื่องจากผลของ TIMI

10B trial จึงมีการถอนยาในขนาด 50 มิลลิกรัมออกไป ผลการศึกษาพบว่าข้อมูลความปลอดภัยของยา TNK-tPA ไม่แตกต่างจาก rt-PA (accelerated regimen) ที่ได้จากการศึกษาอื่นๆ โดยพบอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 1.5 ในทั้ง 2 ขนาด พบ ICH ร้อยละ 0.94 ในกลุ่มที่ได้ 30 มิลลิกรัมและร้อยละ 0.62 ในกลุ่มที่ได้ 40 มิลลิกรัม มีเลือดออกรุนแรงร้อยละ 2.8 และเสียชีวิตร้อยละ 6.4 ในทั้ง 2 ขนาด²⁵ ใน ASSENT-2 trial ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา TNK-tPA กับ rt-PA ในผู้ป่วย AMI จำนวน 16,949 ราย หลังจากติดตามผลเป็นระยะเวลา 30 วัน พบว่า อัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันจากการใช้ยาทั้ง 2 ตัว (ร้อยละ 6.2 ทั้ง 2 กลุ่ม) อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเท่ากับร้อยละ 1.8 (rt-PA เกิดร้อยละ

1.7) เกิด ICH ร้อยละ 1 ในทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิด noncerebral bleeding (ร้อยละ 26.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 29) และความต้องการใช้ blood transfusion (ร้อยละ 4.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 5.5) น้อยกว่าจากการใช้ยา TNK-tPA อย่างมีนัยสำคัญ²⁶ นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปีจากการใช้ยาทั้ง 2 ตัว (ร้อยละ 10.2 ทั้ง 2 กลุ่ม) ผลข้างเคียงที่ต่ำกว่าจากยา TNK-tPA คาดว่าเกี่ยวข้องกับกาไปมีผลต่อระดับไฟบริโนเจนในเลือดน้อย และการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายตามน้ำหนักตัว

ตารางที่ 1 ขนาดการใช้ยาที่แนะนำในผู้ป่วย acute STEMI และสรุปข้อดีข้อเสียของ fibrinolytic agents แต่ละตัว

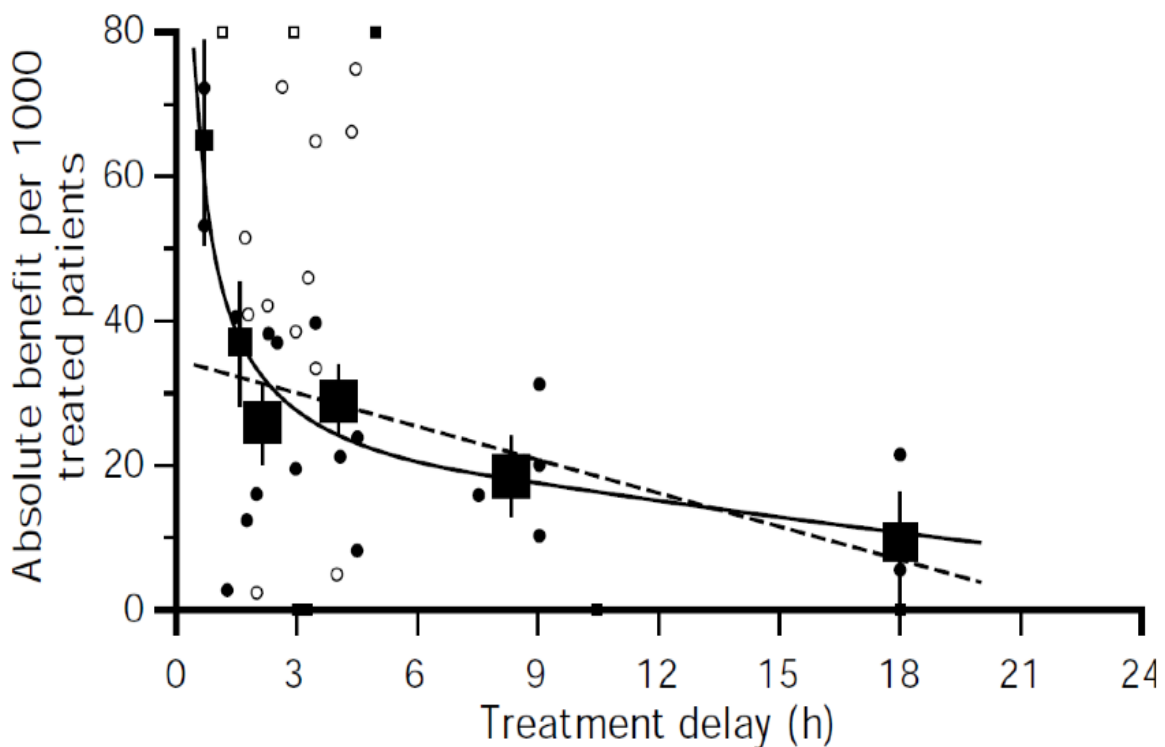
ยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ข้อดี - ข้อเสีย
Streptokinase (SK)	1.5 million units IV drip over 60 minutes	- ราคาถูกกว่ายาตัวอื่น แต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า - กระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้ อาจทำให้เกิดการแพ้ยา หรือมีประสิทธิผลของยาลดลง เมื่อใช้ยาซ้ำ
Alteplase (rt-PA)	15 mg IV bolus then 0.75 mg/kg (maximum 50 mg) IV drip over 30 minutes then 0.5 mg/kg (maximum 35 mg) IV drip over 60 minutes	- มีประสิทธิภาพดีกว่า SK (จากผลของ GUSTO-1 trial) - บริหารยายาก เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้น
Retepase (r-PA)	10 units IV bolus over 2 minutes then repeat 10 units IV bolus at 30 minutes	- มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ rt-PA แต่บริหารยาได้ง่ายกว่า
Tenecteplase (TNK-tPA)	Single IV bolus over 5-10 seconds based upon body weight: - < 60 kg: 30 mg - 60 to 69 kg: 35 mg - 70 to 79 kg: 40 mg - 80 to 89 kg: 45 mg - ≥ 90 kg: 50 mg พิจารณาลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป	- มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ rt-PA (จากผลของ ASSENT-2 trial) แต่ทำให้เกิด noncerebral bleeding และความจำเป็นที่จะต้องให้ blood transfusion น้อยกว่า - บริหารยาได้ง่าย เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตยาว จึงให้ยาแบบ single bolus ได้

ความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพของยากับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิดอาการจนกระทั่งได้รับยา

จาก GISSI-1 trial⁵ พบว่าประโยชน์จากการใช้ SK สัมพันธ์กับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรคจนกระทั่งได้รับยา โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 1 ชั่วโมง, 3 ชั่วโมง และระหว่าง 3-6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ จะมีอัตราการเสียชีวิตเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินเวลาดังกล่าวเท่ากับ ร้อยละ 8.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15.4 (สำหรับ 1 ชั่วโมง), ร้อยละ 9.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 12 (สำหรับ 3 ชั่วโมง) และร้อยละ 11.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 14.1 (สำหรับ 3-6 ชั่วโมง) และไม่พบอัตราการเสียชีวิตที่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับ SK หลังจากเกิดอาการของโรคนานกว่า 6 ชั่วโมง นอกจากนี้จากผลลัพธ์ของ GUSTO-1 trial ก็แสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากการให้ fibrinolytic agents ในช่วงที่ยังเกิดอาการมาไม่นาน โดยไม่ขึ้น

กับชนิดของยาที่ใช้ว่าเป็น SK หรือ rt-PA²⁷

Boersma E และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาเกี่ยวกับ fibrinolytic agents ชนิดต่างๆ พบว่า การให้ยา fibrinolytic agents แก่ผู้ป่วยที่เกิดอาการมาแล้วในช่วง 0-1, 1-2, 2-3, และ 3-6 ชั่วโมง จะพบประโยชน์จากการใช้ยาเท่ากับ 65 (ค่า SD = 14), 37 (SD 9), 26 (SD 6), และ 29 (SD 5) lives saved per 1000 treated patients ตามลำดับ โดยพบว่า หากได้รับยาภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากมีอาการจะทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาในช่วงเวลาที่นานกว่านี้ (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับร้อยละ 44, $p=0.001$)²⁸ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ประสิทธิภาพของยา fibrinolytic agents ในการลดอัตราการเสียชีวิต เมื่อทำการบริหารยาในช่วงเวลาต่างๆ ตั้งแต่เริ่มมีอาการแสดงของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 28)

ตารางที่ 2 สรุปคุณสมบัติของยา fibrinolytic agents ที่ใช้ในผู้ป่วย acute STEMI²⁹

Drug	Streptokinase (SK)	Alteplase (rt-PA)	Retepase (r-PA)	Tenecteplase (TNK-tPA)
Fibrin selective	No	Yes	Yes	Yes
Plasminogen binding	Indirect	Direct	Direct	Direct
Duration of infusion (min)	60	90	10 + 10	5-10 sec
Half-life (min)	23	< 5	13-16	20
Fibrinogen breakdown	4 +	1-2 +	Not known	> rt-PA
Early heparin	Probably yes	Yes	Yes	Yes
Hypotension	Yes	No	No	No
Allergic reactions	Yes	No	No	No
TIMI flow grade III at 90 min (%)	32	45-54	60	~ rt-PA
TIMI flow grade II-III at				
- 90 min	53	81-88	83	No data
- 2-3 hours	70-73	73-80	No data	No data
- 24 hours	81-88	78-89	No data	No data

แนวทางการใช้ fibrinolytic agents ในผู้ป่วย acute STEMI

เนื่องจาก primary PCI (PPCI) มีประสิทธิภาพในการเปิดหลอดเลือดที่ตีกว่า จึงเป็นวิธีการรักษาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วย STEMI อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถทำ PCI ได้ (non-PCI-capable hospitals) และไม่สามารถส่งต่อมารับการทำการ PCI ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมภายในระยะเวลา 120 นาที หรือ 2 ชั่วโมง นับตั้งแต่เข้ารับการรักษา (first medical contact; FMC) ควรได้รับการเปิดหลอดเลือดโดยการให้ fibrinolytic therapy ซึ่งแนวทางการรักษาของ 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI ได้มีคำแนะนำไว้ดังนี้³⁰

- ผู้ป่วย STEMI ที่มีอาการมาแล้วไม่เกิน 12 ชั่วโมง และคาดว่าจะสามารถทำ PPCI ได้ภายใน 120 นาทีหลังจากทำการวินิจฉัย หรือ ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยา fibrinolytic agents ควรพิจารณาส่งต่อไปยัง PCI-capable hospitals เพื่อทำ PPCI ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง (major adverse cardiovascular events; MACE)

(Class 1, Level of evidence A)

- ผู้ป่วย STEMI ที่มีอาการมาแล้วไม่เกิน 12 ชั่วโมง และไม่สามารถทำ PPCI ได้ภายใน 120 นาทีหลังจากทำการวินิจฉัย ควรพิจารณาให้ fibrinolytic agents หากไม่มีข้อห้ามใช้ยา เพื่อลด MACE (Class 1, Level of evidence A)

- หากผู้ป่วย STEMI ที่มีอาการมาแล้ว 12 – 24 ชั่วโมง ควรพิจารณาส่งต่อไปยัง PCI-capable hospitals เพื่อให้การรักษาด้วยการทำ PPCI (Class 2a, Level of evidence B-NR)

- ในผู้ป่วยที่มี ST depression ยกเว้นผู้ป่วยที่คาดว่า มี true posterior STEMI ไม่แนะนำให้ใช้ fibrinolytic therapy เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อกีเกิด hemorrhagic stroke และ major noncerebral bleeding (Class 3, Level of evidence B-R)

- หลังจากได้รับ fibrinolytic agents แล้ว ควรพิจารณาส่งต่อไปยัง PCI-capable hospitals ทันที (Class 1, Level of evidence A)

- ผู้ป่วย STEMI ที่ไม่พบลักษณะการเปิดของหลอดเลือดหัวใจ (failed reperfusion) หลังได้รับ fibrinolytic agents

ควรพิจารณาส่งต่อมาทำการฉีดสี (coronary angiography; CAG) และทำ rescue PCI ทันทีเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือการกลับเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Class 1, Level of evidence B-R)

- ผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับ fibrinolytic agents ควรได้รับการทำ CAG ร่วมกับการทำ PCI หากมีข้อบ่งชี้ภายในระยะเวลา 2 ถึง 24 ชั่วโมงหลังได้รับ fibrinolytic agents เพื่อลด

อัตราการเสียชีวิต หรือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Class 1, Level of evidence A)

สำหรับข้อห้ามในการใช้ fibrinolytic therapy แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อห้ามและข้อควรระวังสำหรับการใช้ fibrinolytic therapy ในผู้ป่วย STEMI³⁰⁻³¹

Absolute contraindications
<ul style="list-style-type: none"> Any prior ICH Known structural cerebral vascular lesion (eg, arteriovenous malformation) Known malignant intracranial neoplasm (primary or metastatic) Ischemic stroke within 3 months (except acute ischemic stroke within 4.5 hours) Suspected aortic dissection Active bleeding or bleeding diathesis (excluding menses) Significant closed-head or facial trauma within 3 months Intracranial or intraspinal surgery within 2 months Severe uncontrolled hypertension (unresponsive to therapy) (SBP > 180 mmHg or DBP > 110 mmHg) For streptokinase, prior treatment within the previous 6 months
Relative contraindications
<ul style="list-style-type: none"> History of chronic, severe, poorly controlled hypertension Significant hypertension on presentation (SBP > 180 mmHg or DBP > 110 mmHg) History of prior ischemic stroke > 3 months Dementia Known intracranial pathology not covered in absolute contraindications Traumatic or prolonged (> 10 min) cardiopulmonary resuscitation (CPR) Major surgery (< 3 weeks) Recent (within 2 to 4 weeks) internal bleeding Noncompressible vascular punctures Pregnancy Active peptic ulcer Oral anticoagulant therapy

การให้ Adjunctive antithrombotic therapy ร่วมกับการให้ fibrinolytic agents³⁰⁻³¹

Antiplatelet

- Aspirin แบบ loading dose ในขนาด 162 – 325 มิลลิกรัม (ควรให้ loading dose เสมอ แม้ผู้ป่วยจะได้รับยา aspirin มาก่อนแล้ว) หลังจากนั้นตามด้วย maintenance dose ในขนาด 75 – 100 มิลลิกรัมต่อวัน

- ยาในกลุ่ม P2Y12 inhibitors แนะนำให้ใช้เฉพาะยา

clopidogrel เท่านั้น โดยให้แบบ loading dose ในขนาด 300 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่อายุไม่เกิน 75 ปี ส่วนผู้ที่มีอายุเกิน 75 ปีไม่ต้องให้ loading dose โดยให้ใช้ในขนาดเริ่มต้น 75 มิลลิกรัม หลังจากนั้นตามด้วย maintenance dose ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน

Anticoagulants

- ผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับ fibrinolytic therapy ควรได้รับ anticoagulant therapy ร่วมด้วย โดยยาที่แนะนำประกอบด้วย

o UFH: โดยให้แบบ weight-adjusted IV bolus ตามด้วย IV infusion และทำการติดตามค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) ให้อยู่ในช่วง 1.5 – 2.0 ของ control โดยพิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือจนกว่าจะเข้ารับการทำการ revascularization

o Enoxaparin: ถ้าอายุต่ำกว่า 75 ปี ให้ขนาด 30 มิลลิกรัม IV bolus หลังจากนั้น 15 นาที ให้ยาในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทาง SC ทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยา 2 ครั้ง แรกรวมกันต้องไม่เกิน 100 มิลลิกรัม) ถ้าอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ให้ยาในขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทาง SC ทุก 12 ชั่วโมง โดยไม่ต้องให้ bolus dose (ขนาดยา 2 ครั้งแรกรวมกันต้องไม่เกิน 75 มิลลิกรัม) หากมีการทำงานของไตลดลงโดยค่า creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวินาที พิจารณาลดขนาดยาลงเป็น 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทาง SC วันละครั้ง โดยไม่คำนึงถึงอายุ โดยพิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 8 วัน หรือจนกว่าจะเข้ารับการทำการ revascularization

o Fondaparinux: ให้ยาในขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทาง IV หลังจากนั้น 24 ชั่วโมง ให้ยาในขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทาง SC วันละครั้ง โดยพิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 8 วัน หรือจนกว่าจะเข้ารับการทำการ revascularization และห้ามใช้ยาถ้ามี การทำงานของไตลดลงโดยค่า creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวินาที

สรุป

การรักษาผู้ป่วย acute STEMI ด้วยการให้ fibrinolytic agents จัดเป็นวิธีการรักษาที่มีความสำคัญ โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถส่งต่อผู้ป่วยไปทำ PCI ได้ภายใน 2 ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและหัวใจ เนื่องจาก fibrinolytic agents อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงควรประเมินข้อห้ามและข้อควรระวังก่อนการให้ยาทุกครั้ง โดยผลข้างเคียงที่สำคัญของยาทุกตัวในกลุ่มนี้คือ การเกิดเลือดออก ซึ่งพบมากกว่าในยาในกลุ่ม non-fibrin specific นอกจากนี้ ยา streptokinase (SK) ยังสามารถกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ จึงควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยาซ้ำ และยังทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงเมื่อบริหารยาในอัตราที่เร็วเกินไป ประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตของยาในกลุ่ม fibrin specific ดีกว่ายาในกลุ่ม non-fibrin specific โดยยาแต่ละตัวในกลุ่ม fibrin specific มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยควรได้รับ adjuvant antithrombotic therapy ร่วมกับยาแอสไพริน ซึ่งประกอบไปด้วยยา aspirin, clopidogrel และ parenteral anticoagulants และหลังจากได้รับยา fibrinolytic agents แล้ว ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเพื่อมารับการทำการ CAG และให้การรักษาด้วยการทำการ PCI เมื่อมีข้อบ่งชี้เสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Circulation* 2002;106:202-7.
2. Payel Bhattacharjee and Debasish Bhattacharyya (2014). *An Insight into the Abnormal Fibrin Clots – Its Pathophysiological Roles, Fibrinolysis and Thrombolysis*, Dr. Krasimir Kolev (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/57335. Available from: <http://www.intechopen.com/books/fibrinolysis-and-thrombolysis/an-insight-into-the-abnormal-fibrin-clots-its-pathophysiological-roles>
3. Sikri N, Bardia A. A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2007;34:318-27.
4. Wander GS, Chhabra ST. Critical analysis of various drugs used for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Medicine update [Internet]*. 2013 [cited 2016 Jul 21];23:[8 pages]. Available from: http://www.apiindia.org/content_mu_2013.html
5. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto infarction (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
6. ISIS-2 (Secondary International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
7. Squire IB, Lawley W, Fletcher AL, Holme E, Hillis WS, Hewitt C, et al. Humoral and cellular immune response up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1245-52.
8. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

9. Holmes DR Jr, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:10S-17S.
10. The GUSTO angiographic investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
11. Anderson HV, Willerson JT. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:703-9.
12. Kalyan NK, Lee SG, Wilhelm J, Fu KP, Hum WT, Rappaport R, et al. Structure-function analysis with tissue-type plasminogen activator. Effect of deletion of NH₂-terminal domains on its biochemical and biological properties. *J Biol Chem* 1988;263:3971-8.
13. Califf RM, White HD, Van de Werf, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1996;94:1233-8.
14. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) I investigators. *Circulation* 1997;95:2508-16.
15. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-8.
16. Puvis JA, Booth NA, Wilson CM, Adgey AA, McCluskey DR. Anaphylactoid reaction after injection of alteplase. *Lancet* 1993;341:966-7.
17. Wu Z, Van de Werf F, Stassen T, Mattsson C, Pohl G, Collen D. Pharmacokinetics and coronary thrombolytic properties of two human tissue-type plasminogen activator variants lacking the finger-like, growth factor-like, and first kringle domains (amino acid 6-173) in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:197-203.
18. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID investigators. *Circulation* 1995;91:2725-32.
19. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II investigators. *Circulation* 1996;94:891-8.
20. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
21. Topol EJ, Ohman EM, Armstrong PW, Wilcox R, Skene AM, Aylward P, et al. Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction: results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. *Circulation* 2000;102:1761-5.
22. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1229-45.
23. Gibson CM, Marble SJ. Issues in the assessment of the safety and efficacy of tenecteplase (TNK-TPA). *Clin Cardiol* 2001;24:577-84.

24. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B investigators. *Circulation* 1998;98:2805-14.
 25. Van de Werf F, Cannon P, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Beroli S, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 investigators. *Am Heart J* 1999;137:786-91.
 26. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
 27. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1646-55.
 28. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
 29. Fox KAA, White HD, Gersh BJ, Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, acute anticoagulants, fibrinolytics, and chronic anticoagulants. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 332-97.
 30. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American collage of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2025;151:e771-862.
 31. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.
-