

กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase

Alteplase - Induced Orolingual Angioedema: A Case Report

ปรีฉัตร ตั้วมูล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

อีเมล: parichatjeed26@gmail.com

ทิภาดา สามสีทอง, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ผู้นิพนธ์หลัก; อีเมล: Tipada.s@ubu.ac.th

Parichat Tuamoon, B.Pharm.

Pharmacy Department,

Phaholpolpayuhasena Hospital

e-mail: parichatjeed26@gmail.com

Tipada Samseethong, PharmD., BCP.

Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Ubon Ratchathani University

Corresponding author; e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

Alteplase เป็นยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเป็นยาทางเลือกหลักสำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบแบบเฉียบพลัน โดยยามีประสิทธิภาพลดความพิการ อย่างไรก็ตามยังพบอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการที่พบบ่อยคือ เลือดออกในสมอง (ร้อยละ 6.4) และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย คือ การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (ร้อยละ 1.5) โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้พบน้อยแต่มีความสำคัญซึ่งส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตอย่างรวดเร็วได้

กรณีศึกษาผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงเมื่อ 1 ปีก่อนแต่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยา เมื่อ 3 สัปดาห์ก่อน ผู้ป่วยกลืนลำบากจึงเข้าโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งหลอดอาหาร ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับ enalapril แล้วมีอาการแขนขาซ้ายอ่อนแรง ปากเบี้ยว พูดไม่ชัด อย่างทันที แพทย์ตรวจร่างกายพบมีความผิดปกติทางด้านระบบประสาท และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบ hypodensity lesion at left lentiform nucleus แพทย์วินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจึงได้รับ alteplase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 48.6 มิลลิกรัม (0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แบ่งให้ 4.86 มิลลิกรัม

Abstract

Alteplase is a fibrinolytic drug. It is the primary alternative medicine for treating acute ischemic stroke and effective in reducing disabilities. However, typical adverse effects were found. Intracerebral hemorrhage (6.4%) is mostly found and orolingual angioedema (1.5%) occurs but less frequent. This adverse effect, although low incidence, is essential because it might lead to sudden death.

A 55-year-old male was diagnosed of hypertension last year but had not yet received antihypertensive drugs. Three weeks ago, he had dysphagia and was admitted. At the hospital, he was diagnosed of esophageal cancer. After receiving enalapril, his left limbs were suddenly weak with facial palsy and slurred speech. On physical examination, neurological deficit was found, and on computerized tomography, a hypodensity lesion on the left lentiform nucleus was observed. Physician diagnosed patient as an acute ischemic stroke. Alteplase, a fibrinolytic drug was given intravenously to patient in the

รับบทความ: 28 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 16 มีนาคม 2566

ตอบรับ: 7 เมษายน 2566

ใน 1 นาที ส่วนที่เหลือ 43.74 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำจนหมดใน 1 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยาครบผู้ป่วยเริ่มมีอาการตึง บวม บริเวณริมฝีปากล่าง โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้เข้าได้กับภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นที่สัมพันธ์กับการใช้ alteplase

จากกรณีศึกษาตรวจพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเวลาผ่านไปถึง 11 ชั่วโมง เนื่องจากสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19 ผู้ป่วยทุกคนจึงต้องใส่หน้ากากอนามัยเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส COVID-19 ทำให้ขาดการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในเวลาที่เหมาะสม ผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรงต่ำ จึงไม่ส่งผลให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิต จากกรณีศึกษานี้จึงควรมีการติดตามผู้ป่วยเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรับ alteplase จนครบ 2 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยา รวมถึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์นี้

total dose of 48.6 mg (0.9 mg/kg), divided into 4.86 mg in 1 minute and the remaining 43.74 mg intravenously infused within 1 hour. As soon as drug was completely infused, he began to experience stiffness and edema around the lower lip. Alteplase-related orolingual angioedema was suspected.

From this case study, the adverse effect was delayed until 11 hours later. Since every patient must wear a mask to prevent infection from COVID-19, the observation of adverse effect of orolingual angioedema is thus not detected and causes the delay. Fortunately, the patient's symptoms were not severe, and did not cause disability or death. It is therefore recommended to monitor patient who receives alteplase from the beginning and up to 2 hours after drug infusion for adverse effects that may occur and advise patient to self-observe these side effects.

คำสำคัญ: ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น; alteplase; หลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน; หลอดเลือดสมองผิดปกติ

Keyword: orolingual angioedema; alteplase; acute ischemic stroke; cerebrovascular disorder

การอ้างอิงบทความ:

ปริฉัตร ตัวมูล, ทิภาดา สามสีทอง. กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):66-77.

Citation:

Tuamool P, Samseethong T. Alteplase induced orolingual angioedema: a case report. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):66-77.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อเพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19

บทนำ

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบในระยะเฉียบพลัน ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้ยาละลายลิ่มเลือดตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันของประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2019 (American Heart Association/American Stroke Association 2019) ได้ให้คำแนะนำการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษา ได้แก่ alteplase (class I, LOE A) และ tenecteplase (class IIb, LOE B-R)¹ ซึ่งตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 (Clinical Practice Guideline for Ischemic Stroke) แนะนำการใช้ alteplase ในการรักษาเช่นเดียวกัน² เนื่องจากเป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนการช่วยลดความบกพร่องทางด้านระบบประสาท

Alteplase เป็นยาที่ออกฤทธิ์ละลายลิ่มเลือด โดยยาเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งมีหน้าที่สลาย plasmino-

gen (สารที่ไม่ออกฤทธิ์) ให้เปลี่ยนเป็น plasmin (สารที่กระตุ้นให้เกิดการสลายลิ่มเลือด) โดย plasminogen ในร่างกายจะมี 2 รูปแบบ คือ แบบที่ลอยอยู่ในกระแสเลือด (free-circulating plasminogen) และแบบที่จับกับ fibrin (fibrin-bound plasminogen) ซึ่งยาละลายลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ fibrin ได้แก่ alteplase และ tenecteplase ในขณะที่ streptokinase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดรุ่นแรกจะออกฤทธิ์กระตุ้น plasminogen แบบไม่จำเพาะ ทั้งในส่วนที่ลอยในกระแสเลือด และที่จับกับ fibrin ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ^{3,4} นอกจากนี้ในร่างกายจะมีกระบวนการสร้างลิ่มเลือด โดยยับยั้งการกระตุ้น plasminogen ด้วย plasminogen activator inhibitor-1 และ -2 (PAI-1 และ PAI-2) เมื่อมีการกระตุ้น PAI-1 จะมีผลทำให้เกิดลิ่มเลือดตามมา โดยความแตกต่างของยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน แสดงในตารางที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก alteplase ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemor-

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้รักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบ^{1,4}

ข้อมูล	Alteplase	Tenecteplase
ข้อบ่งใช้	- ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) - ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke)	- ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) - ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke)
ขนาดยาในข้อบ่งใช้โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน	0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม, ขนาดยาสูงสุด 90 มิลลิกรัม (10% bolus ให้ 1 นาที ตามด้วยให้ขนาดยาที่เหลือในเวลา 1 ชั่วโมง)	0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้แบบ bolus
ความชอบจับ (binding affinity)	Fibrin ++ PAI-I inhibition +++	Fibrin +++ PAI-I inhibition -
ค่าครึ่งชีวิต	4-8 นาที	11-20 นาที
Terminal half-life	1 ชั่วโมง	2 ชั่วโมง
กระบวนการเมแทบอลิซึม	ตับ	ตับ

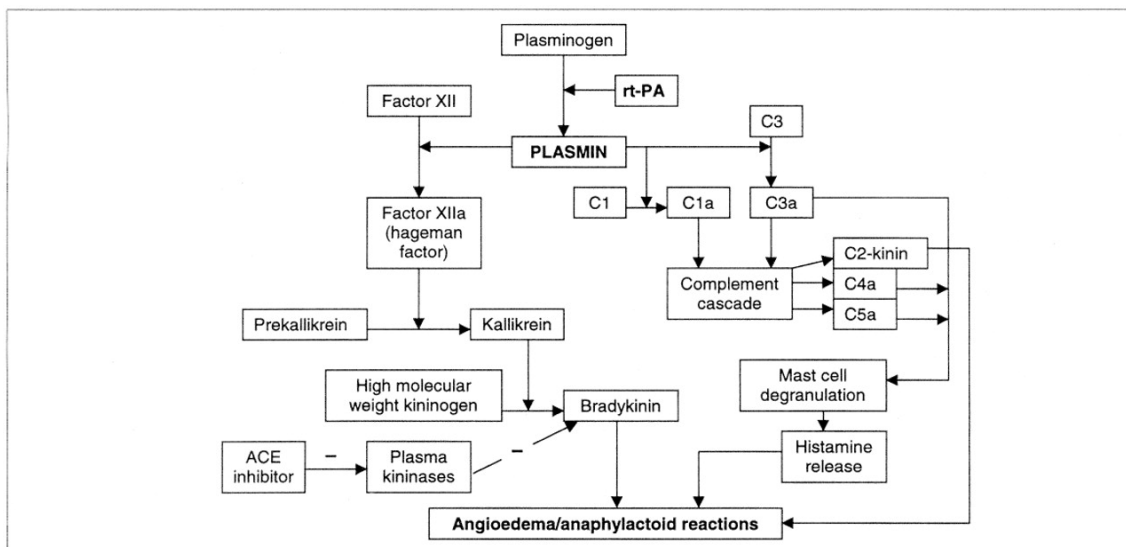
PAI-I = plasminogen activator inhibitor-I

rhage) ร้อยละ 5-7^{5,6} การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (orolingual angioedema) พบร้อยละ 0.2-5.1⁷ สำหรับ streptokinase และ tenecteplase มีรายงานกรณีศึกษาที่เกิดขึ้นกัน แต่ยังไม่พบการระบุอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้

กลไกการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase

การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน แต่คาดว่าสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยา เมื่อยาละลายลิ่มเลือดออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง plasminogen ให้เป็น plasmin จะเกิดการกระตุ้นผ่าน 2 กลไก ทั้งระบบ complement และ bradykinin⁸ ดังรูปที่ 1 ซึ่ง plasmin ที่เกิดขึ้นมีผลกระตุ้นระบบ complement ทั้ง C1a และ C3 ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นขยายสัญญาณของระบบ complement ให้เกิดการขยายสัญญาณส่งไป C4a และ C5a เกิดกระตุ้นการแตกของ mast cell และปลดปล่อยการหลั่ง histamine ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดขยายตัว สำหรับ bradykinin เป็นสารอีกเสบนชนิดหนึ่งที่ออกฤทธิ์จับกับ B2 (bradykinin)

receptor กระตุ้นทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว ได้เช่นกัน ซึ่ง bradykinin จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ plasma kinase ทั้ง histamine และ bradykinin จะไปกระตุ้น G-protein couple receptor ที่บริเวณเซลล์เยื่อบุผิว โดย bradykinin จะเพิ่มกระบวนการ phosphorylation ที่บริเวณชั้น endothelial cell ของหลอดเลือด ส่งผลเกิดภาวะ vasodilation เพิ่มการผ่านของหลอดเลือด (vascular permeability) ทำให้เกิดการไหลผ่านของพลาสมาที่บริเวณ interstitial compartment จากทั้งสองกลไกส่งผลให้เกิดการคั่งของน้ำและเกิดอาการบวมที่บริเวณเนื้อเยื่อ โดยอาการ angioedema ที่เกิดจาก bradykinin ส่วนมากจะพบการบวมของผิวหนัง deep dermis, subcutaneous หรือ submucosal ที่บริเวณริมฝีปาก (ร้อยละ 49), แก้ม (ร้อยละ 8), ลิ้น (ร้อยละ 64), คอหอย (ร้อยละ 6) และสามารถเกิดขึ้นได้กับส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจส่งผลทำให้เสียชีวิตได้ การเกิดภาวะ angioedema จากการแตกของ mast cell จะเกิดการหลั่ง histamine อาการที่เกิดขึ้นมักหายภายใน



ACE = angiotensin converting enzyme; C1 = complement 1; C1a = complement 1a; C2 = complement 2; C3 = complement 3; C3a = complement 3a; C4a = complement 4a; C5a = complement 5a; rt-PA = alteplase

รูปที่ 1 กลไกการเกิด orolingual angioedema จากยาละลายลิ่มเลือด (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

48 ชั่วโมง และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ได้แก่ antihistamine, corticosteroids และ epinephrine แต่ถ้าเกิดภาวะ angioedema จาก bradykinin มักมีอาการมากกว่า 72 ชั่วโมงขึ้นไป และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน¹⁰

ปัจจัยเสี่ยงในเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นลมพิษ หรือแพ้ยา หรือแพ้อาหาร จากการศึกษาของ Wang และคณะ¹¹ พบผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase และเกิดภาวะ orolingual angioedema จำนวน 14 คน จะมีประวัติการแพ้ต่าง ๆ ร้อยละ 85.71 (12/14) แบ่งเป็นมีประวัติเป็นลมพิษร้อยละ 35.7 (5/14) มีประวัติแพ้ยาร้อยละ 28.6 (4/14) มีประวัติแพ้อาหารร้อยละ 21.4 (3/14) และมีผู้ป่วยจำนวน 2 คน ที่เกิดผื่นแบบ urticaria ร่วมด้วย ซึ่งการเกิดผื่นชนิดนี้จะสัมพันธ์กับการแพ้ที่กระตุ้นผ่าน IgE จากรายงานกรณีศึกษาพบมี 1 ราย ที่ยา alteplase มีผลกระตุ้น IgE ส่งผลให้เกิดภาวะ angioedema ได้¹²

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ก่อนได้รับ alteplase จากการศึกษาของ Wang และคณะ¹¹ ในการหาความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดภาวะ orolingual angioedema พบมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ orolingual angioedema จำนวน 14 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs (enalapril, captopril, fosinopril) จำนวน 6 คน มีการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ได้แก่ irbesartan และ valsartan จำนวน 3 คน ได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ได้แก่ amlodipine และ nifedipine จำนวน 2 คน และได้รับยาขับปัสสาวะ (indapamide และ hydrochlorothiazide) จำนวน 2 คน ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ orolingual angioedema มากกว่ากลุ่มที่เป็น non-ACEIs ถึง 4.32 เท่า เนื่องจากเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) ออกฤทธิ์ทำลาย bradykinin ดังนั้นยา

ACEIs ที่ยับยั้งเอนไซม์ ACE จึงมีผลเพิ่มระดับ bradykinin ในร่างกาย เมื่อผู้ป่วยได้รับ alteplase ก็สามารถเพิ่มระดับ bradykinin ได้เช่นกัน¹³ จากการศึกษาของ Hill MD และคณะ¹⁴ พบการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs เพิ่มความเสี่ยงการเกิด orolingual angioedema เป็น 13.6 เท่า⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (RR 13.6; 95% CI 3.0-62.7) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ARBs, β -blockers, CCBs, diuretic ไม่พบความเสี่ยงในการเกิด orolingual angioedema จากการใช้ยาเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่รับประทานยา ARBs สามารถเพิ่มระดับ bradykinin ได้เช่นกัน¹⁵ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ ARBs ควรมีการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ รวมถึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase

3. การใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ พบการเกิด orolingual angioedema มากกว่าผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด จากการศึกษาของ Hill MD และคณะ¹⁴ พบตำแหน่งรอยโรคสมองที่บริเวณ insula cortex และบริเวณด้านหน้าของสมอง มีความเสี่ยงการเกิด orolingual angioedema เป็น 9.1 เท่า (RR 9.1; 95% CI 1.4-30.0) ซึ่งอาจเกิดจากสมองส่วน insular cortex เป็นบริเวณที่ทำหน้าที่ของระบบอัตโนมัติในร่างกาย จากการศึกษาในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอุดตันหลอดเลือด middle cerebral artery ทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด เมื่อนำเนื้อสมองที่ขาดเลือดมาตรวจสอบพบระดับ bradykinin สูงขึ้นเป็น 3 เท่า และเมื่อทำให้การไหลเวียนของเลือดกลับมาเป็นปกติ พบที่ 12 ชั่วโมง ระดับ bradykinin ลดลงมาเป็นค่าพื้นฐาน เช่นเดียวกับ kinin B2 receptor จะพบปริมาณสูงขึ้นเมื่อเกิดเนื้อสมองขาดเลือดเช่นกัน¹⁶

อาการแสดงทางคลินิก

อาการบวมของริมฝีปากและลิ้น มักเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน โดยพบการเกิดที่ลิ้นอย่างเดียว ริมฝีปากอย่างเดียว หรือทั้งสองร่วมกันได้ อาการที่เกิดขึ้นอาจเกิดขึ้นเพียงข้างเดียว (hemi orolingual angioedema) หรือ

ทั้งสองข้างของริมฝีปากและลิ้นก็ได้ แต่ส่วนมากมักพบอาการเกิดขึ้นข้างเดียว และมักพบเป็นด้านตรงข้ามกับบริเวณของสมองที่ขาดเลือด⁷ ส่วนใหญ่จะพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในช่วงระยะเวลา 15 นาทีภายหลังจากเริ่มยาละลายลิ่มเลือด โดยระยะเวลาเฉลี่ย 70 นาที และส่วนใหญ่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายใน 120 นาที¹⁷ โดยอาการ orolingual angioedema ถ้ามีอาการรุนแรงต่ำ มักจะสามารถหายเองได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง แต่สามารถเกิดขึ้นอย่างรุนแรงในผู้ป่วยบางราย ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดลมอุดกั้น หรือมีอาการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณทางเดินหายใจ ทำให้ระบบหายใจล้มเหลวได้

แนวทางการรักษาภาวะ orolingual angioedema

แนวทางการรักษา AHA/ASA ค.ศ. 2019¹ ได้นำมาจัดการภาวะ orolingual angioedema

จาก alteplase โดยให้การดูแลระบบทางเดินหายใจ (maintain airway) ถ้าผู้ป่วยยังอยู่ระหว่างการให้ยา alteplase และ ACEIs ให้หยุดการให้ยา ต่อจากนั้นเริ่มให้การรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroid, antihistamine, H2 blocker ขั้นตอนการรักษาแสดงดังตารางที่ 2 สำหรับยาอื่น ๆ ที่มีการใช้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ได้แก่ fresh frozen plasma¹⁸, ecallantide (recombinant plasma kallikrein inhibitor)¹⁹, C1 esterase inhibitors²⁰ และ icatibant (bradykinin 2 receptor antagonist)²¹ โดยยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้รักษาภาวะ angioedema ที่เกิดจากการได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEIs และอาจจะเป็นประโยชน์ในการรักษา angioedema ที่เกิดหลังจากได้รับ alteplase ที่เกี่ยวข้องกับ bradykinin mediated ได้เช่นเดียวกัน²²

ตารางที่ 2 การจัดการภาวะ orolingual angioedema ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา IV alteplase (COR IIb, LOE C-EO)¹

การดูแลระบบทางเดินหายใจ
• ในกรณีที่มีการบวมลิ้นและริมฝีปากด้านหน้า อาจจะไม่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ • ในกรณีที่มีการบวมกล่องเสียง เพดานปาก บริเวณพื้นช่องปาก คอหอยส่วนปาก (oropharynx) โดยมีอาการอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาที ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะใส่ท่อช่วยหายใจ • ในกรณีที่ใส่ท่อช่วยหายใจทางปากไม่ได้ อาจพิจารณาการใส่ผ่านทางจมูก แต่อาจส่งผลทำให้เกิดเลือดกำเดาไหลง่าย หรือพิจารณาการผ่าเปิดหลอดลมคอ (cricothyroidotomy) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้
หยุดการให้ยา alteplase และ ACEIs
ให้ IV methylprednisolone 125 มิลลิกรัม
ให้ IV diphenhydramine 50 มิลลิกรัม
ให้ IV ranitidine 50 มิลลิกรัม หรือ famotidine 20 มิลลิกรัม
ถ้ายังมีอาการบวมลิ้น ริมฝีปากบวมอย่างต่อเนื่อง พิจารณาให้ epinephrine (0.1%) 0.3 มิลลิลิตร SC หรือ 0.5 มิลลิลิตร nebulizer
สำหรับ icatibant 3 มิลลิลิตร (30 มิลลิกรัม) SC โดยฉีดที่บริเวณหน้าท้อง โดยฉีด 30 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (โดยฉีดไม่เกิน 3 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง) ในกรณีที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม และมีการเกิด angioedema จากยา ACEIs พิจารณาให้ plasma-derived C1 esterase inhibitor (20 IU/kg)

SC = subcutaneous

C1 = complement 1

COR = class of recommendations

LOE C-EO = level of evidence C expert opinion

ข้อมูลการใช้ยา alteplase ข้ำในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ orolingual angioedema

สำหรับการศึกษาการใช้ alteplase ข้ำ ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะ orolingual angioedema จาก alteplase มีค่อนข้างน้อย ในปัจจุบันการศึกษา Felipe De Rios Rosa²³ เป็นกรณีศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีประวัติการเกิดภาวะ alteplase induced angioedema โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย alteplase ในครั้งแรก เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงซีกซ้าย ร่วมกับมีผลตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) พบการขาดเลือดที่ตำแหน่ง insular cortex ผู้ป่วยจึงได้รับ alteplase ตามเกณฑ์การประเมินการได้รับ alteplase ภายหลังจากได้รับยานาน 69 นาที ผู้ป่วยเกิดภาวะ angioedema จึงได้รับการรักษาโดยยารูปแบบฉีด methylprednisolone, diphenhydramine, famotidine ต่อจากนั้นที่ระยะเวลาห่างประมาณ 3 ปี ผู้ป่วยรายนี้กลับเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำในครั้งที่สอง ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงข้างซ้าย พูดไม่ชัด และพบสมองขาดเลือดที่ตำแหน่ง right pre-central gyri, post-central gyri และ right cerebellum จึงได้รับ alteplase อีกครั้ง โดยผู้ป่วยไม่ได้รับยาในการป้องกันการเกิดภาวะ angioedema ซึ่งเมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยภายหลังจากได้รับยาไม่พบการเกิดภาวะ angioedema

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชนเพื่อติดตามการรักษาภายหลังจากได้รับ alteplase (rt-PA)

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

1 ปีก่อน ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง ยังไม่ได้เริ่มรักษาด้วยยา

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

3 สัปดาห์ก่อน ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer) เดิมช่วยเหลือตัวเองได้ ผู้ป่วยยังคงพูดชัด แต่มีปัญหากลืนลำบาก ยังคงรับประ-

ทานของเหลวทางปากได้ ผู้ป่วยนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลชุมชนเพื่อทำการประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดมะเร็งโดยการทำ CT chest with upper abdomen จนถึงปัจจุบัน

ระหว่างนอนโรงพยาบาลชุมชน วันที่ 24 พฤษภาคม 2565 ผู้ป่วยมีค่าระดับความดันโลหิตสูง จึงได้รับ enalapril 5 มิลลิกรัม จำนวน 1 เม็ด รับประทานเวลา 16.08 น. ต่อมาเวลา 18.00 น. ขณะเดินเข้าห้องน้ำผู้ป่วยมีอาการแขนขาซ้ายอ่อนแรง เมื่อผ่านไป 15 นาที ผู้ป่วยกลับเป็นปกติ และเมื่อเวลา 21.20 น. ขณะนอนบนเตียง ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ แขนขาซ้ายอ่อนแรง มุมปากซ้ายตก พูดไม่ชัด แพทย์ได้ทำการวินิจฉัยเป็น acute ischemic stroke ได้รับยา IV alteplase (rt-PA) เวลา 22.00 น. และส่งตัวมาโรงพยาบาลทั่วไปเพื่อติดตามการรักษาภายหลังจากได้รับ alteplase

ที่โรงพยาบาลทั่วไป ผู้ป่วยได้รับเข้าในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) และได้รับการประเมินจากเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีบทบาทการทำงานบริหารทางเภสัชกรรม โดยส่วนหนึ่งของกระบวนการทำงานจะเป็นการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยา IV rt-PA ภายใน 24 ชั่วโมงแรก เช่น การติดตามภาวะเลือดออกที่รุนแรง โดยเฉพาะการเกิดเลือดออกในสมอง โดยติดตามการประเมินสัญญาณชีพ อาการทางด้านระบบประสาท การติดตามภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง เช่น เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น และติดตามอาการแสดงของภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (signs of orolingual angioedema)

วันที่ 25 พฤษภาคม 2565 เวลา 09.40 น. (ภายหลังจากได้รับ alteplase 11 ชั่วโมง) เภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เปิดหน้ากากอนามัยของผู้ป่วยรายนี้ และพบว่าผู้ป่วยมีอาการริมฝีปากล่างบวม ปากเปี้ยว พูดไม่ชัด ไม่มีเหนียวหอบ ไม่มีภาวะเลือดออกซึ่งเภสัชกรได้ซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการติ่งบริเวณริมฝีปากล่างภายหลังจากแพทย์ให้ยา alteplase หมด เภสัชกรได้ทำการแจ้งแพทย์ผู้รักษา พบว่าอาการเข้าได้กับภาวะ orolingual angioedema

ประวัติทางสังคม: สูบบุหรี่ 2.25 pack-years ดื่มสุราบางครั้ง

ประวัติการแพ้ยา: ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร
ตรวจร่างกาย

Vital signs: BP 178/103 mmHg, PR 76 bpm, BT 36.5 °C, RR 20/min

General appearance: good consciousness, left facial palsy, mild dysarthria

Neurological sign: E₄V₅M₆, motor power upper Lt g II / lower g III, Rt g V, decrease sensa-

tion left, NIHSS=7,

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์: hypodensity lesion at left lentiform nucleus

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Electrolyte: Na 133 mmol/L, K 4.9 mmol/L, Cl 104 mmol/L, HCO₃ 22 mmol/L

Prothrombin time: PT 9.9 sec, INR 0.90

Lipid profile: cholesterol 197 mg/dL, triglyceride 171 mg/dL, HDL 44 mg/dL, LDL 132 mg/dL

FBS: 98 mg/dL

รายการยาที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล :

รายการยา	วิธีการบริหารยา	Day0	Day1	Day2
Enalapril 5 mg	1x2 pc	/ (16.08 น. ก่อนได้รับยา alteplase)	-	-
Alteplase	4.86 mg IV bolus in 1 min then 43.74 mg IV drip in 1 hr.	/ (22.00 น.)	-	-
Chlorpheniramine (CPM 10 mg)	IV q 8 hr. (24 hr)	-	/	-
Chlorpheniramine (CPM 4 mg)	1x3 pc	-	-	/
Atorvastatin 40 mg	1xhs	-	/	/
Aspirin 325 mg	1x1 pc	-	/	/
Omeprazole 20 mg	1x1 ac	-	/	/
Vitamin B complex	1x3 pc	-	/	/
Folic 5 mg	1x1 pc	-	/	/

การวินิจฉัย

แพทย์ทางระบบประสาทวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) และเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (orolingual angioedema) จาก alteplase เนื่องจากมีอาการแสดงทางคลินิกที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการได้รับ alteplase ตามที่ผู้ป่วยแจ้งว่าเกิดภายหลังการได้รับ alteplase และให้

เภสัชกรประเมินหาสาเหตุอีกครั้ง

อภิปราย

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง และเพิ่งได้รับการรักษาเป็นครั้งแรกด้วย enalapril 5 mg ผู้ป่วยรับประทานยาไป 1 เม็ด เมื่อผ่านไป 5 ชั่วโมง (รับประทาน

enalapril เวลา 16.08 น. เกิดอาการ 21.20 น.) มีอาการปวดศีรษะ แขนขาซ้ายอ่อนแรง มุมปากซ้ายตก พูดไม่ชัด แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rt-PA: alteplase) เนื่องจากมีอาการเข้าได้กับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง และผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้ยาละลายลิ่มเลือด ผู้ป่วยน้ำหนัก 54 กิโลกรัม ได้รับ alteplase ขนาด 48.6 มิลลิกรัม (0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แบ่งให้ 4.86 มิลลิกรัม ใน 1 นาที และได้รับส่วนที่เหลือ 43.74 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำจนหมดใน 1 ชั่วโมง ถือว่ามีความเหมาะสม ต่อจากนั้นโรงพยาบาลชุมชนจึงส่งตัวผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลทั่วไปเพื่อติดตามการรักษาภายหลังได้รับ alteplase (rt-PA) ในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

เภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

ติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยา IV rt-PA พบผู้ป่วยมีอาการริมฝีปากล่างบวม ปากเบี้ยว พูดไม่ชัด ไม่มีเหนียวหอบ ไม่มีภาวะเลือดออก แพทย์วินิจฉัยภาวะ orolingual angioedema ที่เกิดจากยา alteplase และให้เภสัชกรประเมินหาสาเหตุอีกครั้ง เภสัชกรได้ประเมิน Naranjo's algorithm ของยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า alteplase และ enalapril สามารถทำให้เกิดภาวะ orolingual angioedema โดยอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) ทั้งคู่ ดังรูปที่ 2 จากกรณีศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดได้ทั้งจาก alteplase หรือ enalapril หรืออาจเกิดจากการใช้ยาร่วมกันทั้งสองชนิดก็ได้ เมื่อพิจารณาตามระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยแจ้งว่าเกิดภายหลังได้รับ alteplase ครบจึงสามารถเข้าได้กับระยะเวลาการเกิดจาก alteplase ที่มักพบเกิดภายใน 15-120 นาที ภายหลังได้รับยา

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	Alteplase	Enalapril
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	0	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1	-1
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
รวมคะแนน				4	4

การประเมินความเป็นไปได้สรุปได้ดังนี้

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 Definite ใ้แน่

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible

อาจจะใช่

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable ใ้

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful

น่าสงสัย

รูปที่ 2 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

ในขณะที่การเกิดจาก enalapril พบรายงาน ACEIs induced angioedema (ร้อยละ 0.1-0.7) บริเวณที่พบบ่อยจะเป็นลิ้นและริมฝีปากซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวภายหลังจากรับ-ประทาน ยามีรายงานค่อนข้างกว้างตั้งแต่ 30 นาที จนถึง 2 ปี²⁴ ส่วนใหญ่อ้อยละ 20 พบการเกิด ACEIs induced angioedema เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 6 สัปดาห์ โดยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ภายใน 1 สัปดาห์แรกจะพบได้ 1 คน ในผู้ที่ใช้จำนวน 1,000 คน²⁵ ดังนั้นจากกรณีศึกษานี้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก alteplase มากที่สุด เนื่องจากระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับรูปแบบการเกิดจาก alteplase แต่เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม ACEIs ด้วย จึงควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดเช่นกัน โดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับยากลับบ้านเป็น amlodipine ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และเภสัชกรได้ลงบันทึกการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา alteplase และ enalapril ในฐานข้อมูลประวัติของผู้ป่วย

การรักษาที่ได้รับเนื่องจากอาการของผู้ป่วยรายนี้มีระดับความรุนแรงต่ำ โดยมีอาการริมฝีปากบวม ตึง ผิดจากปกติ แต่ระบบการหายใจเป็นปกติ จึงได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยยา antihistamine เพียงชนิดเดียว คือ chlorpheniramine (CPM) 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ตามด้วย CPM 4 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร (2 วัน) หลังจากได้ CPM ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครบ 24 ชั่วโมง อาการบวมบริเวณริมฝีปากข้างดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ

มีประเด็นที่พึงตระหนักจากกรณีศึกษานี้ คือ การพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวภายหลังจากการได้

รับ alteplase เป็นระยะเวลาเกือบ 12 ชั่วโมง ซึ่งมีความล่าช้าของเวลาที่พบ แต่วิเคราะห์ได้ว่าเนื่องจากในสถานการณ์การระบาด COVID-19 ผู้ป่วยทุกคนจะต้องใส่หน้ากากอนามัยตลอดเวลาที่อยู่ที่โรงพยาบาล ทำให้การพบอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างล่าช้า แต่ยังเป็นความโชคดีที่ผู้ป่วยมีอาการที่รุนแรงต่ำ ดังนั้น จากสถานการณ์ปัจจุบันที่ยังคงมีการระบาดของ COVID-19 จึงแนะนำให้มีการติดตามภาวะดังกล่าวร่วมอยู่ในการติดตามตามมาตรฐานของการประเมินอาการทางคลินิก สัญญาณชีพและประเมินอาการทางระบบประสาทตามคำแนะนำ ได้แก่ การติดตามทุก 15 นาที เป็นระยะเวลานาน 2 ชั่วโมงแรกภายหลังจากที่ได้รับยา และให้คำแนะนำผู้ป่วยให้สังเกตตัวเองเพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

Orolingual angioedema เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยจาก alteplase โดยอาการที่พบสามารถเกิดได้ตั้งแต่ระดับความรุนแรงต่ำจนถึงเสียชีวิตได้ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้มักเกิดระหว่างการได้รับยาจนกระทั่งภายหลังการได้รับยาไปแล้ว 120 นาที ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ antihistamine, corticosteroid และ adrenaline จากรายงานกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ ควรเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์นี้โดยสังเกตช่องปากและลิ้นทุก 15 นาทีเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่ม ACEIs รวมทั้งแจ้งให้ผู้ป่วยและญาติทราบเกี่ยวกับอาการของภาวะ orolingual angioedema เพื่อร่วมสังเกตอาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
2. Neurological Institute of Thailand. Clinical practice guidelines for ischemic stroke. 1st ed. Bangkok: Tana-press Publishers; 2019.
3. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest*. 1992; 101(4 Suppl):91S-7S.
4. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke*. 2013;15(2):90-8.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
7. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenco A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):31-40.
8. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162(9):1281.
9. Shirazy M, Chaari A, Hakim K, Bousselmi K, Kauts V. A case of oropharyngeal angioedema following intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and mechanical thrombectomy. *Drug Saf Case Rep*. 2019;6(1):10.
10. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy* Asthma Immunol. 2012;109(6):395-402.
11. Wang YX, Li YQ, Chen Y, Zhang CH, Dong Z, Wang Z, et al. Analysis of related factors of orolingual angioedema after rt-PA intravenous thrombolytic therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(5):1478-84.
12. Reed BR, Chen AB, Tanswell P, Prince WS, Wert RM, Jr., Glaesle-Schwarz L, et al. Low incidence of antibodies to recombinant human tissue-type plasminogen activator in treated patients. *Thromb Haemost*. 1990;64(2):276-80.
13. Tom B, Dendorfer A, de Vries R, Saxena PR, Jan Danser AH. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. *Br J Pharmacol*. 2002;137(2):276-84.
14. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60(9):1525-7.
15. Siragy HM, de Gasparo M, El-Kersh M, Carey RM. Angiotensin-converting enzyme inhibition potentiates angiotensin II type 1 receptor effects on renal bradykinin and cGMP. *Hypertension*. 2001;38(2):183-6.
16. Groger M, Lebesgue D, Pruneau D, Relton J, Kim SW, Nussberger J, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(8):978-89.
17. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Gautier S, Girardie P, et al. Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. *Stroke*. 2016;47(7):1825-30.
18. Narjes M, Sana K, Neveen F, Bashir I, Hani K, Hassen M, et al. Bradykinin-mediated angioedema related to alteplase successfully treated by frozen fresh plasma (FFP) in Saudi Arabia: a first case report and literature review. *J Neurol Neurosci*. 2021;12:1-3.
19. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, Klausner HA, Clark CL, Frank A, et al. Ecallantide for the acute treatment

- of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2015;65(2):204-13.
20. Pahs L, Droegge C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med.* 2016;68(3):345-8.
21. Cheong E, Dodd L, Smith W, Kleinig T. Icatibant as a potential treatment of life-threatening alteplase-induced angioedema. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(2):e36-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2017.09.039.
22. Riha HM, Summers BB, Rivera JV, Van Berkel MA. Novel therapies for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a systematic review of current evidence. *J Emerg Med.* 2017;53(5):662-79.
23. De Los Rios La Rosa F, Starosciak AK, Wolf B. Thrombolysis of a stroke patient with history of rtPA-associated angioedema. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):541-3.
24. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(3):195-8.
25. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377-82.