เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาสลายลิ่มเลือด สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

Advanced Pharmacotherapy of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients

ณิชาภัทร สุทธิวารี, ภ.บ.[1]
e-mail: nichapat.su.9@gmail.com
โชติกา ศุภโกศล, ภ.บ.[2]
e-mail: chogusso@gmail.com
เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ภ.บ.[3]
e-mail: c.kessarin@hotmail.com
ณหทัย อุณาภาค, ภ.บ., ภ.ม.[4]
e-mail: pattara_1441@hotmail.com
พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด)[5]
e-mail: Peerawat.j@ubu.ac.th
พนัชกร เตชอังกูร, ภ.บ.[5]
e-mail: phanutgorn.t@ubu.ac.th
ทิภาดา สามสีทอง, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด)[5]
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th

Nichapat Suttiwaree, Pharm.D.[1]
e-mail: nichapat.su.9@gmail.com
Chotika Suphakoson, Pharm.D.[2]
e-mail: chogusso@gmail.com
Kessarin Champathip, Pharm.D.[3]
e-mail: c.kessarin@hotmail.com
Nahathai Unabhak, B.S. (Pharm.), M.Pharm.[4]
e-mail: pattara_1441@hotmail.com
Peerawat Jinatongthai, B.S. (Pharm.), BCP[5]
e-mail: Peerawat.j@ubu.ac.th
Phanutgorn Techa-angkoon, Pharm.D.[5]
e-mail: phanutgorn.t@ubu.ac.th
Tipada Samseethong, Pharm.D., BCP[5]
Corresponding author e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th

[1] กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ
[1] Pharmacy Department, Sisaket Hospital
[2] กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ
[2] Pharmacy Department, Warinchamrab Hospital
[3] กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลเกษตรวิสัย
[3] Pharmacy and Consumer Protection Department, Kaset Wisai Hospital
[4] กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
[4] Pharmacy Department, Sunprasitthiprasong Hospital
[5] กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
[5] Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchatani University

รับบทความ: *8 สิงหาคม 2567* ***แก้ไข:*** *8 กุมภาพันธ์ 2568* ***ตอบรับ:*** *24 กุมภาพันธ์ 2568*

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันจะเป็นการรักษาด้วย alteplase ซึ่งเป้าหมายการรักษาเพื่อลดความพิการ แต่พบข้อจำกัดของ alteplase คือมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองค่อนข้างสูงและยาออกฤทธิ์สั้น รวมถึงอัตราการได้รับ alteplase ของผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ใน

Abstract

The standard thrombolytic therapy for acute ischemic stroke within 4.5 hours is alteplase which is aimed at improving disability. However, a significant limitation of alteplase is its relatively high risk of intracerebral hemorrhage and its short duration of action; only

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

ปัจจุบันมีเพียงร้อยละ 9.26 เท่านั้น จึงมีการพัฒนายาสลายลิ่มเลือด tenecteplase ขึ้นเพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าว จากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และด้านเภสัชพลศาสตร์พบว่า tenecteplase มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินมากกว่า alteplase ทำให้สามารถบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้นได้ ตามแนวทางการรักษา American Heart Association/American Stroke Association ค.ศ. 2019 ได้แนะนำการใช้ alteplase และ tenecteplase ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนตามหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่า tenecteplase มีประสิทธิภาพสามารถลดความพิการและเกิดอาการข้างเคียงได้เช่นเดียวกับ alteplase แต่มีประสิทธิภาพดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีการอุดตันหลอดเลือดขนาดใหญ่ ที่ต้องได้ทำหัตถการนำลิ่มเลือดออกผ่านทางสายสวน รวมถึงมีข้อมูลการศึกษาเพื่อนำไปใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอื่น ๆ ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายใน 4.5 ชั่วโมงที่ไม่เข้าเกณฑ์การทำ mechanical thrombectomy และกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีระยะเวลามากกว่า 4.5 ถึง 24 ชั่วโมง ปัจจุบันจึงมีการศึกษาของ tenecteplase ในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้มากขึ้นทั้งทางด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย รวมถึงความคุ้มค่าด้านต้นทุนประสิทธิผล

9.26% of patients received alteplase within 4.5 hours. Tenecteplase has been developed as an alternative thrombolytic drug. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies have shown that tenecteplase has a longer half-life and greater specificity for fibrin. An advantage of tenecteplase is its ability to be administered via intravenous bolus. According to the 2019 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke by the American Heart Association/American Stroke Association, thrombolysis is recommended for both alteplase and tenecteplase. Additionally, evidence from previous studies indicates that tenecteplase has an efficacy and safety profile similar to alteplase. However, tenecteplase appears to be more effective than alteplase in patients with ischemic stroke caused by large vessel occlusions who are undergoing mechanical thrombectomy. In addition, there is still study for evidence supporting the use of tenecteplase in other populations, such as those with ischemic stroke within 4.5 hours who are not eligible for thrombectomy and those with ischemic stroke occurring between 4.5 to 24 hours. Currently, ongoing studies aim to provide more evidence regarding the benefits, safety and cost-effectiveness of tenecteplase for a broader patient population and its cost-effectiveness.

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมอง; หลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน; ยาสลายลิ่มเลือด; tenecteplase

Keyword: cerebrovascular disease; acute ischemic stroke; thrombolysis; tenecteplase

การอ้างอิงบทความ:
ณิชาภัทร สุทธิวารี, โชติกา ศุภโกศล, เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ณหทัย อุณาภาค, พีรวัฒน์ จินาทองไทย, พนัชกร เตชอังกูร, และคณะ. เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาสลายลิ่มเลือดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):55-69.

Citation:
Suttiwaree N, Suphakoson C, Champathip K, Unabhak N, Jinatongthai P, Techa-angkoon P, et al. Advanced pharmacotherapy of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke patients. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):55-69.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ tenecteplase ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ด้านเภสัชพลศาสตร์ และด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถอธิบายความก้าวหน้าในการใช้ tenecteplase เป็นยาสลายลิ่มเลือดทางเลือกสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในอนาคตได้

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับสองของโลก โดยโรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากภาวะเลือดออก (hemorrhagic stroke) ในปี ค.ศ. 2019 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นร้อยละ 60 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด[1] สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke; AIS) ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา พบการรักษาที่สำคัญและมีประสิทธิภาพช่วยลดความพิการของโรคนี้คือการให้ยาสลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) เพื่อเป็นการสลายลิ่มเลือดที่อุดตัน เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion of cerebral blood flow) ให้เร็วที่สุด[2] ในปัจจุบันแนวทางการรักษา AIS ของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองประเทศสหรัฐอเมริกา (American Heart Association/American Stroke Association; AHA/ASA) ปี ค.ศ. 2019[3] ได้แนะนำการรักษา AIS ด้วย alteplase ซึ่งเป็น recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ใช้เป็นยาสลายลิ่มเลือดหลักในการรักษา

ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของ rt-PA เริ่มจากการศึกษาของสถาบันโรคทางระบบประสาทและโรคหลอดเลือดสมองแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS)[4] ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ภายใน 3 ชั่วโมง หลังจากเกิดภาวะ AIS ช่วยลดความพิการได้ร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย rt-PA ไม่มีผลในด้านลดอัตราการเสียชีวิต อาการข้างเคียงหลักที่พบหลังได้รับ rt-PA คือการเกิดเลือดออกในสมองชนิดมีอาการใน 36 ชั่วโมง (symptomatic intracranial hemorrhage; sICH) ร้อยละ 6.4 เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกร้อยละ 0.6 และในปี ค.ศ. 2008 มีการศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III[5] ที่ทำการศึกษาการขยายเวลาการรักษาด้วย rt-PA หลังจากเกิดภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง ผลที่ได้พบว่าการใช้ rt-PA ในระยะเวลาดังกล่าวสามารถลดความพิการได้ 1.34 เท่าเมื่อเปรียบกับยาหลอก (rt-PA ร้อยละ 52.4 เปรียบเทียบกับยาหลอก ร้อยละ 45; 95%CI: 1.02 - 1.76, *p*-value=0.04) และพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage; ICH) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 1.73 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ (rt-PA ร้อยละ 27 เปรียบเทียบกับยาหลอก ร้อยละ 17.6; *p*-value=0.001) การศึกษาทั้งสองนี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ rt-PA ในการลดความพิการและผลข้างเคียงจากภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมองที่ยังคงเป็นข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือด

ในปี ค.ศ. 2005 ได้มีการพัฒนา tenecteplase (บางครั้งใช้คำย่อว่า TNK) ซึ่งเป็นยากลุ่ม tissue-type plasminogen activator (t-PA) ใช้เป็นยาสลายลิ่มเลือด โดยมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่า rt-PA ได้แก่ ค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริน (fibrin) มากกว่า โดยสามารถบริหารยานี้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้น (intravenous bolus) ได้ ซึ่งต่างจาก rt-PA ที่ต้องบริหารโดยการให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง[6-8] แนวทางการรักษาของ AHA/ASA ในปี ค.ศ. 2013 ได้แนะนำ TNK เป็นยาสลายลิ่มเลือดทางเลือกในการใช้รักษา AIS และแนวทางการรักษาของ AHA/ASA ในปี ค.ศ. 2019[3] ได้เพิ่มคำแนะนำว่าสามารถ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

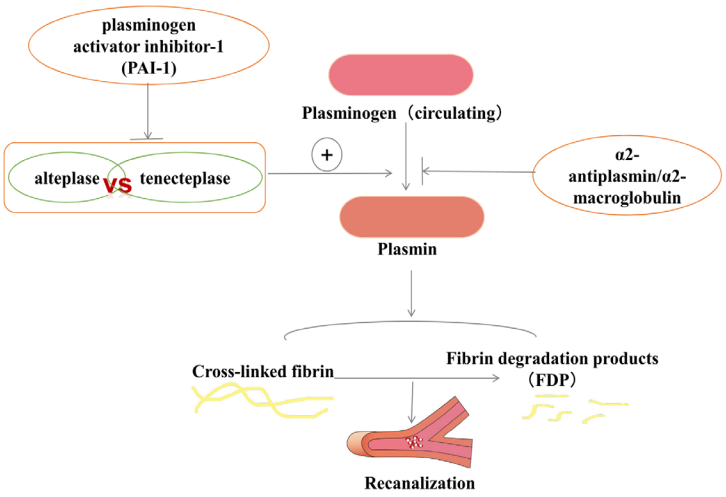
เลือกใช้ TNK ขนาด 0.25 mg/kg แทน rt-PA ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง และต้องเข้ารับการรักษาต่อด้วยการทำหัตถการนำลิ่มเลือดออกผ่านทางสายสวน (mechanical thrombectomy; MT)

นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ TNK สำหรับการรักษา AIS ในกลุ่มประชากรที่หลาก–หลายมากขึ้น เช่น กลุ่มผู้ป่วย AIS ที่ไม่สามารถทำ MT กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง รวมถึงข้อมูลประสิทธิภาพของการนำยาไปใช้ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มเติม จึงเป็นที่มาของการทบทวนวรรณกรรมทางวิชา–การเกี่ยวกับ TNK ที่จะกล่าวต่อไปในบทความนี้

เภสัชพลศาสตร์ของ tenecteplase

ในร่างกายปกติจะมีกระบวนการสร้างลิ่มเลือดและสลายลิ่มเลือดอย่างสมดุล โดยการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) จะเกิดขึ้นที่เซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือด (vascular endothelium cell) โดยการหลั่ง tissue plasminogen activator (t-PA) ซึ่งมีความสามารถในการเปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin จากนั้น plasmin จะเข้าไปจับกับส่วนประกอบของไฟบรินในเลือดที่เกาะเป็นก้อน (cross-linked fibrin proteins) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ thrombus จากนั้นจะเกิดการตัดโครงสร้างไฟบรินด้วยเอนไซม์ทำให้ลิ่มเลือดสลายตัว[9-11] ดังแสดงในรูปที่ 1

TNK ดัดแปลงมาจากโครงสร้างของ t-PA ในร่างกายให้เป็น recombinant fibrin specific plasminogen activator โดยโครงสร้างของ TNK จะคล้ายกับ rt-PA แต่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีน 3 แห่ง ได้แก่ ตำแหน่งกรดอะมิโน T (threonine) ตำแหน่ง 103 เปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน asparagine มีผลทำให้ลดอัตราการขจัด TNK และเพิ่มความจำเพาะต่อไฟบริน ตำแหน่งกรดอะมิโน N (asparagine) ตำแหน่ง 117 เปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน glutamine ทำให้ลดอัตราการขจัดยา และตำแหน่งกรดอะมิโน K (lysine) มีการเปลี่ยน 4 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง 296 ถึง 299 เปลี่ยนแปลงจากกรดอะมิโน lysine, histidine, arginine และ arginine เป็นกรดอะมิโน alaninne ดังแสดงในรูปที่ 2 ทำให้ TNK มีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินสูงกว่า rt-PA ถึง 14 เท่า มีความต้านทานต่อการกระตุ้น PAI-I (plasminogen activator inhibitor) ได้สูงกว่า rt-PA ถึง 80 เท่า ซึ่ง PAI-I เป็น endogenous inhibitor มีหน้าที่ช่วยป้องกันไม่ให้มีการสลายลิ่มเลือดมากเกินไป ส่งผลให้ TNK มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่า rt-PA เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความจำเพาะในการสลายลิ่มเลือดได้มากขึ้น[10-12] รวมถึงระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า t-PA และ rt-PA



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาสลายลิ่มเลือด[9]

(ตารางที่ 1) โดยทั้ง TNK และ rt-PA ไม่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้ไม่เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันมาทำลายยา

เภสัชจลนศาสตร์ของ tenecteplase

TNK เป็นยาที่บริหารผ่านทางหลอดเลือดดำ โดยยามีการกระจายตัว ซึ่งสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและปริมาตรเลือดในร่างกาย (plasma volume) ซึ่งค่าการกระจายตัวของ TNK ประมาณ 6 – 8 ลิตร ดังนั้นยาส่วนใหญ่อยู่ในหลอดเลือดเป็นหลัก มีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อได้น้อย มีกระบวนการเปลี่ยนสภาพยาผ่านทางตับเป็นหลัก สำหรับการกำจัด TNK จะจับกับตัวรับเฉพาะที่ตับและถูกเปลี่ยนเป็นเปปไทด์ขนาดเล็ก นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบการจับ receptor ที่ตับของ TNK กับยากลุ่ม rt-PA พบว่า TNK มีการจับกับ receptor ที่ตับน้อยกว่ายากลุ่ม rt-PA ส่งผลทำให้ TNK มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมากขึ้น[9-12] (ตารางที่ 1) จากข้อมูลกระบวนการเปลี่ยนสภาพของ TNK ที่ถูกทำลายที่ตับเป็นหลัก จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ และเนื่องจาก TNK มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า rt-PA ทำให้สามารถบริหารยาได้ในรูปแบบ IV bolus เพียงครั้งเดียว ทำให้สะดวกสำหรับการบริหารยาและการส่งต่อผู้ป่วยระหว่างโรงพยาบาล

จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า TNK มีแนวโน้มในการออกฤทธิ์สลายลิ่มเลือดที่ดีและมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคุณสมบัติของ rt-PA และจากคุณลักษณะของ TNK ทำให้ TNK อาจเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและมีความเหมาะสมในการนำ TNK มาใช้เป็นยาหลักในการรักษา AIS แทน rt-PA ได้ในอนาคต

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ

- การเกิดภาวะเลือดออกง่ายสามารถพบได้ทั่วร่างกายตั้งแต่ระดับไม่รุนแรงจนถึงระดับอันตรายแก่ชีวิต
- การเกิดเลือดออกทั้งหมด ระดับไม่รุนแรงพบร้อยละ 21 และระดับรุนแรงร้อยละ 4.7
- การเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ระดับไม่รุนแรงร้อยละ 1.9 และระดับรุนแรงร้อยละ 1
- การเกิดเลือดออกของหลอดเลือดแดงที่ไต (renal artery hemorrhage) ระดับไม่รุนแรงร้อยละ 3.7 และระดับรุนแรงร้อยละ 1



รูปที่ 2 โครงสร้างของ tenecteplase แสดงตำแหน่ง 103, 117, และ 296 ถึง 299 ที่มีการเปลี่ยนกรดอะมิโนบน tissue-plasminogen activator (t-PA)[12]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของ rt-PA กับ TNK[9-11]

ยาและคุณสมบัติ	Alteplase (rt-PA)	Tenecteplase (TNK)
ข้อบ่งใช้	STEMI, ischemic stroke	STEMI, ischemic stroke
เภสัชพลศาสตร์		
Relative fibrin specificity	++	+++
Fibrinogen depletion	+++	+
PAI-1 resistance	+	++
BBB damage	++	ไม่มีข้อมูล
Immunogenicity	ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน	ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน
Plasminogen activation	โดยตรง	โดยตรง
เภสัชจลนศาสตร์		
Distribution	สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและ plasma volume (Vd = 6-8 L)	สัมพันธ์กับน้ำหนักตัว และ plasma volume (Vd = 8.1 L)
Metabolism	เปลี่ยนสภาพยาผ่านทางตับ	เปลี่ยนสภาพยาผ่านทางตับ
Excretion	ยามากกว่าร้อยละ 50 ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดภายใน 5 นาที หลังจากได้รับยา และยาประมาณร้อยละ 80 ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดภายใน 10 นาที	ค่าเฉลี่ยของยาที่ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอยู่ที่ 99 – 119 mL/min
CL (mL/min)	565	151
Plasma half-life (min)	4-6	17-20

BBB = blood brain barrier
PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1
Vd = volume of distribution
++ จำเพาะเจาะจงปานกลาง
CL= mean systemic plasma clearance
STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction
+ จำเพาะเจาะจงน้อย
+++ จำเพาะเจาะจงมาก

- อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.2
- อาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน

การศึกษาเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง TNK กับ rt-PA พบว่า

- อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง ไม่แตกต่างกันระหว่าง TNK กับ rt-PA โดยพบร้อยละ 2 และร้อยละ 2.3 ตามลำดับ
- อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angio–edema) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 2.4 และกลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 0.4
- การเกิดเลือดออกแบบรุนแรงนอกสมอง (major non-cerebral bleeding events) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK

คิดเป็นร้อยละ 4.7 และกลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 5.9[13]

ในปัจจุบันการศึกษาการใช้ TNK ในผู้ป่วย AIS ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในรูปแบบ RCT และการศึกษาเปรียบเทียบด้วยแบบความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) โดยเปรียบเทียบกับ rt-PA จากข้อมูลตามแนวทางการรักษาของ AHA/ASA พบว่า TNK ได้ถูกแนะนำให้เป็นยาสลายลิ่มเลือดทางเลือกสำหรับการรักษา AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง และยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง (4.5–24 ชั่วโมง) ที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจะเป็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในอนาคต

การศึกษาการได้รับ TNK หลังมีภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง

ข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK ในผู้ป่วย AIS มีการศึกษาขนาด TNK ตั้งแต่ 0.1 - 0.4 mg/kg โดยการศึกษาในปี ค.ศ. 2014 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบขนาด TNK ระหว่าง 0.1, 0.25 และ 0.4 mg/kg เปรียบเทียบกับ rt-PA 0.9 mg/kg พบว่าการศึกษานี้ถูกยุติก่อนกำหนดเนื่องจากพบอัตราการเกิด sICH ในกลุ่มที่ได้รับ TNK 0.4 mg/kg ร้อยละ 15.8 ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 การศึกษา Tenecteplase versus Alteplase for Management of Acute Ischaemic Stroke (NOR-TEST)[15] เป็นการศึกษาแรกที่ทำการเปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง TNK 0.4 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 mg) กับยา rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยผลการศึกษาทางด้านประสิทธิภาพจะประเมินผลลัพธ์ด้านการลดความพิการด้วย modified Rankin Scale score (mRS score) ที่ช่วงคะแนน 0-1 ซึ่งแสดงถึงระดับความพิการว่าผู้ป่วยมีอาการเป็นปกติหรือมีความบกพร่องความพิการเพียงเล็กน้อย โดยประเมินผลลัพธ์ที่ 3 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ TNK พบร้อยละ 64 และกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ร้อยละ 63 (OR=1.08; 95%CI: 0.84–1.38, *p*-value=0.52) ผลลัพธ์ทางความปลอดภัยด้านการเกิดเลือดออกในสมองในกลุ่มที่ได้รับ TNK และ rt-PA พบร้อยละ 9 และร้อยละ 10 ตามลำดับ จากข้อมูลการศึกษานี้พบว่าการใช้ TNK ในขนาด 0.4 mg/kg สามารถใช้ในการรักษา AIS ได้เช่นกัน การศึกษาต่อมา Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion before Thrombectomy in Patients with Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke (EXTEND-IA TNK) part II[16] ปี ค.ศ. 2020 เป็นการศึกษาเพื่อหาขนาด TNK ที่เหมาะสมโดยเปรียบเทียบขนาดยา 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ 0.4 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 mg) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่อุดตันที่วางแผนทำ MT พบว่าการใช้ยาทั้ง 2 ขนานให้ประสิทธิภาพในการรักษา AIS ไม่แตกต่างกัน โดยประเมินจากผลการ reperfusion มากกว่าร้อยละ 50 ของบริเวณที่มีการขาดเลือดก่อนการทำ MT พบได้ร้อยละ 19.3 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม (RR=1.03; 95%CI: 0.66-1.61, *p*-value=0.89) และอัตราการเกิด sICH ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับ TNK 0.4 mg/kg และ 0.25 mg/kg เกิดร้อยละ 4.7 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ (RR=3.3; 95%CI: 0.5-7.2) จากผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ TNK ในขนาด 0.4 mg/kg และ 0.25 mg/kg ให้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา AIS ได้ไม่แตกต่างกัน และยังมีการศึกษาอื่น ๆ เช่น Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events (TRACE-2)[17] และ Intravenous Tenecteplase Compared with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke in Canada (AcT)[18] ที่ทำการเปรียบเทียบ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) พบว่าประสิทธิภาพในด้านการลดความพิการ (mRS score 0-1) และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในการเกิด sICH ของยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) การศึกษา Tenecteplase versus Alteplase for Acute Stroke within 4.5 h of Onset (ATTEST-2)[19] ปี ค.ศ. 2024 เป็นการศึกษา RCT แบบ non-inferiority trial ก่อนในเบื้องต้นและทำการวิเคราะห์ความเหนือกว่า

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

(superiority trial) ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ TNK 0.25 mg/kg กับ rt-PA 0.9 mg/kg ในการรักษาผู้ป่วย AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการ พบว่า TNK มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า rt-PA โดยประเมินผลลัพธ์จาก mRS score ที่ 90 วัน (OR=1.07; 95%CI: 0.90–1.27, *p*-value<0.0001 for non-inferiority) แต่ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า rt-PA (*p*-value=0.43 for superiority) ในขณะที่ผลด้านความปลอดภัยพบว่ามีอัตราการเกิด sICH ไม่แตกต่างกัน คือร้อยละ 2 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ TNK และ rt-PA (OR=1.37; 95%CI: 0.69–2.70, *p*-value=0.37)

เมื่อพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาที่มีจนถึงปัจจุบันแสดงให้เห็นถึงเหตุผลที่น่าเชื่อถือและหลักฐานที่มีน้ำหนักในการรักษาผู้ป่วย AIS ที่แสดงอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ด้วย TNK ขนาด 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) ที่สามารถให้ผลการรักษาทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ไม่แตกต่างจากการใช้ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg)

การศึกษาการได้รับ TNK ในกลุ่มผู้ป่วย MT

การรักษาโรค AIS ในปัจจุบันจะเป็นการรักษาเริ่มต้นด้วยการให้ยาสลายลิ่มเลือดร่วมกับการพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถทำ MT ได้หรือไม่ โดยตามแนวทางการรักษา AHA/ASA ปี ค.ศ. 2019[3] ได้กำหนดเกณฑ์ประเมินสำหรับผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาด้วย MT ดังนี้

1. อายุ ≥18 ปี
2. มีอาการ AIS ≤ 6 ชั่วโมง
3. Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) score ≥ 6 คะแนน
4. Pre-stroke mRS score 0-1
5. มีการอุดตันที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ตำแหน่ง internal carotid artery หรือ middle cerebral artery (MCA) segment 1 (M1)
6. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 6 คะแนน

สำหรับการศึกษา Safety and Efficacy of Tenecteplase in Older Patients with Large Vessel Occlusion: a Pooled Analysis of the EXTEND-IA TNK Trials (EXTEND-IA TNK)[20] ที่ทำการศึกษาแบบ non-inferiority trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยมีสาเหตุมาจากการอุดตันเส้นเลือดขนาดใหญ่ในสมองและมีข้อบ่งชี้ในการทำ MT ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพิจารณาจากผลการ reperfusion ที่มากกว่าร้อยละ 50 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยในกลุ่มที่ได้รับ TNK ร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ร้อยละ 10 (incidence difference ร้อยละ 12; 95%CI: 2-21; incidence ratio = 2.2; 95%CI: 1.1-4.4, *p*-value=0.002) อีกทั้งค่ามัธยฐานของคะแนน mRS ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA (median mRS score, 2 vs. 3; OR=1.7; 95%CI: 1.0-2.8, *p*-value= 0.04) และด้านความปลอดภัยพบว่ามีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษาสรุปได้ว่าผู้ป่วย AIS ที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของเส้นเลือดขนาดใหญ่ในสมอง โดยมีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ร่วมกับการทำ MT พบว่าการได้รับ TNK สามารถทำให้เกิดการ reperfusion ได้มากกว่าและยังมีผลช่วยลดความพิการได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งจากการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TNK ไม่ด้อยไปกว่า rt-PA

การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TNK แบบขยายระยะเวลาในการให้ (extending time windows)

จากการศึกษาที่ผ่านมาจะเป็นการให้ยาสลายลิ่มเลือดภายใน 4.5 ชั่วโมง ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ได้รับยาภายในเวลาที่กำหนด จึงมีการศึกษาแบบขยายระยะเวลาการให้ TNK ในผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง (4.5–24 ชั่วโมง) โดยเฉพาะในกรณีของการเกิด AIS ขณะ

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษา	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแสดงอาการจนได้รับการรักษา ภายใน 4.5 ชั่วโมง					
TNK-S2B[14] (2010) <3 h	112	TNK 0.1, 0.25, 0.4 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0-1 at 90 days TNK 0.1: 45.2%, (95%CI: 27.3–64.0) TNK 0.25: 48.4%, (95%CI: 30.2–66.9) TNK 0.4: 36.8%, (95%CI: 16.3–61.6) rt-PA: 41.9%, (95%CI: 24.6–60.9)	TNK 0.1: 0%, (95%CI: 0–11.2) TNK 0.25: 6.5% (95%CI: 0.8–21.4) TNK 0.4: 15.8% (95%CI: 3.4–39.6) rt-PA: 3.2% (95%CI: 0.1–16.7)	TNK 0.1: 6.5% (95%CI: 0.8-21.4) TNK 0.25: 22.6% (95%CI: 9.6–41.1) TNK 0.4: 15.8% (95%CI: 3.4–39.6) rt-PA: 25.8% (95%CI: 11.9–44.6)
NOR-TEST (2017)[15] <4.5 h (non-inferiority trial)	1100	TNK 0.4 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0-1 at 90 days TNK 64% vs rt-PA 63% (OR=1.08; 95%CI: 0.84–1.38, *p*-value=0.52)	TNK: 3% rt-PA: 2% (OR=1.16; 95%CI: 0.51–2.68, *p*-value=0.49)	TNK: 5% rt-PA: 5% (OR=1.12; 95%CI: 0.63–2.02, *p*-value=0.68)
EXTEND IA-TNK[16] (2018) <4.5 h (non-inferiority trial)	202	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg eligible for MT	Reperfusion ≥ 50% TNK 22% vs rt-PA 10% (OR=2.6; 95%CI: 1.1–5.9, *p*-value=0.002 [non-inferiority])	TNK: 1% rt-PA: 1% OR=1 (95%CI: 0.1–16.2, *p*-value=0.99)	TNK: 10% rt-PA: 18% OR=0.4 (95%CI: 0.2–1.1, *p*-value=0.08)
EXTEND IA-TNK II[20] (2020) <4.5 h	300	TNK 0.25 mg/kg vs TNK 0.4 mg/kg eligible for MT	Reperfusion ≥ 50% TNK 0.25 19.3% vs TNK 0.4 19.3% (RR=1.03; 95%CI: 0.66–1.61, *p*-value=0.89)	TNK 0.25: 1.3% TNK 0.4: 4.7% (RR=3.5; 95%CI: 0.74–16.62, *p*-value=0.12)	TNK 0.25: 15% TNK 0.4: 17% (RR=1.27; 95%CI: 0.77–2.11, *p*-value=0.35)
AcT[18] (2022) <4.5 h (non-inferiority trial)	1577	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0–1 at 90 days TNK 36.9% vs rt-PA 34.8% (unadjusted difference 2.1%; 95%CI: -2.6 ถึง 6.9)	TNK: 3.4% rt-PA: 3.2% (RR=0.2; 95%CI: −1.5 ถึง 2.0)	TNK: 15.3% rt-PA: 15.4% (RR=−0.1; 95%CI: −3.7 ถึง 3.5)

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษา	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
TASTE-A[25] (2022) <4.5 h (non-inferiority trial)	104	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg in the MSU setting	The volume of the perfusion lesion on arrival at hospital (CT-perfusion imaging) TNK median 12 mL vs rt-PA median 35 mL (OR=0.55, 95%CI: 0.37–0.81, *p*-value=0.003)	TNK: 0 rt-PA: 0	TNK: 9% rt-PA: 10% (OR=1.12; 95%CI: 0.26–4.9, *p*-value=0.88)
TWIST[23] (2023) <4.5 h of awakening with symptoms	578	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in wake-up strokes using non-contrast CT	Median mRS score at 90 days TNK 45% vs Placebo 38% (OR=1.18; 95%CI: 0.89–1.58, *p*-value=0.26)	TNK: 2% Placebo: 1% (OR=2.04; 95%CI: 0.5–8.22)	TNK: 10% Placebo: 8% (OR=1.29; 95%CI: 0.74–2.26)
TRACE-2[17] (2023) <4.5 h (non-inferiority trial)	1430	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg ineligible for MT	mRS score 0–1 at 90 days TNK 62% vs rt-PA 58% (OR=1.19; 95%CI: 0.98–1.16)	TNK: 2% rt-PA: 2% (RR=1.18; 95%CI: 0.56–2.5, *p*-value=0.72)	TNK: 7% rt-PA: 5% (RR=1.31; 95%CI: 0.86–2.01, *p*-value=0.22)
ATTEST-2[19] (2024) <4.5 h of onset (non-inferiority trial and superiority test)	1858	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score distribution at 90 days (OR=1.07; 95%CI: 0.90–1.27)	TNK: 2% rt-PA: 2% (OR=1.37; 95%CI: 0.69-2.70, *p*-value=0.37)	TNK: 8% rt-PA: 8% (HR=0.96; 95%CI: 0.69-1.33, *p*-value=0.80)

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษา	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแสดงอาการจนได้รับการรักษา มากกว่า 4.5 ชั่วโมง					
TIMELESS[22] (2024) 4.5–24 h	458	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in LVO eligible for MT	Median mRS score at 90 days TNK 3 vs Placebo 3 (OR=1.13; 95%CI: 0.82-1.57, *p*-value=0.45)	TNK: 3.2% Placebo: 2.3%	TNK: 19.7% Placebo: 18.2%
TRACE-3[24] (2024) 4.5–24 h	516	TNK 0.25 mg/kg vs standard medical treatment in LVO ineligible for MT	mRS score 0–1 at 90 days TNK 33.0% vs standard medical treatment 24.2% (RR=1.37; 95%CI: 1.04-1.81, *p*-value=0.03)	TNK: 3% Placebo: 0.8%	TNK: 13.3% Placebo: 13.1%
TEMPO-2[21] (2024) <12 h	886	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in minor ischemic stroke (NIHSS ≤ 5)	mRS score 0–2 at 90 days TNK 72% vs Placebo 75% (RR=0.96; 95%CI: 0.88-1.04, *p*-value=0.29)	TNK: 2% Placebo: <1% (RR=4.2; 95%CI: 0.9-19.7, *p*-value=0.059)	TNK: 5% Placebo: 1% (HR=3.8; 95%CI: 1.4–10.2, *p*-value=0·0085)

LVO = large vessel occlusion

mRS score = modified Rankin Scale

MSU = mobile stroke unit

MT = mechanical thrombectomy

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

rt-PA = alteplase

TNK = tenecteplase

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

นอนหลับและสังเกตพบอาการโรคหลอดเลือดสมองขณะตื่นนอน (wake-up stroke) หรือไม่ทราบระยะเวลาการเกิดอาการที่ชัดเจน ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาประสิทธิภาพของ TNK ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมากขึ้น จากการศึกษา Tenecteplase versus Standard of Care for Minor Ischaemic Stroke with Proven Occlusion (TEMPO-2)[21] ทำการศึกษาในผู้ป่วย AIS ระดับไม่รุนแรง (minor stroke; NIHSS score 0–5) ที่มีอาการภายใน 12 ชั่วโมง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานที่ไม่ใช้ยาสลายลิ่มเลือด ผลลัพธ์พบว่าผู้ป่วยที่มี mRS score 0–2 ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 72 ส่วนกลุ่มการรักษามาตรฐานคิดเป็นร้อยละ 75 (RR=0.96; 95%CI: 0.88–1.04, *p*-value=0.29) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK มีผู้เสียชีวิตมากกว่า คิดเป็นร้อยละ 5 เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานคิดเป็นร้อยละ 1 (HR=3.8; 95%CI: 1.4–10.2, *p*-value=0.0085) และผู้ป่วยเกิด ICH คิดเป็นร้อยละ 2 ในกลุ่มที่ได้รับ TNK เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานที่เกิดน้อยกว่าร้อยละ 1 (RR=4.2; 95%CI: 0.9–19.7, *p*-value=0.059) จากผลการศึกษาดังกล่าวจึงทำให้เห็นแนวโน้มได้ว่าการใช้ TNK อาจไม่มีประโยชน์และอาจเกิดอันตรายในกลุ่มผู้ป่วย minor stroke ที่มีอาการภายใน 12 ชั่วโมง และยังมีการศึกษาอื่น ๆ เช่น การศึกษา Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 hours with Perfusion-imaging Selection (TIMELESS)[22] ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับยาหลอกในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการใน 4.5 - 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อบ่งใช้ในการทำ MT จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TNK มีผลลัพธ์ที่ดี (ค่า mRs score ต่ำ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น 1.13 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.13; 95%CI: 0.82-1.57, *p*-value=0.45) ส่วนผลด้านความปลอดภัยพบอัตราการตายในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน คือร้อยละ 19.7 และร้อยละ 18.2 ตามลำดับ และผลการเกิด sICH ใน 36 ชั่วโมงมีอัตราการเกิดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 3.2 กับร้อยละ 2.3 ตามลำดับ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ TEMPO-2

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ TNK ในกลุ่มประชากร wake-up stroke คือการศึกษา Safety and Efficacy of Tenecteplase in Patients with Wake-up Stroke Assessed by Non-contrast CT (TWIST)[23] เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาประสิทธิภาพของ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) ในการรักษาผู้ป่วย wake-up stroke เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 578 ราย ประเมินผลการรักษาด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT Scan) จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TNK มีผลลัพธ์ที่ดี (ค่า mRs score 0-2) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น 1.18 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.18; 95%CI: 0.88–1.58, *p*-value=0.27) และเนื่องจากจำนวนประชากรที่ทำการศึกษามีไม่มากพอจึงไม่สามารถช่วยยืนยันความน่าเชื่อถือของผลการศึกษานี้ได้

การศึกษา Rationale and Design of Tenecteplase Reperfusion Therapy in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events III (TRACE III)[24] เป็นการศึกษาในผู้ป่วยประเทศจีนที่มีภาวะ AIS จากการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่และมีอาการภายใน 4.5-24 ชั่วโมง รวมถึงกลุ่มผู้ป่วย wake-up stroke โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) 0.25 mg/kg เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะไม่ได้รับการทำ MT ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี mRS score 0-1 ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 33 และกลุ่มการรักษามาตรฐานร้อยละ 24.2 (RR=1.37; 95%CI: 1.04-1.81, *p*-value=0.03) ผลลัพธ์อัตราการตายที่ 90 วัน ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 13.1 ตามลำดับ แต่พบการเกิด sICH ในกลุ่มที่ได้รับ TNK ได้มากกว่าเมื่อได้รับการรักษามาตรฐาน คิด–

เป็นร้อยละ 3 กับร้อยละ 0.8 จากผลการศึกษาสรุปได้ว่ากลุ่มที่ได้รับ TNK ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวอาจขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้าข้างต้น จึงยังไม่สามารถสรุปยืนยันได้ชัดเจนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TNK และต้องศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่หลากหลายและใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น

การใช้ TNK ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (mobile stroke unit; MSU)

จากความสะดวกในการบริหาร TNK แบบ IV bolus จึงมีแนวโน้มการนำ TNK มาใช้ในระหว่างการเคลื่อนย้ายผู้ป่วยภายในโรงพยาบาลหรือระหว่างโรง–พยาบาล เพื่อช่วยลดข้อผิดพลาดในการบริหารยาและลดระยะเวลาในการให้ยา มีการศึกษา Comparison of Tenecteplase with Alteplase for the Early Treatment of Ischaemic Stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A)[25] ที่เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในรถเคลื่อนที่ที่สามารถทำ CT scan ได้ เปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดขนาดของรอยโรคหลังให้ยาสลายลิ่มเลือด ระหว่าง TNK ขนาด 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 104 คน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ TNK มีรอยโรคขนาดเล็กกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 12 mL และ 35 mL ตามลำดับ (RR=0.55; 95%CI: 0.37–0.81, *p*-value=0.0030) และเกิดผลข้างเคียงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ TNK น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 5 และร้อยละ 8 ตามลำดับ จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการนำ TNK ไปใช้ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่อาจนำมาซึ่งการปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาผู้ป่วย AIS ด้วยยาสลายลิ่มเลือดเพื่อให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปเนื่องจากการศึกษานี้มีกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนค่อนข้างจำกัด

ความก้าวหน้าในอนาคตที่เป็นไปได้ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วย TNK

จากการศึกษาการประเมินประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของ TNK กับ rt-PA สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันในประเทศสหรัฐอเมริกาพบเฉลี่ยค่าใช้จ่ายรวมของการรักษาในโรง–พยาบาลในระยะเฉียบพลันและการทำเวชศาสตร์ฟื้นฟูของ TNK เป็น 28,903 ดอลลาร์สหรัฐ และ rt-PA เป็น 40,150 ดอลลาร์สหรัฐ สำหรับค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายในการดูแลระยะยาวของกลุ่ม TNK พบน้อยกว่ากลุ่ม rt-PA เป็น 79,563 ดอลลาร์สหรัฐ และ 98,173 ดอลลาร์สหรัฐ ตามลำดับ[26] นอกจากประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วยังมีการศึกษาในประเทศจีน TRACE-2[17] พบว่าการเปลี่ยนไปใช้ TNK สามารถลดต้นทุนในการรักษาได้ประมาณร้อยละ 50[27] และมีการศึกษาในออสเตรเลีย EXTEND-IA TNK[20] ให้ผลการศึกษาว่าการใช้ TNK มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ rt-PA (96,357 กับ 106,304 ดอลลาร์ออสเตรเลีย) และให้ประโยชน์ในระยะยาวมากกว่า

บทสรุป

จากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน พบว่า TNK ช่วยเพิ่มการ reperfusion และให้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ด้อย–กว่า rt-PA ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AIS จากการอุดตันหลอด–เลือดขนาดใหญ่ในสมอง และการใช้ TNK ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ข้อดีของ TNK คือสะดวกในการบริหารยา ซึ่งช่วยให้ระยะเวลาการบริ–หารยาสั้นลงกว่าการบริหาร rt-PA อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ TNK ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง ผู้ป่วย minor stroke ร่วมกับการทำ MT และการใช้รถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมอง อีกทั้งการใช้ TNK สำหรับการรักษา AIS ในประเทศไทยยังไม่สามารถใช้ได้อย่างแพร่หลาย และต้องการข้อมูลจากการศึกษาความคุ้มค่าในระดับประชากรของการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำหลักในการใช้ยาสลายลิ่มเลือดสำหรับรักษาภาวะ AIS จาก rt-PA ไปเป็น TNK ต่อไป

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025:55-69

เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2021;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
3. 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.
4. 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. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
5. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
6. American Academy of Emergency Medicine Work Group on Thrombolytic Therapy in Stroke. AAEM position statement on tPA: the use of intravenous thrombolytic therapy in the treatment of stroke [Internet]. Milwaukee (Wisconsin): American Academy of Emergency Medicine; 2002 [cited 2024 Jun 20]. Available from: https://www.aaem.org/statements/aaem-position-statement-on-tpa-the-use-of-intravenous-thrombolytic-therapy-in-the-treatment-of-stroke/
7. Logallo N, Kvistad CE, Nacu A, Thomassen L. Novel thrombolytics for acute ischemic stroke: challenges and opportunities. CNS Drugs. 2016;30(2):101-8. doi: 10.1007/s40263-015-0307-2.
8. Baruah DB, Dash RN, Chaudhari MR, Kadam SS. Plasminogen activators: a comparison. Vascul Pharmacol. 2006;44(1):1-9. doi: 10.1016/j.vph.2005.09.003.
9. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y. Comprehensive review of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke. J Am Heart Assoc. 2024;13(9):e031692. doi: 10.1161/JAHA.123.031692.
10. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol. 2005;129(3):307-21. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x.
11. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(9):3670-4. doi: 10.1073/pnas.91.9.3670.
12. Bivard A, Lin L, Parsonsb MW. Review of stroke thrombolytics. J Stroke. 2013;15(2):90-8. doi: 10.5853/jos.2013.15.2.90.
13. 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 randomised trial. Lancet. 1999;354(9180):716-22. doi: 10.1016/s0140-6736(99)07403-6.
14. Haley EC Jr., Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. Stroke. 2010;41(4):707-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572040.
15. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Neurol. 2017;16(10):781-8. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
16. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlu-

sion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK Part 2 randomized clinical trial. JAMA. 2020;323(13):1257-65. doi: 10.1001/jama.2020.1511.

17. Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons MW, Campbell BCV, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischae–mic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2023;401(10377):645-54. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.
18. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022;400(10347):161-9. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6.
19. Muir KW, Ford GA, Ford I, Wardlaw JM, McConnachie A, Greenlaw N, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. Lancet Neurol. 2024;23(11):1087–96. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00377-6.
20. Yogendrakumar V, Churilov L, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Yassi N, Thijs V, et al. Safety and efficacy of tenec–teplase in older patients with large vessel occlusion: a pooled analysis of the EXTEND-IA TNK trials. Neurology. 2022;98(12):e1292-e301. doi: 10.1212/WNL.0000000000013302.
21. Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, Arenillas JF, Assis Z, Bailey P, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. Lancet. 2024;403(10444):2597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8
22. Albers GW, Jumaa M, Purdon B, Zaidi SF, Streib C, Shuaib A, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection (TIMELESS). N Engl J Med. 2024;390(8):701-11. doi: 10.1056/NEJMoa2310392.
23. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, Christensen H, Engelter ST, Indredavik B, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2023;22(2):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00484-7.
24. Xiong Y, Campbell BCV, Fisher M, Schwamm LH, Parsons M, Li H, et al. Rationale and design of tenecte–plase reperfusion therapy in acute ischaemic cerebrovascular events III (TRACE III): a randomised, phase III, open-label, controlled trial. Stroke Vasc Neurol. 2024;9(1):82-9. doi: 10.1136/svn-2023-002310.
25. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2022;21(6):520-7. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5.
26. Gao L, Parsons M, Churilov L, Zhao H, Campbell BCV, Yan Bernard, et al. Cost-effectiveness of tenec–teplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance. Eur Stroke J. 2023;8(2):448-55. doi:10.1177/23969873231165086.
27. Luo Z, Zhou Y, He Y, Yan S, Chen Z, Zhang X, et al. Treatment with intravenous alteplase in ischaemic stroke patients with onset time between 4.5 and 24 hours (HOPE): protocol for a randomised, controlled, multicentre study. Stroke Vasc Neurol. 2024;9(3):318-23. doi: 10.1136/svn-2022-002154.