

ยานำรู้

Tenecteplase

จันทพร อุ่มบำรุง, ภ.ม.*

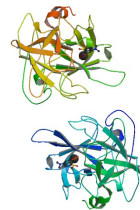
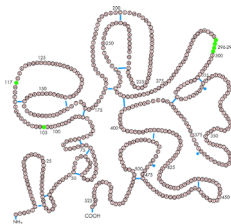
*กลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า

Received: March 27, 2019 Revised: April 24, 2019 Accepted: May 6, 2019

สูตรโครงสร้าง (structural formula)

สร้างโดย Recombinant DNA technology จาก
Mammalian cell line (chinese hamster ovary cells)

Protein Chemical Formula : $C_{2561}H_{3919}N_{747}O_{781}S_{40}$
Molecular and protein structure of tenecteplase



ชื่อสามัญทางยา (generic name)

Tenecteplase, TNK-tPA

ชื่อการค้า (trade name)

Metalyse (เมตาไลส์)

รูปแบบของยา (dosage form)

ผงยาสีขาวหรือสี Off-White และตัวทำละลายสำหรับ
ฉีดมีลักษณะใส ไม่มีสี

เมตาไลส์ขนาด 8,000 ยูนิต ประกอบด้วย

Tenecteplase ขนาด 8,000 ยูนิต (40 มก.) 1 vial

น้ำกลั่นสำหรับฉีด 8 มล. 1 กระบอกฉีดยา

ส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ: L-arginine,

Phosphoric acid, Polysorbate 20 สารตกค้างซึ่งพบใน
ปริมาณเล็กน้อย (trace residue): Gentamicin จาก
ขบวนการผลิต

สารละลายที่ผสมแล้ว 1 มล. ประกอบด้วย

Tenecteplase 1,000 ยูนิต (5 มก.) มีลักษณะใส ไม่มีสี
หรือมีสีเหลืองอ่อนๆ

ความแรงของ Tenecteplase คิดเป็นยูนิตโดย
อ้างอิงจากมาตรฐานที่กำหนดขึ้นโดยเฉพาะ ไม่เหมือนกับ
ยูนิตที่ใช้กับสารละลายลิ่มเลือดอื่นๆ

ประเภทของยา (pharmacologic Category)

Thrombolytic agent

ข้อบ่งใช้ (use)

ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ
เฉียบพลัน (acute myocardial infarction; AMI) โดยควร
เริ่มให้ยาเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ หลังเริ่มมีอาการปรากฏ
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

Tenecteplase เป็น Recombinant fibrin-specific
plasminogen activator ที่ดัดแปลงมาจาก t-PA ธรรมชาติ
โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีน 3 แห่ง ทำให้
มีความเฉพาะเจาะจงสูงต่อ Fibrin มีความต้านทานต่อ
การกระตุ้นของ PAI-1 (ซึ่งเป็น endogenous inhibitor)
มากกว่า และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวกว่า t-PA
ธรรมชาติ โดยจะจับกับส่วนประกอบของ Fibrin ในเลือด
ที่เกาะเป็นก้อน และเลือกเปลี่ยนเฉพาะ Plasminogen ที่
จับกับก้อนเลือดนั้นให้เป็น Plasmin ซึ่งจะสลาย Fibrin
matrix ในก้อนเลือด

ไม่พบการสร้าง Antibody ภายในเวลา 30 วันที่
ได้รับยา

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

- การกระจายยา (distribution) ; Vd สัมพันธ์กับ
น้ำหนักตัวและ Plasma volume
- การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or
metabolism) ; Primarily hepatic, ยังไม่ทราบว่า

Tenecteplase จับกับโปรตีนในพลาสมาหรือไม่

- การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)

Excretion ; Clearance : Plasma : 99-119 mL/min

Half-Life elimination ; Biphasic: Initial : 20-24 min;

Terminal: 90-130 min

Tenecteplase ถูกกำจัดจากกระแสเลือดโดยการจับกับ Specific receptor ที่ตับ และถูกเปลี่ยนเป็นเปปไทด์ขนาดเล็ก การจับกับ Receptor ที่ตับจะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ t-PA ธรรมชาติ เป็นผลให้มีค่า Half life ยาวขึ้น

ผู้ที่น้ำหนักตัวมากจะมีค่า Clearance เพิ่มขึ้นปานกลาง ผู้สูงอายุจะมีค่า Clearance ลดลงเล็กน้อย

ผู้หญิงจะมีค่า Clearance น้อยกว่าชายซึ่งอธิบายได้จากผู้หญิงมีน้ำหนักน้อยกว่าชาย

ในรายที่ไตทำงานไม่ปกติคาดว่าจะไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพราะ Tenecteplase ถูกขับออกทางตับ ซึ่งมีข้อมูลในสัตว์ทดลองสนับสนุน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มี การติดตามผลนี้ในคนที่ไตและตับทำงานไม่ปกติโดยเฉพาะ

ขนาดและวิธีการให้ยา

ขนาดใช้ของ Tenecteplase คิดตามน้ำหนักตัว โดยมีขนาดสูงสุดไม่เกิน 10,000 ยูนิต (50 มก.)

ปริมาณสารละลายที่ใช้เพื่อให้ได้ขนาดยาตามต้องการ คำนวณได้จากตารางต่อไปนี้

น้ำหนักตัว (กก.)	TNK (ยูนิต)	TNK (มก.)	ปริมาตรของสารละลายที่ผสมแล้ว (มล.)
< 60	6,000	30	6
≥ 60 to < 70	7,000	35	7
≥ 70 to < 80	8,000	40	8
≥ 80 to < 90	9,000	45	9
≥ 90	10,000	50	10

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation แนะนำให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยที่มีอายุ ≥75 ปี

การบริหารยาและความคงตัว (drug administration and stability)

- ให้ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำแบบ Bolus ครั้งเดียวภายในเวลา 5-10 วินาที

- การให้ยาทางสายน้ำเกลือที่มีอยู่ก่อนแล้ว จะต้องเป็นสายน้ำเกลือ 0.9% NaCl เท่านั้น และถ้าต้องการใช้สายน้ำเกลือนี้ต่อไปภายหลังการให้ยา Tenecteplase ต้องฉีดล้างสายน้ำเกลือนี้ก่อนให้ยาอื่น

- สารละลายที่ผสมแล้ว มีความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพ 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 8 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของเชื้อโรคควรใช้ทันทีหลังจากผสมสารละลายแล้ว ถ้ายังไม่ใช้ทันที โดยปกติจะเก็บได้ไม่เกิน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หรือ 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส

- Tenecteplase เข้ากันไม่ได้กับสารละลายที่มี

น้ำตาล (dextrose)

- ไม่ควรผสม Tenecteplase กับยาอื่น ไม่ว่าจะเป็นขวดน้ำเกลือ หรือให้ทางสายน้ำเกลือเดียวกัน

ข้อห้ามใช้ (contraindications)

การใช้ยาละลายลิ่มเลือดอาจทำให้เลือดออกง่าย Tenecteplase จึงห้ามใช้ในภาวะต่อไปนี้

- กำลังมีปัญหาเลือดออก หรือภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา หรือมีประวัติเป็นโรคที่เลือดออกง่าย
- กำลังได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) และมีค่า INR มากกว่า 1.3
- มีประวัติความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น เนื้องอก เส้นโลหิตโป่งพอง เคยทำผ่าตัดในสมองหรือไขสันหลัง)
- ความดันโลหิตสูง (arterial hypertension) ชนิดรุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- มีการทำผ่าตัดใหญ่, การตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ, การบาดเจ็บที่สำคัญภายใน 2 เดือนที่ผ่านมา รวมทั้งการบาดเจ็บที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AMI ในครั้งนี้ การบาดเจ็บที่ศีรษะเมื่อไม่นานมานี้

- เคยได้รับการกู้ชีวิตด้วยการทำ Cardiopulmonary resuscitation เป็นเวลานานกว่า 2 นาที ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

- การทำงานของตับผิดปกติอย่างรุนแรง รวมทั้งตับวาย ตับแข็ง ความดันโลหิตในหลอดเลือดตับสูง (หลอดเลือดดำมีเส้นเลือดโป่งพอง) และตับอักเสบที่กำลังมีอาการ

- แผลที่กระเพาะอาหารและกำลังมีอาการ
- เส้นเลือดแดงโป่งพอง และภาวะที่เส้นเลือดแดง/เส้นเลือดดำเชื่อมต่อกันอย่างผิดปกติ

- เนื้ออกที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการมีเลือดออก
- เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน โรคติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ

- ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
- แพ้ยาสำคัญ Tenecteplase, Gentamicin หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ

- เป็นอัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมองแตกหรือโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบสาเหตุในทุกช่วงเวลา

- เป็นอัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือ Transient ischaemic attack ภายใน 6 เดือน

ข้อควรระวัง (warnings/ precautions)

Tenecteplase ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด และมีความพร้อมในการติดตามผลการรักษา ข้อจำกัดนี้ไม่ได้ทำให้หมดโอกาสที่จะใช้ยาก่อนถึงโรงพยาบาล แนะนำให้ใช้ Tenecteplase โดยมีเครื่องมือและยาที่ใช้ในการกู้ชีวิต (resuscitation) เตรียมพร้อมเสมอในทุกกรณี Primary percutaneous coronary intervention (PCI) หากกำหนดการรักษาด้วย Primary PCI ไว้แล้วตามแนวทางการรักษา ไม่ควรให้ Tenecteplase ร่วมด้วย ดังที่ได้ระบุไว้ในการศึกษา ASSENT-4 PCI study

อาการเลือดออก เป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดเมื่อใช้ Tenecteplase เมื่อให้ร่วมกับ Heparin จะยิ่งทำให้เลือดออกมากขึ้นเนื่องจาก Fibrin ถูกย่อย Tenecteplase ทำให้อาจเกิดเลือดออกที่บริเวณรอยแผลฉีกขาดเดิม การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดจึงต้องมีความระมัดระวังต่อทุกบริเวณที่อาจมีเลือดออกได้ (รวมถึงบริเวณที่ใส่สายสวนต่างๆ รอยเจาะที่หลอดเลือดแดงและ

หลอดเลือดดำ บริเวณที่ทำ Cutdown ขณะได้รับการรักษาด้วย Tenecteplase ควรหลีกเลี่ยงการใช้สายสวนชนิดแข็งการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และการใช้อุปกรณ์ที่ไม่จำเป็นกับผู้ป่วย

ถ้ามีอาการเลือดออกที่เป็นอันตราย (serious bleeding) โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ต้องหยุด Heparin ที่ให้ร่วมด้วยทันที อาจพิจารณาให้ Protamine เพื่อดำเนินฤทธิ์ของ Heparin ในกรณีที่ได้รับ Heparin ภายใน 4 ชั่วโมง ก่อนเริ่มมีอาการเลือดออก ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อวิธีนี้ อาจพิจารณาเลือกใช้ Transfusion products ที่เหมาะสม เช่น Cryoprecipitate, Fresh frozen plasma และ Platelets โดยต้องติดตามผลการรักษาทางห้องปฏิบัติการซ้ำทุกครั้งที่ทำให้การรักษา การให้ Cryoprecipitate infusion มีเป้าหมายเพื่อให้ระดับ Fibrinogen ที่ 1 กรัม/ลิตร อาจพิจารณาใช้สารต้านการละลาย Fibrin ในบางกรณี

การรักษาด้วย Tenecteplase ต้องมีการประเมินอย่างรอบคอบระหว่างประโยชน์ที่ได้กับความเสี่ยงต่อการเสียเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยต่อไปนี้

- ความดันซิสโตลิก >160 มม.ปรอท
- เคยมีเลือดออกที่ทางเดินอาหาร หรือทางเดินปัสสาวะภายใน 10 วันที่ผ่านมา

- มีการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อภายใน 2 วันที่ผ่านมา
- อายุมาก เช่น มากกว่า 75 ปี
- น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก.
- โรคเส้นเลือดในสมอง

หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) การละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดหัวใจ (coronary) อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการมีเลือดกลับไปเลี้ยงที่หัวใจ (reperfusion arrhythmias) ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ที่เป็นอันตรายต่อชีวิตได้ และอาจต้องใช้ยารักษาอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ใช้อยู่ตามมาตรฐานการรักษาปกติ (conventional antiarrhythmic therapies)

Glyco-protein IIb/IIIa antagonists การใช้ยานี้ร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกผิดปกติ

Thrombo-embolism การใช้ยา Tenecteplase อาจเพิ่มความเสี่ยงการอุดตันของหลอดเลือดในคนไข้ที่มี

ตะกอนเลือดในหัวใจห้องซ้าย เช่น Mitral stenosis หรือ Atrial fibrillation

การแพ้ยา (hypersensitivity) ภายหลังการให้ยา Tenecteplase ยังไม่พบว่ามีอาการสร้างแอนติบอดีต่อโมเลกุลของยา Tenecteplase อย่างไรก็ตามยังไม่มีประสบการณ์การให้ยา Tenecteplase ซ้ำ

ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ Anaphylactoid reactions จากการให้ยา Tenecteplase เกิดได้น้อย และอาจเกิดจากมีความไวเกินต่อด้วยสำคัญ Tenecteplase, Gentamicin หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ ถ้าเกิด Anaphylactoid reactions ควรหยุดยาและให้การรักษาที่เหมาะสม

สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ Tenecteplase ในสตรีมีครรภ์ การใช้ยาในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายที่กำลังตั้งครรภ์ ต้องประเมินถึงความเสี่ยงกับประโยชน์ที่จะได้รับ โดยรอบคอบ ยังไม่ทราบว่าย Tenecteplase หลังออกทางน้ำนมหรือไม่

อาการข้างเคียง (adverse Reactions)

เช่นเดียวกับการใช้ยาละลายลิ่มเลือดอื่นๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในการให้ยา Tenecteplase คือ ภาวะเลือดออกง่าย ซึ่งพบได้ในทุกส่วนของร่างกาย และอาจเป็นอันตรายแก่ชีวิต หรือเกิดความพิการอย่างถาวร

>10% :

Hematologic & oncologic: Hemorrhage (ASSENT-2 trial: minor: 22%; major: 5%), hematoma (local: minor: 12%; major: 2%)

1% to 10% :

Cardiovascular: Cerebrovascular accident (2%)
Gastrointestinal: Gastrointestinal hemorrhage (minor: 2%; major: 1%)

Genitourinary: Genitourinary tract hemorrhage (minor: 4%; major: <1%)

Hematologic & oncologic: Local hemorrhage (catheter puncture site: minor: 4%; major: <1%)

Respiratory: Pharyngeal bleeding (minor: 3%), epistaxis (minor: 2%)

Frequency not defined:

Cardiovascular: Atrioventricular block, cardiac

arrhythmia, cardiac failure, cardiac tamponade, cardiogenic shock, embolism, hypotension, ischemic heart disease (recurrent), mitral valve insufficiency (regurgitation), myocardial reinfarction, myocardial rupture, pericardial effusion, pericarditis, pulmonary edema, thrombosis

Gastrointestinal: Nausea, vomiting

Miscellaneous: Fever

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Anaphylaxis, angioedema, intracranial hemorrhage, laryngeal edema, respiratory tract hemorrhage, retroperitoneal hemorrhage, skin rash, thrombolytic drug-induced cholesterol embolism (clinical features may include acute renal failure, bowel infarction, cerebral infarction, gangrenous digits, hypertension, livedo reticularis, myocardial infarction, pancreatitis, "purple toe" syndrome, retinal artery occlusion, rhabdomyolysis, spinal cord infarction), urticaria

การได้รับยาเกินขนาด

กรณีที่รับประทานยาเกินขนาดอาจเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่ายเพิ่มมากขึ้น

ถ้ามีเลือดออกมากเป็นเวลานาน และรุนแรง อาจต้องพิจารณาให้เลือด

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการในการให้ Tenecteplase ร่วมกับยาอื่นที่รักษา AMI

จากการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Tenecteplase จำนวน 12,000 ราย ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1, 2 และ 3 ไม่พบว่าย Tenecteplase มีปฏิกิริยาโดยตรงกับยาอื่นที่ให้ร่วมกันในการรักษา AMI ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดหรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของเกล็ดเลือด อาจทำให้เสี่ยงต่อเลือดออกง่ายได้ทั้งก่อน ระหว่าง หรือหลังการรักษาด้วย Tenecteplase

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (storage and stability)

ห้ามเก็บในที่ที่อุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส (อาจเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หรือที่

อุณหภูมิห้องไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส) ต้องบรรจุอยู่ใน
ภาชนะมิดชิดป้องกันแสง

อายุของยา (shelf-life)

2 ปี

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

การศึกษาอัตราการตายในผู้ป่วย Acute myocardial infarction (ASSENT-2) โดยศึกษาในผู้ป่วย 16,949 ราย แสดงให้เห็นว่า Tenecteplase ลดจำนวนผู้เสียชีวิตลงได้ ไม่แตกต่างกับ Alteplase (mortality rate 6.179% vs 6.151% ที่ 30 วัน) อัตราการมีเลือดออกในสมอง (ICH) สำหรับ Tenecteplase และ Alteplase มีค่า 0.93% และ 0.94 % ตามลำดับ และอัตราการเกิด stroke ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (1.78% สำหรับ Tenecteplase และ 1.66% สำหรับ Alteplase)

อย่างไรก็ตาม Tenecteplase มีอุบัติการณ์ของการมีเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะต่ำกว่า Alteplase อย่างมีนัยสำคัญ (26.4% vs 28.9%, $p = 0.0003$) การลดลงของความเสี่ยงในการมีเลือดออกมีความเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับความจำเพาะต่อการจับกับ Fibrin ที่เพิ่มขึ้นของ Tenecteplase และรูปแบบของการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัว จากผลนี้ทำให้ลดความจำเป็นในการให้เลือดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ Alteplase (4.25% vs

5.49%, $p = 0.0002$)

การเปรียบเทียบกับ Fibrinolytic agent อื่นๆ

ยาละลายลิ่มเลือดในปัจจุบันมี 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม Fibrin non-specific agents เช่น Streptokinase และกลุ่ม Fibrin specific agents เช่น Alteplase (tPA), Tenecteplase (TNK-tPA) ยากลุ่มหลังมีข้อดีกว่าคือ ไม่ทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านฤทธิ์ยา ทำให้ใช้ซ้ำได้ ระหว่างที่ให้ยาไม่ทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลง อันเป็นผลข้างเคียงของยา และมีโอกาสเปิดเส้นเลือดที่อุดตันสำเร็จได้ในอัตราที่สูงกว่า

แนวทางการให้ยาละลายลิ่มเลือดใน STEMI พิจารณาเลือกใช้ยา Streptokinase เป็นอันดับแรก แม้ประสิทธิภาพของ Streptokinase อาจไม่ได้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด แต่คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย มีความเห็นว่ามีเหมาะสมกับประเทศไทย ในกรณีที่เคยได้ Streptokinase มาก่อนเกรงว่าความดันโลหิตจะลดต่ำลงจากยา Streptokinase หรือต้องการประสิทธิภาพการเปิดเส้นเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นอาจเลือกใช้ Alteplase หรือ Tenecteplase แต่จะมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นมาก

ตารางสรุปข้อมูลโดยย่อจาก The ASSENT trials: ASSENT-2, ASSENT-3/ASSENT 3-PLUS, ASSENT-4PCI

ASSENT-2	ASSENT-3/ASSENT-3 PLUS	ASSENT-4 PCI
Tenecteplase is equivalent to alteplase in the treatment of AMI with respect to:	Results support association between earlier treatment and improved 30-day mortality ^{3,4}	Investigated whether full-dose tenecteplase administered prior to PCI (facilitated PCI) could mitigate negative effect of delay to PCI ⁵
30-day mortality¹ and 1-year mortality outcomes² - Combined outcomes for mortality and non-fatal stroke¹ - Significantly fewer bleeding complications occurred with tenecteplase, reducing the need for blood transfusions.¹	Low-molecular-weight heparins (LMWHs), e.g. enoxaparin, were superior to unfractionated heparin (UFH) as concomitant anticoagulation⁴	- Study was stopped prematurely due to higher mortality in facilitated PCI group vs. standard PCI⁵ - Facilitated PCI as performed in the trial was associated with more major adverse events than primary PCI alone and <u>cannot be recommended</u>⁵

Table 2 FDA-Approved and Available Fibrinolytic Agents for the Treatment of STEMI

Characteristic	Streptokinase (Streptase®) (SK)	Alteplase (Activase®) (t-PA)	Reteplase (Retavase®) (r-PA)	Tenecteplase† (TNKase™) (TNK-tPA)
Antigenicity	Yes	No	No	No
Plasminogen activation	Indirect	Direct	Direct	Direct
Fibrin specificity	–	++	+	+++
Plasma half-life	18	5	18	20*
Dose/administration	1.5-MU infusion over 60 minutes	15-mg bolus plus 90-minute infusion up to 85 mg	10 + 10 units double bolus given over two minutes 30 minutes apart	0.53 mg/kg single bolus given over five seconds
Resistance to PAI-I	No	No	No	Yes
Activity on platelet-rich clot	–	++	+	+++
Indications	STEMI	STEMI, ischemic stroke, pulmonary embolism, central venous access device	STEMI	STEMI
Cost	+	+++	+++	+++

*The terminal phase half-life 90 to 130 minutes.

†Data from TNKase™ (tenecteplase) package insert. South San Francisco, CA, Genentech, Inc, June 2000.

FDA = Food and Drug Administration; MU = million units; PAI = plasminogen activator inhibitor; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

Adapted from Ross AM. New plasminogen activators: A clinical review. *Clin Cardiol* 1999;22:165–171.⁶

Table 5. Fibrinolytic Agents

Fibrinolytic Agent	Dose	Fibrin Specificity*	Antigenic	Patency Rate (90-min TIMI 2 or 3 flow)
<i>Fibrin-specific:</i>				
Tenecteplase (TNK-tPA)	Single IV weight-based bolus†	++++	No	85% ³²⁸
Reteplase (rPA)	10 U + 10-U IV boluses given 30 min apart	++	No	84% ³¹⁴
Alteplase (tPA)	90-min weight-based infusion‡	++	No	73% to 84% ^{314, 324, 326}
<i>Non-fibrin-specific:</i>				
Streptokinase§	1.5 million units IV given over 30–60 min	No	Yes	60% to 68% ^{324, 329}

*Strength of fibrin specificity: “++++” is more strong, “++” is less strong.

†30 mg for weight <60 kg; 35 mg for 60–69 kg; 40 mg for 70–79 kg; 45 mg for 80–89 kg; and 50 mg for ≥90 kg.

‡Bolus 15 mg, infusion 0.75 mg/kg for 30 min (maximum 50 mg), then 0.5 mg/kg (maximum 35 mg) over the next 60 min; total dose not to exceed 100 mg.

§Streptokinase is no longer marketed in the United States but is available in other countries.

||Streptokinase is highly antigenic and absolutely contraindicated within 6 mo of previous exposure because of the potential for serious allergic reaction.

IV indicates intravenous; rPA, reteplase plasminogen activator; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; TNK-tPA, tenecteplase tissue-type plasminogen activator; and tPA, tissue-type plasminogen activator.

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Sinnaeve P, Alexander J, Belmans A, Bogaerts K, Langer A, Diaz R, et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of a single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:27-32.
3. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358(9282):605-13.
4. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction.

- Circulation 2003;108:135-42.
5. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367(9510):569-78.
 6. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
 7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
 8. Vanscoy GJ, Rihn TL, Koerner PH. Tenecteplase: innovative fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *P&T®* [Internet]. 2003 [cited 2019 Mar 19]; 28 (1): 20-30. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/e1fa/f1a08df2ef2e31444dd1e8546da5aa504cfc.pdf>
 9. Metalyse 8,000 units. [Internet]. 2006 Feb 23 [update 2017 Oct 25; cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3012/smpc>
 10. Metalyse [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.metalyse.com/metalyse>
 11. Michael M. Tenecteplase (TNKase™): A Clinical Review. *Pharmacotherapy Update* [Internet]. 2001 [cited 2019 Mar 19]; 4(1): Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/JanFeb2001/Tenecteplase.htm>
 12. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, 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* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 19];127(4): e362-425. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
 13. Tenecteplase [Internet] 2005 June 13 [update 2019 Feb 12; cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00031>
 14. Tenecteplase [Internet] 2000 [update 2019 Feb 4; cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.drugs.com/ppa/Tenecteplase.html>
 15. Nordt TK, Bode C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart* 2003;89:1358–62.
 16. Sitthisuk S.. Guideline for ischemic heart disease 2014. 2nd ed. Bangkok: 2019 The Heart Association of Thailand Under The Royal Patronage of H.M. The King; 2014. 72 p.