

## ANTIFIBRINOLYTIC AGENT, ITS ROLE IN THE TREATMENT OF ABRUPTIO PLACENTAE

เผด็จ บรรจงจิตร

รพ. นครปฐม

Abruptio placentae เป็นสาเหตุสำคัญของการตกเลือดใน late pregnancy ซึ่งการตกเลือดใน late pregnancy พบได้ร้อยละ 2-5<sup>1</sup> โดยมีสาเหตุต่าง ๆ คือ

| สาเหตุ                    | อุบัติการณ์ (ร้อยละ) |
|---------------------------|----------------------|
| Placenta previa           | 31                   |
| Abruptio placentae        | 22                   |
| Other bleeding            | 47                   |
| marginal                  | (60.0)               |
| show                      | (20.0)               |
| cervicitis                | (8.0)                |
| trauma                    | (5.0)                |
| vulvovaginal varicosities | (2.0)                |
| genital tumor             | (0.5)                |
| genital infections        | (0.5)                |
| hematuria                 | (0.5)                |
| vasa previa               | (0.5)                |
| others                    | (0.5)                |

Maternal Risks<sup>1</sup> ในหญิงที่เกิดภาวะ Abruptio placentae มีความเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่

1. **Recurrence** โดยทั่วไปมีรายงานการพบซ้ำร้อยละ 5-17 และร้อยละ 25 ในรายที่เคยมีรกลอกตัวก่อนกำหนด 1 ครั้ง และ 2 ครั้งตามลำดับ<sup>1,2</sup> พบว่า ร้อยละ 7

ของหญิงที่มีรกลอกตัวก่อนกำหนดที่มีความรุนแรงต่อการเสียชีวิตของทารก จะเกิดภาวะนี้ขึ้นในครรภ์ต่อไป และร้อยละ 30 ของครรภ์ต่อไปจะไม่สามารถมีทารกที่รอดชีวิต

2. **Hypovolemic shock** ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนดจะมีการตกเลือดมากจนช็อก มักประเมินปริมาณเลือดที่ออกน้อยกว่าความเป็นจริงได้ โดยเฉพาะในรายที่มี concealed bleeding เข้าไปใน myometrium ได้

3. **Acute renal failure** มักเป็นผลตามมาจากการมี hypovolemia บางรายอาจเกิดจากการมี disseminated intravascular coagulation (DIC)

4. **DIC** ภาวะนี้เกิดจากการมี Consumption ของ clotting factors จำนวนมาก ที่เกิดจากการถูกกระตุ้นโดย thromboplastin หรือ excessive blood loss ภาวะนี้จะมี coagulation failure

5. การตกเลือดหลังคลอด พบร้อยละ 25 ของ abruptio placentae เป็นผลจาก coagulation failure หรือจาก couvelaire uterus เป็นผลให้กล้ามเนื้อมดลูกหดตัวไม่ดี และ inhibitory effect of FDP ต่อการหดตัวของมดลูกในรายเกิด DIC

6. การตายของมารดา (Maternal mortality) จากการตกเลือดหลังคลอดมากจนเสียชีวิต โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา

7. Feto-maternal hemorrhage ทำให้เกิด rheusensitization ในหญิงที่ Rh negative ดังนั้นหญิงที่มี Rh negative ทุกคนจึงควรได้รับการตรวจ Kleihauer

test และให้ anti-D Immunoglobulin เพื่อ neutralize fetal cell ในกระแสโลหิตของมารดา

**Fetal Risks :** ในราย Abruptio placenta มีความเสี่ยงต่อทารก ได้แก่

1. **Intrauterine growth retardation** เชื่อว่า<sup>1</sup> พบร้อยละ 80 ของทารกที่คลอดก่อน 36 สัปดาห์

2. **Perinatal mortality**<sup>1</sup> จากรายงานต่าง ๆ ตั้งแต่ปี 1930-1980 พบว่ามีอัตราตายทารกปริกำเนิดจากรกลอกตัวก่อนกำหนด 144 -673 /1,000 เกิดมีชีพ หรือร้อยละ 15-25<sup>3</sup> ของ Perinatal death ทั้งหมด

3. **Abnormal neonatal hematology** เช่น anemia, transient coagulopathies

4. ความผิดปกติแต่กำเนิดมากกว่าปกติ 2 เท่า  
อุบัติการณ์ของรกลอกตัวก่อนกำหนด มีประมาณร้อยละ 0.49-1.8 ความแตกต่างในอุบัติการณ์ในรายงานต่าง ๆ เกิดจากความลำบากในการวินิจฉัย เนื่องจากในบางรายมีการลอกตัวของรกไม่มาก Fox<sup>4</sup> พบว่ามีรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruption) ร้อยละ 4.5 ของรกที่ตรวจ เชื่อว่ารกลอกตัวก่อนกำหนดที่ไม่รุนแรงมีมากกว่าที่รู้จัก โดยร้อยละ 20-35 เป็นการลอกตัวแบบ Concealed และร้อยละ 65-80 เป็นการลอกตัวแบบ revealed

## สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

รกลอกตัวก่อนกำหนด ส่วนใหญ่จะไม่รู้สาเหตุ ยกเว้นในบางรายที่มีอุบัติเหตุกระแทกต่อมดลูกอย่างรุนแรง ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด ได้แก่ หญิงอายุมาก ครรภ์หลัง ๆ หญิงที่สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง preeclampsia, folic acid deficiency เป็นต้น ปัจจัยต้นเหตุอื่น ได้แก่ sudden decompression of uterus after membrane rupture, hydramnios, ครรภ์แฝด, external cephalic version, รกผิดปกติ เช่น Circumvallate placenta และ abdominal trauma

## Pathogenesis of consumptive coagulopathy

ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด จะพบมีเลือดออกผิดปกติในระยะก่อนคลอดระหว่างการคลอดและหลังคลอด ความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการลอกตัวของรก และปริมาณของเลือดที่ออกหลังรก<sup>5</sup> พบว่า หญิงที่มีการลอกตัวของรกมากกว่าร้อยละ 50 และทารกตายในครรภ์ ร่วมกับมีภาวะช็อก จะมีระดับ Fibr-inogen, platelet และ antithrombin น้อยกว่าปกติ รายงานเกี่ยวกับ Abruptio placentae & Coagulopathy<sup>3</sup>

ค.ศ. 1901 DeLee รายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่มีเลือดออกมากร่วมกับรกลอกตัวก่อนกำหนดและเรียกว่า Temporary hemophilia

ค.ศ. 1936 Dieckmann รายงานผู้ป่วย 8 ราย พบว่าทุกรายมีระดับ fibrinogen ในเลือดต่ำกว่า 200 มก./ดล.

ในทศวรรษ ปี 1940 เป็นที่ยอมรับกันว่า thromboplastin หรือ thromboplastin like activity ในเนื้อรก มีความสัมพันธ์กับ Consumptive Coagulopathy

ค.ศ. 1947 Schneider รายงานว่า trophoblastic tissue มีสาร thromboplastin (placental toxin) เข้มข้นกว่าเนื้อเยื่ออื่น ๆ ของร่างกาย และกล่าวถึงสารต้านฤทธิ์ คือ Antithromboplastin ในเลือด

ค.ศ. 1959 McKay และคณะรายงาน Endotoxic shock and generalized Schwartzman reaction in pregnancy โดยเน้นว่า สัตว์ที่ตั้งครรภ์จะอยู่ในภาวะพร้อม (primed) ต่อ Schwartzman state เมื่อถูกกระตุ้นด้วย stimuli ที่เหมาะสม โดยจะตอบสนองทันทีด้วย systemic manifestation of DIC (disseminated intravascular coagulation)

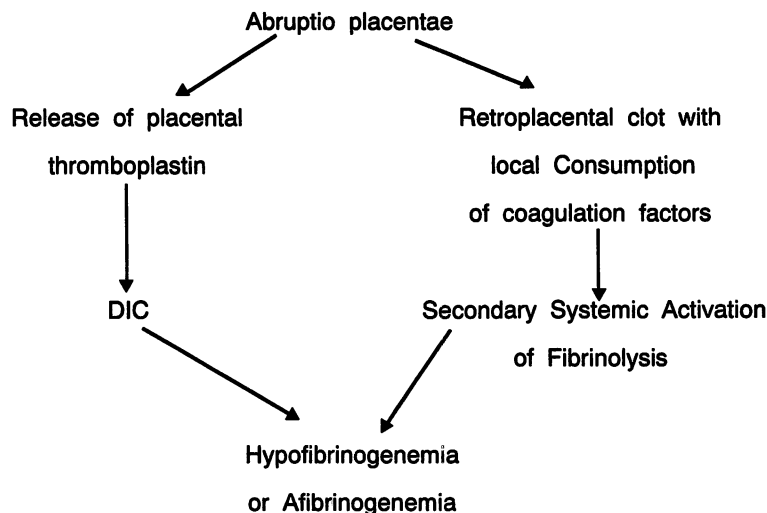
ในหญิงตั้งครรภ์ที่ปกติ coagulation และ fibrinolytic system จะอยู่ใน hyperdynamic state โดยมี

การสร้างและทำลาย (turnover) เพิ่มขึ้นของ coagulation factors หลายตัว ได้แก่ factor I (fibrinogen), VII, VIII, IX, และ X plasma factors อื่น ๆ และเกล็ดเลือดจะไม่แตกต่างจากปกติ ระดับ Plasminogen สูง แสดงว่า plasmin activity ในหญิงก่อนคลอดจะน้อยกว่าหญิงปกติ<sup>11</sup> มี Stimuli หลายตัวที่สามารถกระตุ้นการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin stimuli ที่มีผลมาก (most potent) คือ activation of coagulation<sup>11</sup>

ค.ศ. 1983 Fay และคณะ รายงานว่า Platelet count ลดลง platelet volume เพิ่มขึ้น และ platelet volume distribution เพิ่มขึ้น ในหญิงตั้งครรภ์ปกติเทียบกับหญิงไม่ตั้งครรภ์ และแนะนำว่าแสดงถึง increased platelet turnover ในระหว่างตั้งครรภ์

โดยปกติจะไม่มี intravascular Coagulation<sup>11</sup> อาจเป็นเพราะเลือดที่ไหลเวียนไม่ถูกกระตุ้นโดย stimuli ให้เกิด clot และมีผลของ cellular mechanism มาก ในการขจัด activated procoagulant ที่มีเล็กน้อย (trace) ได้แก่การทำลายที่ตับ

กลไกการเกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ในภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด<sup>5-7</sup> อาจแบ่งได้เป็น 2 ประการ คือ เป็นผลจากกระบวนการ DIC โดยที่การลอกตัวของรกทำให้มี tissue thromboplastin ซึ่งมีมากที่รกเข้าไปในกระแสเลือดแม่ จะกระตุ้นให้เกิดภาวะ DIC หรือเป็นผลจากการใช้ fibrinogen จำนวนมากในการเกิดลิ่มเลือดหลังรกพร้อมกับการกระตุ้นเอ็นไซม์เพื่อย่อย fibrinogen ในเลือด (activation of fibrinolytic system)



ความผิดปกติที่พบโดยทั่วไปใน abruption placentae คือ มีระดับ fibrinogen ต่ำ ระดับ Factor VIII ต่ำ Factor VIII related antigen สูงขึ้นเป็น 300% แสดงถึงการมี consumption เพิ่มขึ้น Factor V และเกล็ดเลือดต่ำ และในรายที่มี severe coagulopathy จะพบมีระดับ fibrin degradation product (FDP) เพิ่มขึ้นและ Soluble complex ของมันเพิ่มขึ้นด้วย การเพิ่มของ FDP เกิดจากการกระตุ้น coagulation และ fibrinolytic response

**ทฤษฎี Local consumption of clotting factors<sup>3</sup>**  
Niesert Schneider (1962) เชื่อว่า เมื่อรกลอกตัวมากขึ้น ๆ จะมี local release of tissue thromboplastin ทำให้มีการกระตุ้นขั้นตอนของ coagulation เป็นผลให้มีการใช้ Coagulation factor ได้แก่ Fibrinogen, factor V, factor VII, factor VIII และ antithrombin III fibrin จะสะสมเฉพาะที่ ภายในมดลูก

**ทฤษฎี Systemic Consumption<sup>3</sup>** Pritchard

(1958) ไม่เห็นด้วยกับทฤษฎี local consumption โดยเชื่อว่า thromboplastin มีการ release ทั่วตัว ตามมาด้วยการมี DIC ซึ่ง Bonnar และคณะ (1968) คำนวณการลดลงทั้งหมดของ fibrinogen เทียบกับขนาดของลิ่มเลือดและเห็นว่าการลดลงของ fibrinogen อย่างมากนั้น จะเกิดโดยมี systemic intravascular coagulation เท่านั้น

### สมมุติฐานความสัมพันธ์ระหว่าง DIC และ Fibrinolysis

โดยที่ประกอบด้วย inhibitor of coagulation- and fibrinolysis ได้แก่ alpha-antiplasmin, alpha<sub>2</sub>-macroglobulin, alpha-antitrypsin และ urokinase inhibitor สารเหล่านี้จะถ่วงสมดุล coagulation ที่ผิดปกติและป้องกัน fibrinolysis ไม่ให้เกิดขึ้น เมื่อรกลอกตัว (ก่อนกำหนด) จะพบว่า มี coagulation แล้วต่อมาจะมี fibrinolysis โดยไม่มีการต่อต้านจาก inhibitor ดังกล่าว แต่หากมีเลือดออกหลังรกมากขึ้น ๆ จะมีการเกิด DIC ซึ่งในทางกลับกันจะไปกระตุ้นให้มี fibrinolysis มีการสลาย fibrin

ในรายที่รกลอกตัวไม่มาก มดลูกจะบีบตัวร่วมกับเลือดแข็งตัว ทำให้เลือดหยุด ทารกจะเริ่มขาดอากาศ จึงควรรีบผ่าคลอด ในรายที่รุนแรง มีลิ่มเลือดหลังรกมากกว่า 500 มล. มดลูกถูกยึดตัวมากเกินไป ทำให้หลอดเลือดในมดลูกเปิดมีเลือดออกมาก thromboplastin และสารกระตุ้น fibrinolytic system เข้าสู่กระแสเลือด

### Fibrinolytic system

ความรู้เกี่ยวกับ fibrinolytic system<sup>6</sup> มีมากกว่าหนึ่งร้อยปี โดยสังเกตพบว่า ลิ่มเลือดสามารถละลายเป็นเลือดเหลวได้และลิ่มเลือดละลายได้ในสารละลายบางอย่าง Dastre เป็นผู้เริ่มต้นใช้คำว่า Fibrinolysis ในปี 1893 ในปี 1903 Nolf ได้ศึกษาและให้ข้อสังเกตหลายประการและอธิบายไว้ว่า ฤทธิ์การละลายลิ่มเลือดนั้นน่าจะถูก

ปลดปล่อยมาจากผนังของหลอดเลือด ในปี 1958 Astrup เสนอสมมุติฐานว่า ระบบการละลายลิ่มเลือดช่วยให้เกิดสมดุลกับระบบการแข็งตัวเป็นลิ่มเลือด ซึ่งเชื่อว่าการกระตุ้นทำให้เกิดไฟบรินตลอดเวลา และมีการละลายไฟบรินที่เกิดขึ้นให้คงอยู่ที่ระดับพอดีปกติจะมีระดับ plasminogen activator น้อยมากในขณะที่ antiplasmin มีในปริมาณมาก plasmin ที่เกิดขึ้นจะถูกจับโดย antiplasmin ทันที ในภาวะ DIC พบว่ามีกลไกถ่วงดุล คือ plasminogen จะถูกกระตุ้นเป็น plasmin เพิ่มขึ้นเพื่อละลายไฟบริน ในสภาวะเช่นนี้ บางครั้งพบการกระตุ้น fibrinolysis เกิดขึ้นรุนแรงมาก จนสลาย fibrinogen และปัจจัยบางชนิดจนเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งบ่งชี้ว่าร่างกายมีปัจจัยการละลายลิ่มเลือดสะสมเป็นจำนวนมากแต่นำออกมาใช้ในสภาวะที่จำเป็นเท่านั้น

S. Visudhiphan<sup>7</sup> รายงานผู้ป่วย abruptio placentae 24 ราย มี fibrinogen ต่ำ (ระดับ 0-98.4 มก.%) 18 ราย ระดับ fibrinogen ปกติ (100-420 มก.%) 6 ราย พบว่ามี Increased fibrinolytic activity โดยมี ELT (Euglobulin lysis time) 5-10 นาที (ปกติ 30-300 นาที) 4 ใน 18 ราย ที่ fibrinogen ต่ำและ FDP (Fibrin degradation product) สูงขึ้น โดยอยู่ในพิสัย 160-640 microgm./ml (ค่าปกติ < 40) 18 ใน 18 ราย ที่ fibrinogen ต่ำและอีก 2 ราย ใน 6 ราย ที่ fibrinogen ปกติ มีค่า FDP สูงกว่าปกติ คือ 80-120 microgm./ml และพบว่าเลือดที่ไหลออกทางช่องคลอด (Vaginal blood) ใน 24 รายนี้ ทั้งที่มี fibrinogen ปกติและต่ำ จะไม่แข็งตัว (Clot) และมีระดับ FDP 200-800 microgm./ml. เทียบกับ vaginal blood ของหญิงที่คลอดปกติ 10 รายเลือดจะ Clot และไม่พบ FDP (< 40 microgm./ml.) จึงแสดงว่ามี local activation of fibrinolysis ข้างหลังรกเพื่อที่จะละลาย Clot และ abruptio placentae ทุกราย มี consumption of coagulation factors ใน retroplacental clot และในขณะเดียวกันมี activation of fibrinolytic activity เป็น defense mechanism เพื่อขับสิ่งแปลกปลอม (retropla-

central Clot) S. Visudhiphan<sup>7</sup> propose ว่า defibrination อาจเกิดจากการรั่วของ fibrinolytic blood จากบริเวณหลังรกเข้าไปในกระแสเลือดทำให้มี systemic fibrinolysis และ fibrinogen depletion ในรายงานดังกล่าว S. Visudhiphan พบว่า fibrinolytic blood มี fibrinolytic enzymes, thrombin และ proteolytic enzymes พบ Antithrombin III ในผู้ป่วย 7 ราย ที่มี hypofibrinogenemia โดยมีระดับสูงมากใน 5 ราย Antithrombin ที่สูงคงจะมีไว้เพื่อ thrombin neutralization ซึ่งจะขัดกับการมี DIC เพราะในภาวะ DIC จะมีระดับของสารนี้น้อยลง จึงเชื่อว่าการมี DIC เพียงอย่างเดียวใน Abruptio placentae คงจะเป็นไปไม่ได้

### การรักษา

ขึ้นกับความรุนแรง (severity), associated condition, ภาวะของมารดา ทารก และอายุครรภ์ ในรายที่อาการน้อยถึงปานกลาง วิธีการคลอดขึ้นกับภาวะของทารก ส่วนนำของทารก และสภาพของปากมดลูก หากไม่มี fetal distress ให้ตรวจด้วย fetal monitoring เป็นระยะ ๆ หากมี fetal distress ควรผ่าตัดคลอด

ในรายอาการรุนแรง อาจมีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่<sup>1</sup>

1. Hemorrhagic shock เลือดอาจออกมากหลังรก หรือตกเลือดมากกว่า 1,000 มล. การรักษาได้แก่ Plasma expander, whole blood
2. Disseminated intravascular coagulation (DIC) พบภาวะนี้ร้อยละ 10 ของ abruptio placentae

โดยเฉพาะรายที่รุนแรง ตกเลือดมากหรือทารกตาย

3. Renal failure เกิดจาก hemorrhagic shock หรือ DIC ควรปรึกษาร่วมกับแพทย์โรคไต หากเป็น tubular necrosis สามารถรักษาหายได้ แต่ถ้าเป็น cortical necrosis พยากรณ์โรคจะขึ้นกับความรุนแรง

4. Postpartum hemorrhage ต้องให้เลือดทดแทน ให้ ergot derivative เช่น Syntocinon หรือ Prostaglandin ในรายที่เลือดไม่หยุด อาจต้องทำ internal iliac artery ligation หรือ hysterectomy

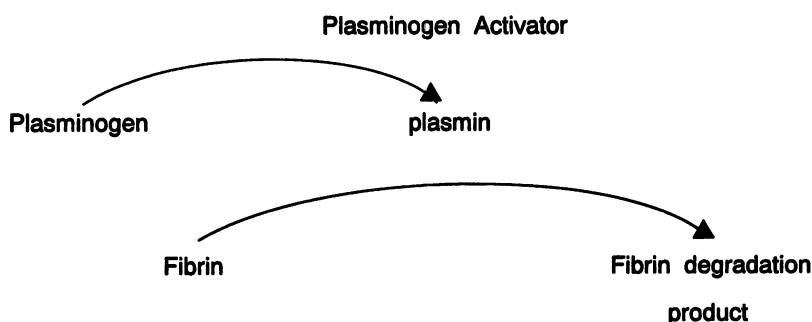
การรักษาในภาวะที่มี DIC จะต้องคลอดทารกและรกโดยเร็ว เพื่อขจัดแหล่งที่มาของ tissue thromboplastin และหยุดภาวะของ coagulation และ fibrinolysis จะต้องให้เลือดทดแทนด้วย fresh blood, freshfrozen plasma

ปัจจุบันไม่ให้ fibrinogen เพราะจะเป็นเชื้อให้เกิด DIC และ fibrinolysis มากขึ้น

### การรักษาด้วย Antifibrinolytic agents

ดังได้กล่าวแล้วว่า กลไก หรือพยาธิกำเนิด ของ abruptio placentae เกิดจากมี fibrinolysis ปัจจัยการละลายลิ่มเลือด<sup>4,5,7,8</sup> ประกอบด้วยโปรเอ็นซัยม์ คือ plasminogen activator กระตุ้น plasminogen ให้เปลี่ยนเป็นเอ็นซัยม์ที่ออกฤทธิ์ คือ plasmin ซึ่งสามารถสลายโปรตีน ย่อยลิ่มเลือด (fibrin), fibrinogen รวมทั้งโปรตีนอื่น คือ Factor V, Factor VIII และ growth hormone

จึงมีผู้นำเอา Antifibrinolytic agent มาใช้ในการ



รักษาภาวะผิดปกติในราย Abruptio placentae

### รายงานการใช้ Antifibrinolytic agents ใน Abruptio placentae

สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์<sup>7</sup> รายงานการศึกษาผู้ป่วย Abruptio placentae 24 ราย จากผลเลือดแสดงว่ามี fibrinolysis ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ผู้ป่วย 6 ราย ที่ตกเลือดมากหลังคลอด อยู่ในภาวะช็อก ได้รับการฉีด Antifibrinolysin (Transamin)<sup>®</sup> 500 มก. ผู้ป่วยหายดีในที่สุด และผู้ป่วย 9 ราย ได้รับการฉีดยานี้ก่อนการคลอด สามารถป้องกันการตกเลือดหลังคลอด ผู้ป่วยมีอาการดีหลังคลอด ทุกรายไม่ต้องให้ platelet ในวันต่อมาผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการรักษาด้วย Antifibrinolysin ที่ได้ผลดีนี้จึงเน้นบทบาทของ fibrinolysis ในพยาธิกำเนิดของ defibrination syndrome. ใน abruptio placentae

Svanberg, Astedt และ Nilsson<sup>9</sup> รายงานผู้ป่วย abruptio placenta 73 ราย การตรวจ coagulation factor and components of fibrinolytic system 14 ราย พบว่ามี activation of fibrinolytic system ได้ให้การรักษาทั้ง 73 ราย ด้วย Tranexamic acid โดย 67 ราย ได้ทำการคลอดทันทีโดยการผ่าคลอด อีก 6 ราย รักษาเป็นระยะเวลายาว ผลการรักษาไม่มีเลือดออกผิดปกติหรือ thrombosis ทารกเสียชีวิตทั้งสิ้น 6 ราย โดยที่ 4 ราย เสียชีวิตตั้งแต่แรกเริ่ม อีก 2 ราย อาการไม่ดีขึ้นแรกคลอด perinatal mortality ในรายงานนั้นคิดเป็น 8 : 1000 เกิดมีชีพ ผู้รายงานเชื่อว่า "routine immediate treatment with tranexamic acid can reduce the perinatal mortality in cases of abruptio placentae"

Astedt<sup>2</sup> (1978) รายงานผู้ป่วย Recurrent abruptio placentae 1 ราย 2 ครรภ์แรก ทารกเสียชีวิตทั้งหมด ครรภ์ที่ 3 นี้ได้รับการรักษาด้วย tranexamic acid 1 g I.V. ทุก 4 ชั่วโมง แล้วเปลี่ยนเป็นกิน 1 g วันละ 4 ครั้ง ตั้งแต่ครรภ์ 26 สัปดาห์ จนถึง 33 สัปดาห์เศษ เลือดออก

อีก จึงผ่าคลอดได้ทารกมีชีวิต น้ำหนัก 1,430 กรัม Astedt เห็นว่า Tranexamic acid stabilize local hemostatic coagula และ inhibit the enhanced fibrinolytic activity of the blood

### เภสัชวิทยาของ Tranexamic acid<sup>8</sup>

Antifibrinolytic agent แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Natural plasma inhibitor of tissue plasminogen activator (plasminogen activator inhibitor-1) และ plasmin (alpha2-antiplasmin) ยังอยู่ในระหว่างการทดลองในสัตว์

2. Aprotinin เป็น polypeptide แยกจากปอดดิบอ่อน ต่อมน้ำลายของวัว มีใช้ในหลายประเทศ แต่ยังไม่ใช้ในสหรัฐอเมริกา Sher<sup>3</sup> สนับสนุนการใช้ aprotinin (Trasylo) ใน severe abruptio placentae พบว่าสามารถควบคุม DIC, reverse fibrinolysis และ reawaken uterine activity ทำให้คลอดทางช่องคลอดได้ภายใน 6-8 ชั่วโมง แต่มีผู้แย้งว่า อาจมี selective inhibition of fibrinolysis จะทำให้กลับมี DIC ที่ไม่มีการต้าน และมี fibrin อยู่ใน micro vascular circulation ได้

3. Synthetic lysine analog เช่น 6-amino-hexanoic-acid (EACA, or epsilon-aminocaproic acid) และ tran-p-aminomethyl-cyclohexanecarboxylic acid (AMCA, or tranexamic acid) สามารถจับกับ lysine-binding sites of plasminogen and induce a conformational change in the protein

AMCA หรือ Tranexamic acid ถูกดูดซึมได้ทาง GI tract, peak plasma level ที่ 2 ชั่วโมง ชั้ถ่ายทางไต serum half-life 1-2 ชั่วโมง ในขนาดยาเท่า ๆ กัน inhibitory effect of AMCA อยู่ได้นาน 7-8 ชั่วโมง เทียบกับ EACA ที่มีผลน้อยกว่าคือ 3 ชั่วโมง เพราะ AMCA inhibit fibrinolysis at much lower plasma concentration

ขนาดยา: oral recommended dose 25 mg/kg tid or qid I.V 10 mg/kg ฉีดด้วย

อัตรา 1 ml/min 3-4 ครั้ง/วัน

วินิจฉัยภาวะนี้ และควรศึกษาผลดี ผลเสีย ต่อไป

Adverse effect : ทั้ง AMCA และ EACA อาจมีผลข้างเคียงรุนแรงที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ thrombosis, myonecrosis, hypersensitivity reactions ผลข้างเคียงเล็กน้อยได้แก่ nasal stuffiness, abdominal discomfort, nausea, vomiting, diarrhea, conjunctival suffusion, and skin rash Lindoff, Rybo และ Astedt<sup>10</sup> (1993) ศึกษาย้อนหลังถึงความเสี่ยงต่อ thrombo-embolic complication ในการใช้ Tranexamic acid (AMCA) ในหญิงตั้งครรภ์ พบว่า ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีเลือดออกด้วยสาเหตุต่าง ๆ 2,102 ราย ได้รับการรักษาด้วย AMCA 256 ราย โดย 169 ราย คลอดโดยการผ่าตัด อีก 1,846 ราย (กลุ่ม control) 443 ราย คลอดโดยการผ่าตัด พบว่ากลุ่มที่ให้ AMCA มี 2 ราย (1 รายผ่าตัดคลอด) มี pulmonary embolism กลุ่มควบคุมมี 3 ราย เกิด deep vein thrombosis และ 1 ราย มี pulmonary embolism (ทุกรายคลอดโดยการผ่าตัด) ผู้รายงานสรุปว่า ไม่มีหลักฐานว่ามี thrombo-genic effect ของ AMCA

## ឥរូប

Abruptio placentae เป็นโรคที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมอย่างหนึ่งที่ทำให้มีเลือดออกผิดปกติที่รุนแรงทำให้หญิงตั้งครรภ์ตกเลือดก่อนคลอด หรือหลังคลอดได้มาก จนอาจถึงแก่ชีวิต และทารกมักเสียชีวิตหากรักษาไม่ทันท่วงที กลไกความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด นอกจากมีภาวะ DIC (disseminated intravascular coagulation) ยังพบว่าภาวะ fibrinolysis ร่วมด้วย ในรายที่รุนแรงการให้ Antifibrinolytic agent เช่น AMCA (tranexamic acid, Transamin®) แม้จะไม่แพร่หลาย แต่ก็มีการศึกษาผลการใช้น้ำนี้ในการรักษาและผลข้างเคียงจากการใช้น้ำนี้มีน้อย เมื่อเทียบกับประโยชน์ที่ได้จากการรักษาชีวิตแม่และทารกจึงควรนำ tranexamic acid มาใช้ในการรักษา Abruptio placentae โดยให้ทันทีที่

## เอกสารอ้างอิง

1. Konje JC, Walley RJ. Bleeding in Late Pregnancy. In DK James, ed. High risk Pregnancy Management Options. London : WB Saunders, 1994 : 119-36.
2. Astedt B, Nilsson IM. Recurrent abruptio placentae treated with the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid. Br Med J 1978 ; 9 : 756-7.
3. Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with Coagulopathy : A rational basis for management. Clin Obstet and Gynaec 1985 ; 28 : 15-23.
4. Fox H. Pathology of the Placenta. London : W.B. Saunders, 1978.
5. สุรพล อิศโรกรศีล, ชนงค์ เพียรกิจกรรม. การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยากับโรคระบบอื่น. โครงการตำราศิริราช. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : เรือนแก้วการพิมพ์, 2533 : 157-8.
6. สุคนธ์ วิสุทธีพันธ์, พรศรี ตันตินิติ. การแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด โครงการตำราศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : เรือนแก้วการพิมพ์, 2525 : 40-9.
7. Visudhiphan S. Bleeding Disorders in Obstetrics. Abruptio Placentae : Defibrination and the Effect of Antifibrinolytic Therapy. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1979 ; 10 : 407-14.
8. Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al. William Hematology. 5th ed. New York : McGraw Hill Inc, 1955 : 1252-60.
9. Svanberg L, Astedt B. Nilsson IM : Abruptio Placentae. Treatment with the Fibrinolytic Inhibitor Tranexamic acid. Acta Obstet Gynecol Scand

- 1980 ; 59 : 127-30.
10. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with Tranexamic Acid during Pregnancy, and the risk of Thrombo-Embolic Complications. *Thrombosis and Haemostasis* 1993 ; 70 : 238-40.
11. Cunningham GF, MacDonald PC, Gant NF, et al : Obstetrical Hemorrhage. In : *Williams Obstetrics* 19th ed. U.S.A. : Prentice-Hall International, 1993 : 819-35.