

## บทความพื้นวิชา

### Antiplatelet Agents

#### วิชัย ประยูรวิวัฒน์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เกล็ดเลือดมีหน้าที่สำคัญ ในการห้ามเลือดระยะ primary hemostasis ทำให้เกิด hemostatic plug ห้ามเลือดเมื่อหลอดเลือดได้รับอันตราย ผิวเกล็ดเลือดยังใช้เป็นที่เกิดปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดชนิดต่างๆ เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (shape change), adhesion, release, aggregation และ contraction<sup>1</sup> เกล็ดเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดลิ่มเลือด<sup>2</sup> ซึ่งลิ่มเลือดประกอบด้วย ไฟบริน เกล็ดเลือด และเม็ดเลือดแดง การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดให้ได้ผลดี ต้องอาศัยยาด้านการทำงานของเกล็ดเลือดชนิดต่างๆ ที่จะหยุดยั้งการกระตุ้นเกล็ดเลือดตั้งแต่วัยแรก เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเป็นลิ่มเลือดขยายขนาดขึ้นอุดตันหลอดเลือด จึงมีการนำยาหรือสารต่างๆ มากมายที่จะยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดในระยะต่างๆ เพื่อรักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดที่ในอวัยวะที่สำคัญเช่น หัวใจ และสมอง เป็นต้น

#### Platelet activation (ตารางที่ 1)

1. Shape change เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจาก discoid เป็น spheroid โดยปฏิกิริยาระหว่าง actin และ myosin ดึงส่วนผิวเข้าหาจุดศูนย์กลาง ทำให้เกิด pseudopods ซึ่งต้องอาศัย  $Ca^{2+}$  ด้วย

2. Adhesion หลังจากเปลี่ยนแปลงรูปร่างแล้วเกล็ดเลือดจะเกาะกับผนังหลอดเลือดที่ฉีกขาดด้วย glycoprotein (GP) Ia, Ib และ Ic/IIa กับ collagen<sup>4</sup> von Willebrand factor (vWF)<sup>5</sup> และ fibronectin<sup>6</sup> GP Ib เป็น major vWF binding site ในการ adhesion<sup>7</sup>

3. Secretion เกล็ดเลือดมี granules 4 ชนิด คือ  $\alpha$ -granule, dense granule, lysosome และ peroxidase

Event	Ligands	Inhibitor
Adhesion	vWF	Anti-GP Ib Ab
	GP Ib	Anti-vWF Ab
		vWF fragments
Release reaction	TXA <sub>2</sub>	PGI <sub>2</sub> , TXA antagonists
	ADP	Aspirin
	Thrombin	Thrombin inhibitor hirudin hirelog Agatroban
Aggregation	Fibrinogen	Anti GP IIb/IIIa Ab C7E3, MK-383, R044
	GP IIb/IIIa	RGD-peptides, Integrelin (GDWP) Ticlopidine, Clopidogrel
Shap change	Actin, Myocin $Ca^{2+}$	Calcium antagonist Cytochalasin B

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 19 มีนาคม 2542 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 23 เมษายน 2542  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ. นพ. วิชัย ประยูรวิวัฒน์ หน่วยโลหิตวิทยา  
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี  
กรุงเทพฯ 10400

somes ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นจะหลั่งสารที่เก็บสะสมไว้ออกมา<sup>8</sup> สารที่มีความสำคัญในการกระตุ้นเกร็ดเลือดให้จับกลุ่มกันเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ ADP จาก dense granule เป็นต้น

4. Aggregation Thrombin จะเป็นตัวสำคัญในการกระตุ้นเกร็ดเลือดได้ทุกระยะดังกล่าวข้างต้น<sup>9</sup> และ ADP ที่หลั่งออกมาจาก dense granule จะกระตุ้นให้เกร็ดเลือดมาจับกลุ่มรวมตัวกันมากขึ้น จนเกิดเป็น platelet plug หรือ hemostatic plugs<sup>10</sup>

**ยาด้านเกร็ดเลือดแบ่งตามผลของยาต่อ platelet metabolism และ function** เป็นกลุ่มใหญ่ๆ 6 กลุ่ม

1. ยาที่ทำให้ความเข้มข้นของ  $Ca^{2+}$  ในเซลล์เปลี่ยนแปลงไป
2. ยาที่ปิดกั้น receptor ของเกร็ดเลือด สำหรับสารที่กระตุ้นเกร็ดเลือด เช่น ADP, thrombin, epinephrin serotonin หรือ collagen เป็นต้น
3. ยาที่มีผลต่อผนังเกร็ดเลือด
4. ยาที่มีผลต่อ contractile protein ของเกร็ดเลือด
5. ยาด้าน thrombin โดยตรง
6. ยาด้าน GP IIb/IIIa complex

**ยาที่ทำให้ความเข้มข้นของ  $Ca^{2+}$  ในเซลล์เปลี่ยนแปลง<sup>11</sup>**

ความเข้มข้นของ  $Ca^{2+}$  ในเซลล์ของเกร็ดเลือดมีส่วนเกี่ยวข้องกับ shape change, adhesion, secretion, aggregation และการดูดซับโปรตีนต่างๆ เช่น fibrinogen, von Willebrand factor และ factor V ยาที่ทำให้ความเข้มข้นของ  $Ca^{2+}$  ใน cytoplasm เปลี่ยนแปลงไป จึงทำให้การทำงานของเกร็ดเลือดผิดปกติ ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Inhibit arachidonic acid pathway
2. Increased cAMP concentration
3. Block  $Ca^{2+}$  movement within or into the cell

#### 1. Inhibit arachidonic acid pathway

Arachidonic acid pathway เป็น pathway ที่สำคัญในการสังเคราะห์ thromboxane  $A_2$  ซึ่งมีเอ็นไซม์ที่สำคัญ 3 ชนิด คือ phospholipase cyclooxygenase และ thromboxane synthetase ยาที่ยับยั้งเอ็นไซม์ 3 ชนิด รวมทั้งยาที่แย่งจับกับ  $TXA_2$  receptor จะยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดได้

##### 1.1 Phospholipase inhibitor

Phospholipase เป็นตัวเปลี่ยน membrane phospholipid ให้เป็น arachidonic Acid<sup>12,13</sup> ยาที่ยับยั้งเอ็นไซม์นี้ได้แก่ ยาด้านมาลาเรีย<sup>14</sup> (mepacrine, quinacrine) NSAIDs<sup>15</sup> กลุ่ม hydrocortisone และ methylprednisolone<sup>16</sup> แต่ยากกลุ่ม steroid ยังออกฤทธิ์ลดการสังเคราะห์  $PGI_2$  ที่ endothelial cell ทำให้เกิด thrombosis ได้<sup>17</sup>

Calmodulin เป็น intracellular  $Ca^{2+}$  - binding protein มีฤทธิ์กระตุ้น phospholipase  $A_2$  activity<sup>18,19</sup> ยาเฉพาะที่ เช่น dibucaine, tetracaine, benzocaine และ mepacrine มีฤทธิ์ยับยั้ง calmodulin<sup>20,21</sup> แต่ยังไม่มีการนำมาใช้ป้องกันภาวะ thrombosis ในคน

##### 1.2 Cyclooxygenase inhibitor

Cyclooxygenase อยู่ใน dense tubular system เป็น calcium-dependent<sup>22</sup> ทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid เป็น cyclic endoperoxides มียา NSAIDs หลายตัวที่ยับยั้งเอ็นไซม์ตัวนี้ เช่น aspirin<sup>23,24</sup> indomethacin<sup>24</sup>, phenylbutazone, ibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen และ naproxen เป็นต้น รวมทั้ง sulfinpyrazone

Aspirin ออกฤทธิ์ยับยั้ง cyclooxygenase อย่างถาวรในเกร็ดเลือดทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์  $TXA_2$  ได้<sup>23,24</sup> NSAIDs ตัวอื่นๆ มีฤทธิ์ยับยั้ง cyclooxygenase เช่นกัน แต่ไม่ถาวร<sup>24</sup> sulfinpyrazone มีโครงสร้างโมเลกุลคล้าย phenylbutazone<sup>25</sup>

##### 1.3 Thromboxane synthetase inhibitor

Thromboxane A<sub>2</sub> มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มและกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัวสังเคราะห์มาจาก endoperoxides PGG<sub>2</sub> และ PGH<sub>2</sub> โดยอาศัย thromboxane synthetase ซึ่งเกิดขึ้นในเกร็ดเลือด แต่ถ้าเกิดขึ้นใน endothelial cell จะได้ PGI<sub>2</sub> ซึ่งมีฤทธิ์ตรงข้ามกับ TXA<sub>2</sub><sup>26</sup>

ยาที่ยับยั้ง thromboxane synthetase ได้แก่ imidazol ยาอนุพันธ์ของ iminadazole<sup>27</sup> และ levamisole<sup>28</sup>

#### 1.4 TXA<sub>2</sub> receptor antagonist

ยา 13-azoprostanic ยับยั้ง TXA<sub>2</sub> receptor จึงยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ โดยที่มี TXA<sub>2</sub> ระดับปกติ<sup>29</sup>

### 2. ยาที่เพิ่ม cAMP ในเกร็ดเลือด

ยาที่เพิ่ม cAMP จะทำให้ระดับ Ca<sup>2+</sup> ลดลงจึงกีดการทำงานของเกร็ดเลือด เมื่อมีตัวกระตุ้นเกร็ดเลือดจะไม่เปลี่ยนแปลงรูปร่าง มี adhesion ลดลง รวมทั้ง aggregation และ release reaction<sup>30</sup> ระดับ cAMP ที่เพิ่มขึ้น จะยับยั้งการเกิด shape change จึงไม่ adsorb factor Va ขัดขวางการสังเคราะห์ thrombin ได้<sup>31</sup>

#### 2.1 Adenylate cyclase stimulator

PGE<sub>1</sub>, PGI<sub>2</sub> จะกระตุ้น adenylate cyclase เปลี่ยน ATP เป็น cAMP (ตามรูปที่ 1) PGD<sub>2</sub> มีฤทธิ์แรงกว่า PGE<sub>1</sub> 2 เท่า PGI<sub>2</sub> มีฤทธิ์แรงที่สุด มีการใช้ PGI<sub>1</sub> รักษา atherosclerosis obliterans ของขาด้วยการให้ทางหลอดเลือดแดง ช่วยลดความเจ็บปวดได้โดยไม่แก้ไขภาวะอุดตัน หลังจากได้รับยา 2 วัน ทำให้แผลหายเร็วขึ้น ช่วยเพิ่ม capillary blood flow<sup>32</sup> หรือลด platelet micro-aggregate หยุดขบวนการ atherogenesis และเพิ่ม peripheral blood flow

#### 2.2 Phosphodiesterase inhibitor

Phosphodiesterase จะเปลี่ยน cAMP ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้จะทำให้มี cAMP เพิ่มขึ้นไม่ถูกทำลายไป<sup>23</sup>

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase ได้แก่ cilostazol, dipyridamole, papaverine, theophylline, caffeine และ methylxanthines อื่นๆ<sup>34</sup>

#### 2.3 PGI<sub>2</sub> synthesis stimulator

PGI<sub>2</sub> synthesis stimulator ได้แก่ angiotensin II, bradykinin และ thrombin

#### 2.4 PGI<sub>2</sub> degradation inhibitor

คือ PGI<sub>2</sub> analogues ซึ่งออกฤทธิ์อยู่ในกระแสเลือดได้นาน

### 3. ยาต้าน calcium

ยานี้ปิดกั้นการเคลื่อนที่ของ Ca<sup>2+</sup> ในเกร็ดเลือด ได้แก่ verapamil (inhibit epinephrine-induced aggregation), nifedipine (inhibit primary aggregation) chlortetracycline (binds strongly to Ca<sup>2+</sup>, vitamin E (inhibit efflux of Ca<sup>2+</sup>)

### Platelet Inhibitor

บนผิวเกร็ดเลือดมี receptor ของ ADP, epinephrine และ thrombin เมื่อ ADP จับกับ receptor บนเกร็ดเลือดจะทำให้รูปร่างของเกร็ดเลือดเปลี่ยนแปลงไปและในขณะเดียวกันจะยับยั้ง adenylate cyclase

ยาที่ยับยั้ง ADP receptor ได้แก่ ATP, 5'-AMP, 2-methylthio AMP 2-n-amylythio AMP และ 2-chloro AMP

Thrombin กระตุ้นเกร็ดเลือดตั้งแต่ shape change, aggregation และ secretion<sup>22</sup> ด้วยการใช้การเคลื่อนย้าย Ca<sup>2+</sup> ในเซลล์เพื่อกระตุ้นขบวนการต่างๆ ดังกล่าว<sup>35</sup>

α-adrenergic receptors บนผิวเกร็ดเลือดจะกระตุ้น adenylate cyclase โดยตรง เนื่องจากยากกลุ่ม catecholamines จาก α-receptor มีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้งการสร้าง cAMP ยาในกลุ่มนี้ต้าน α-receptor เช่น phentolamine จะลดการสร้าง cAMP ได้ดี<sup>36</sup> เมื่อ epinephrine จับกับ receptor บนผิวเกร็ดเลือดจะชักนำ Ca<sup>2+</sup> ในบริเวณนั้นเข้าสู่เซลล์ทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่ม

กันเห็นเป็น "primary wave" และมี secondary wave (serotonin adenine nucleotides) ตามมา เมื่อเกร็ดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และหลั่งสารต่างๆ ทำให้มีการจับกลุ่มกันมากขึ้น แตกต่างจาก ADP และ thrombin ที่กระตุ้นให้เกร็ดเลือดเปลี่ยนแปลงรูปร่างก่อนที่จะมีการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดซึ่งมีการกระตุ้นให้มี  $Ca^{2+}$  หลังจาก dense tubular system ก่อนที่จะมี permeability ของผนังเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น ยากลุ่มที่ปิดกั้น  $\alpha$ -receptor ได้แก่ phetolamine และ yohimbine เป็นต้น

Setotonin กระตุ้นให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มกันได้ ยาที่ปิดกั้น serotonin receptor ของเกร็ดเลือด ได้แก่ tricyclic antidepressant (chlorpromazine, maitriptyline) tricyclic antihistamines (cyproheptadine, promethazine), d-LSD, methysergide, atropine, pizotifen, cinanserin และ xylamidine ยากลุ่มนี้จะยับยั้ง serotonin ทำให้เกร็ดเลือดไม่เปลี่ยนแปลงรูปร่าง และเพิ่มระดับ cAMP และยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin

ยาปฏิชีวนะ penicillin G และ carbenicillin ขนาดสูงๆ ทำให้มีเลือดออกผิดปกติได้ เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้ง

การจับกลุ่มของเกร็ดเลือดในหลอดทดลอง ยาจะแย่งจับกับ receptor ของ epinephrine ADP และ vWF<sup>37</sup>

### ยาที่มีผลต่อผนังเกร็ดเลือด

ยาบางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด โดยมีผลต่อผนังเกร็ดเลือด ด้วยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด อาจยับยั้ง membrane phospholipase ลดความ affinity หรือ mobility ของ receptor ที่ผนังเกร็ดเลือด และกระตุ้นการส่งผ่าน  $Ca^{2+}$  ผนังเกร็ดเลือด ยากลุ่มนี้แสดงในตารางที่ 2

### ยาที่มีผลต่อ contractile proteins ของเกร็ดเลือด

Contractil protein เป็น actomyosic complex ถ้าถูกยับยั้งจะไม่เกิด clot retraction ยา cytochalasin B จับกับ polymerizing actin ป้องกันไม่ให้ polymers มากขึ้น จึงป้องกันการเกิด pseudopodia จึงมี adhesion และ aggregation ไม่ดี<sup>49</sup> ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเกร็ดเลือด

ยานี้มีฤทธิ์ทำลาย microtubule เช่น colchicine, colcemid, vincristine และ vinblastine ยากลุ่มนี้จะจับกับ tubulin ซึ่งเป็นโปรตีนหลักของ microtubule colchicine ยังยับยั้งการเกาะของเกร็ดเลือดกับผิว collagen ยา colchicine ต้องมีความเข้มข้นมากกว่า

ตารางที่ 2 ยาที่มีผลต่อผนังเกร็ดเลือด

Drug	Action
Dextran <sup>38</sup>	↓ adhesion & aggregation ↑ Clot lysis
Eicosapentaenoic acid <sup>39</sup>	↓ adhesion & aggregation
Ticlopidine <sup>40,41</sup>	inhibit aggregation & secretion impaired interaction of platelets with fibrinogen
Clofibrate, halofenate <sup>42</sup>	↓ aggregation
Etofibrate <sup>43</sup>	↓ aggregation
Propanolol ( $\beta$ -blocker) <sup>44</sup>	inhibit aggregation, phospholipase $A_2$
Furosemide <sup>45</sup>	inhibit aggregation (ADP, Collagen-induced)
Nitrofurantion <sup>45</sup>	inhibit aggregation (ADP, Collagen-induced)
Nitroprusside <sup>47</sup>	inhibit aggregation, accumulation of cAMP
Pyridinol carbamate <sup>48</sup>	inhibit phospholipase C

2.5  $\mu\text{M}$  จึงจะยับยั้ง microtubule ได้ โดยที่ระดับความเข้มข้นมากกว่า 10  $\mu\text{M}$  เป็นขนาดที่ทำให้ตายได้

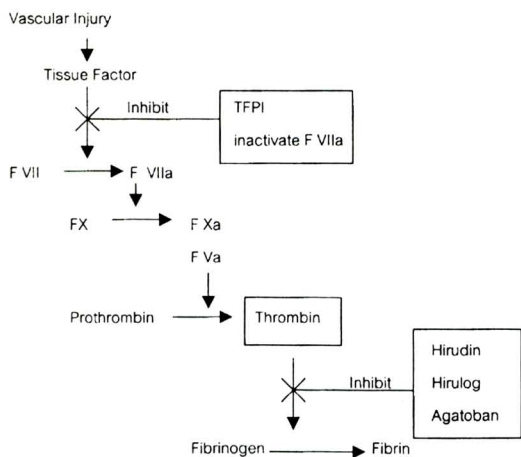
**ยาด้าน Thrombin โดยตรง**

ยา aspirin และ heparin ซึ่งเป็นยาที่ใช้ป้องกันหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจขาด และ stroke พบว่าในผู้ป่วยบางรายไม่ได้ผล<sup>50,51</sup>

เนื่องจาก thrombin ที่เกิดขึ้นจับอยู่ใน fibrin หรือเรียก "bound thrombin" นี้ยังกระตุ้น เกร็ดเลือดให้จับกลุ่มกันได้ ซึ่งเป็นขบวนการที่ไม่อาจยับยั้งได้ด้วย aspirin ผ่านการสังเคราะห์ thromboxane<sup>52</sup> และ bound thrombin นี้มีโครงสร้างที่เปลี่ยนไป heparin ยับยั้งไม่ได้<sup>53,54</sup> นอกจากนี้ heparin ยังถูกทำให้หมดฤทธิ์ในบริเวณนั้นด้วย platelet factor 4 หรือ thrombin inhibitor ที่หลังจากเกร็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้น หลักในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้แก่

1. ป้องกันการเกิด thrombin จากเกร็ดเลือด<sup>54</sup> และขบวนการแข็งตัวของเลือด<sup>16</sup> แผนภูมิที่ 1
2. ยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด
3. ลด thrombogenicity ของหลอดเลือด

Thrombin ที่จับกับ fibrin แล้วเรียก bound thrombin มีฤทธิ์กระตุ้นเกร็ดเลือดให้จับกลุ่มมากขึ้น antithrombin : heparin complex จะจับกับ domain



**แผนภูมิที่ 1** Thrombin generation and inhibition

ที่อยู่ใกล้ๆ กับ domain ที่ fibrin จับอยู่ มันจึงจับไม่ได้ และทำลายไม่ได้ ยาที่ต้าน fibrin-bound thrombin จึงต้องเป็นยาที่มีฤทธิ์ต้าน thrombin โดยตรง (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** Direct antithrombin agents<sup>18</sup>

Agents	Actions
Hirudin	Irreversible antithrombin peptide
Hirulog	Irreversible antithrombin peptide
D-FPRCH <sub>2</sub> Cl	Competitive antithrombin peptide
D-FPRBOH	Bifunctional antithrombin peptide
Argipidine	Synthetic direct antithrombins
Tick anticoagulant	Inhibit thrombin peptide

ยากลุ่มนี้ จะลดการสะสมของเกร็ดเลือดและไฟบรินป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ดี แต่ฤทธิ์การห้ามเลือด (antihemostatic function) เสียไป ผู้ป่วยจะมี bleeding time ยาว<sup>56</sup> จะมีการเสียเลือดมากขึ้น จึงต้องปรับขนาดของยาให้เหมาะสม การให้ยาด้าน thrombin โดยตรงชนิดรับประทาน จะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย deep vein thrombosis โดยไม่ต้องอยู่ในโรงพยาบาล และทดแทน warfarin ได้

**ยาด้าน GP IIb/IIIa complex**

ยาในกลุ่มนี้ (ตารางที่ 4) สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ในหลอดเลือดแดง ของหัวใจได้<sup>58,59</sup> ได้แก่ murine monoclonal antibodies ยับยั้งการจับของ fibrinogen กับ GP IIb/IIIa receptor บนผิวของเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มกันไม่ได้ จึงมีฤทธิ์ anti-hemostatic สูงด้วยมีเลือดออกและ bleeding time ยาวผิดปกติได้ (>30 min) และเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ

ร่วมด้วย ควรใช้ยาในกรณีเป็น aspirin และ heparin -resistance thrombosis RGD-containing peptides จะจับกับ GP IIb/IIIa receptor ป้องกันการจับกับ fibrinogen จึงยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ ยาที่ต้านการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ADP ยากลุ่มนี้สามารถรับประทานได้ จึงใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดระยะยาวได้ดี

#### การใช้ยาด้านเกร็ดเลือดทางคลินิก

ยากลุ่มใหม่ที่ใช้ศึกษาในผู้ป่วยกันมากคือกลุ่ม GP IIb/IIIa antagonist และ direct antithrombin inhibitors ใช้มากในการเสริมการให้ยาละลายลิ่มเลือดใน

ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ใช้แทน heparin ในการทำ percutaneous transluminal angioplasty ใช้ในผู้ป่วย unstable angina และใช้ป้องกัน deep vein thrombosis (ตารางที่ 5)

#### หลักการให้ยาด้านเกร็ดเลือด

การให้ยาด้านเกร็ดเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic effect) จะทำให้มีเลือดออกผิดปกติ (antihemostatic effect) ฉะนั้นยาที่ดีควรจะมีฤทธิ์ antithrombotic มากและ antihemostatic น้อย

1. ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด การให้ยาป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดโดยที่ยังเกิด hemostatic plug ได้ ยา

#### ตารางที่ 4 ยาด้าน GP IIb/ IIIa complex<sup>55,58-61</sup>

Monoclonal antibodies	C7E3, 10E5, AP2, LJ-CP8 MK-383, RO 44
RGD-containing peptide	Trigramin, bitistatin, echistatin kistrin, applaggin, burbourin (snake venom) ARG-GLY- ASP-o-methyltyrosine amide (tetapeptide analogue) MK 852 (cyclic heptapeptide)
ADP-induced aggregation inhibitor	Ticlopidine, clopidogrel

#### ตารางที่ 5 การใช้ยาด้าน GP IIb/IIIa และ thrombin ในภาวะต่างๆ

	GP IIb/IIIa Antagonists (c7E3)	Direct Thrombin Inhibitors (Hirudin, Hirulog)
Coronary thrombolysis <sup>23</sup>	Improved coronary artery patency at 24 h	Patency at 120 min hirulog 87% Heparin 47% p=0.02
Coronary angioplasty <sup>24</sup>	35% reduction in primary Out come events	At 96 h, event occuing in 5.6%, of hirudin and
At 6 months follow up	11% of heparin 26% need repeat revasulazization	
Unstable angina <sup>25</sup>	30 patients C7E3 = 1 events Placebo = 12 events	Hirudin, greater angiogrephic improvement, subsequent MI = 1.7%, placebo = 8%
Venous thrombosis prevention <sup>26</sup>		Hirudin 18% Hirulog 34%

inactivated factor VIIa หรือ tissue factor pathway inhibitor จะทำหน้าที่นี้ได้ดี

2. ให้ยาขนาดน้อยที่ได้ผลดี ยากลุ่ม platelet receptor antagonist มี dose response แคบ ส่วน ยากลุ่ม antithrombin จะมี dose response กว้างกว่า ทำให้สามารถปรับขนาดของยา ให้น้อยที่สุดที่มีฤทธิ์ antithrombotic โดยที่มีเลือดออกน้อยได้

3. ให้ยาในระยะเวลาช่วงสั้นโดยที่ สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้

4. ให้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดเฉพาะที่ อาจใช้ catheter ใส่ไปยังหลอดเลือดที่อุดตันหรือตีบแล้วฉีดยาเข้าไปบริเวณนั้น

5. ไม่ควรให้ยาต้านการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดอยู่แล้ว

### สรุป

ยาต้านเกร็ดเลือดที่ดี และใช้ในระยะเวลายาวได้ควรเป็น ยาที่ ไร้รบกวน และไม่มีฤทธิ์ต้านการเกิดลิ่มเลือดได้ดี โดยที่มีฤทธิ์การห้ามเลือดน้อย คือมีเลือดออกแทรกซ้อน น้อย จึงมีการคิดค้นยาใหม่ๆ ให้มีประสิทธิภาพสูงดังกล่าวเพื่อใช้รักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ที่ไปหล่อเลี้ยงอวัยวะสำคัญ เช่น หัวใจและสมอง

### เอกสารอ้างอิง

1. Triplett DA. Hemostasis: A Case Oriented Approach. New York: Igaku-Shoin, 1985.
2. Ware JA, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry, and function. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps, eds. Williams Hematology. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995:1161-201.
3. Cohen I, Gerrard JM, Bergman RN, et al. The role of contractile filaments in platelet activation. In: Pacters H, ed. Protides of the Biological Fluids: Colloquium 26. Oxford: Pergamon Press, 1979:555-6.
4. Nieuwenhais HK, Sakariassen KS, Hoddijk WPW, et

- al. Deficiency of platelet membrane glycoprotein Ia associated with a decreased platelet adhesion to sub-endothelium: A defect in platelet spreading. Blood 1986;68:692-5.
5. Turitto VT, Weiss HJ, Zimmerman TS, Susman II. Factor VIII/von Willebrand factor in subendothelium mediates platelet adhesion. Blood 1986;68:823.
6. Piotrowicz RS, Orzechowski RP, Nugent DJ, et al. Glycoprotein Ic/Iia functions as an activation-indepen- t fibronectin receptor on human platelets. J Cell Biol 1988;106:1359-64.
7. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Von Willebrand factor and von Willebrand's disease. Blood 1987;70:895.
8. Nichols WL, Gerrard JM, Didisheim P. Platelet structure, biochemistry and physiology. In: Poller L, ed. Recent Advance in Blood Coagulation. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981:1-39.
9. Berndt MC, Gregory C, Dowden G, et al. Thrombin interactions with platelet membrane protein. Ann NY Acad Sci 1986;485:374-86.
10. Sixma JJ, Wester J. The hemostatic plug. Semin Hematol 1977;14:265.
11. Cliveden PB, Salzman EW. Platelet metabolism and the effect of drugs. In: bowie EJW, Shap AA. Hemostasis and Thrombosis. London: Butterworths, 1985;1-35.
12. Bell RL, Kennerly DA, Stanford H, Majerus PW. Diglyceridilipase: a pathway for aracidonic acid release from human platelets. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:3238-41.
13. Ritten house-Simmons S. Indomethacin-induced accumulation of diglyceride in activated human platelets. The role of diglyceride lipase. J Biol Chem 1980;255:2259-62.
14. Winocour PD, Kinlough-RL, Mustard JF. Effect of the phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor mepacrine on aggregation of washed rat platelets. Fed Proc 1979;38:1271.
15. Hong S-C L, Levine L. Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-

- inflammatory corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:1730-4.
16. Nelson WR, Taylor GA. In vitro inhibition of endotoxin-induced platelet aggregation with hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef). *Scand J Haematol* 1975;15:35-44.
  17. Blajchman MA, Senyi AF, Hirsh J, et al. Shortening of the bleeding time in rabbits by hydrocortisone caused by inhibition of prostacyclin generation by the w=vessel wall. *J clin Invest* 1979;63:1026-35.
  18. Cheung WY. Calmodulin plays a pivotal role in cellular grgulation. *Science* 1979;207:19-27.
  19. Klee CB, Crouch TB, Richman PG. Calmodulin. *Ann Rew Biochem* 1980;49:489-515.
  20. Low PS, Lloyd DH, Stein TM, Rogers JA. Calcium displacement by local anesthetics. Dependence an pH and anesthetic charge. *J Biol chem* 1979;254:4199-25.
  21. Wong PYK, Chemg WY. Calmodulin stimulates human platelet phospholipase A<sub>2</sub>. *Biochem Biophys Res Comu* 1979;90:473-80.
  22. Gerrard JM, White JG, Rao GHR, Townsend D. Localization of platelet prostaglandin production in the platelet dense tubular system. *Am J Pathol* 1976;83: 283-98.
  23. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 1971;231:235-7.
  24. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthesis by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3073-6.
  25. Ali M, Mcdunald JWD. Reversible and irreversible inhibition of platelet cyclooxygenase and serotonin release by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Thromb Res* 1978;13:1057-65.
  26. Marcus AJ, Weksler BB, Jaffe EA, Braekman MJ. Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endo-peroxides by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1980;66:979-86.
  27. Needleman P, Raz A, Ferrendelli JA, Minkes M. Application of imidazole as a selective inhibitor of thromboxane synthetase in human platelets. *Proc Ntl Acad Sci USA* 1977;74:1716-20.
  28. Hokama Y, Morita AH, Abad MA, et al. Effect of levamisole on aggregation of platelet stimulated with compounds associated with the prostaglandin synthe-tic pathway. *Res Commu Clem Pathol Phramacol* 1978;19:141-9.
  29. Lebreton GC, Venton DL, Enke SE, Halusha PV. 13-Azaprostanoic acid: a specific antagonist of human blood platelet thromboxan/ebdoperoxides receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:4097-1001.
  30. Weiss HJ, Turitto VT. Prostacyclin (Prostaglandin 12, PGI<sub>2</sub>) inhibits platelet adhesion and thrombus forma-tion on subendothelium. *Blood* 1979;53:244-50.
  31. Ehrman M, Jaffe EA, Weksler BB. Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) inhibits the development in platelets of ADP and arcahidonate-mediated shape change and procoagulant activity. *Cire Res* 1979;27:293a.
  32. Szczeklik J, Szczeklik A, Nizankovaski R. Haemody-namic changes induced by prostacyclin in man. *Br Heart J* 1979;44:254-8.
  33. Mills DCB, Smith JP. The influence on pletelet aggre-gation of durgs that affect the accumulation of adeno-sine 3',5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J* 1971;121:185-96.
  34. Moncada S, Korburt R. Dipyridamole and other pho-sphodiesterase inhibitor act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* 1978; 1:1286-9.
  35. Lyons RM, Show JD. Interaction of Ca<sup>2+</sup> and protein phosphorylation in the rabbit platelet release reaction. *J Clin Invest* 1980;65:242-55.
  36. Steer ML, Wood A. Regulation of human platelet adenylate cyclase by epinephrine, prostaglandin E<sub>1</sub>, and guanidine nucoetides. *J Biol Chem* 1979;254:

- 10791-7.
37. Shattil SJ, Bennett JS, McDonough M, Turnbull J. Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. *J Clin Invest* 1980;65:329-37.
  38. Ts'ao CH, Drajewski DV. Effect of dextran on platelet activation by polymerizing fibrin. *Am J Pathol* 1982; 106:1-7.
  39. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2:433-5.
  40. Conrad J, Lecrabier C, Scarabin PY, et al. Effects of long-term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables. *Thromb Res* 1980; 20:143-8.
  41. David JL, Monfort F, Herion F, Raskinet R. Compared effects of three dose-levels of ticlopidine on platelet function in normal subjects. *Throm Res* 1979;14:35-49.
  42. Favis GR, Colman RW. The action of halofenate on platelet shape change and prostaglandin synthesis. *J Lab Clin Med* 1978;92:409-16.
  43. Ortega MP, Sunkel C, Armijo M, Priego JG. Effects of etofibrate on platelet function: in vitro studies in human plasma. *Thromb Res* 1980;19:409-16.
  44. Weksler BB, Gillick M, Pink J. Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 1977;49:185-96.
  45. Rossi EC, Levin NW. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by furosemide. *J Lab Clin Med* 1973;81:140-7.
  46. Rossi EC, Levin NW. Inhibition of primary ADP-induced platelet aggregation in normal subjects after administration of nitrofurantoin. *J Clin Invest* 1973;52: 2457-67.
  47. Saxon A, Kattlove HE. Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor. *Blood* 1976; 47:957-61.
  48. Walenga R, Vanderhock JK, Feinstein MB, Serine esterase inhibitors block stimulus-induced mobilization of arachidonic acid and phosphatidyl inositide-specific phospholipase C activity in platelet. *J Biol Chem* 1980; 255:6024-7.
  49. Lin DC, Tobin KD, Grumet M, Lin S. Cytochalasins inhibit nuclei-induced actin polymerization by blocking filament elongation. *J Clin Biol* 1980;84:455-60.
  50. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988;296:320-31.
  51. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
  52. Dalen JE, Hirsh J. Third ACCP conference on anti-thrombotic therapy. *Chest* 1995;98:1S-174S.
  53. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.
  54. Hanson SR, Harker LA. Interruption of acute platelet-dependent thrombosis by the synthetic antithrombin D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arynyl chloromethylketone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3184-8.
  55. Harker LA, Maraganore JM, Hirsh J. Novel antithrombotic agents. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: JP Lippincott, 1994;1638-60.
  56. Harker LA, Kelly AB, Hanson SR, et al. Interruption of vascular thrombus formation and vascular lesion formation by dietary n-3 fatty acids in fish oil in non human primates. *Circulation* 1993;87:1017-29.
  57. Harker LA, Hanson SR, Kelly AB, et al. Prevention of injury-induced vascular stenosis by transient inhibition of tissue factor (TF)-dependent thrombus formation. *Thromb Haemost* 1995.

58. Hanson SR, Pareti FI, Ruggeri ZM, et al. Effects of monoclonal antibodies against the platelet glycoprotein lib/IIIa complex on thrombosis and hemostasis in the baboon. *J Clin Invest* 1988;81:149-58.
59. Collier BS, Anderson K, Weisman HF. New antiplatelet agents: Platelet GP lib/IIIa antagonists. *Thromb Haemost* 1995;74:302-8.
60. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein lib/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
61. Harker LA. Platelets and vascular thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:1006-7.
62. Kleinman NS, Ohman ME, Califf RM, et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab following thrombolytic therapy: results of the TAMI 8 pilot study. *J AM Coll Cardiol* 1993;22:318-9.
63. Topol ET, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet lib/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. *Lancet* 1994;343:881-6.
64. Simoons ML, Lan de Boer M, Brand M, et al. Randomized trial of a lib/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation* 1994;89:596-603.
65. Friksson BI, Kalebo P, Ekman S, et al. Effective prevention of thromboembolic complications after total hip replacement with three different doses of recombinant hirudin, CGP 39393. *Circulation* 1994;90:1-569.