

SY6 ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มใหม่ (New Antiplatelets)

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบัน aspirin เป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางเพื่อลดการทำงานของเกร็ดเลือดเพราะมีประสิทธิภาพดีและราคาถูกมาก นอกจากนี้ aspirin ยังเป็นยาเก่าแก่ที่ใช้กันมานาน จึงมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยานี้มากมาย ทำให้ง่ายต่อการพิจารณาสั่งจ่ายยา แต่ขนาดยาที่เหมาะสมยังไม่มี การสรุปแน่นอน การใช้ aspirin ขนาดต่ำเชื่อว่าจะได้ผลยับยั้งเฉพาะ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดทำให้ TXA_2 ลดลง โดยไม่มีผลต่อเอนไซม์ cyclo-oxygenase ของผนังหลอดเลือด ทั้งนี้เพราะเอนไซม์ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดมีความไวต่อยานี้มากกว่า cyclo-oxygenase ของผนังหลอดเลือด เมื่อใช้ aspirin ในขนาดต่ำๆ จึงยังคงมี PGI_2 สังเคราะห์จากผนังหลอดเลือดมาช่วยขยายหลอดเลือดและยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด

แต่ในความเป็นจริงแล้วเชื่อว่า เราไม่สามารถแยกสองปฏิกิริยานี้ออกจากกันโดยสิ้นเชิง และ PGI_2 ก็เป็นสารสำคัญซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณที่มันถูกหลั่งออกมา เพื่อลดการเกาะของเกร็ดเลือดบนผนังหลอดเลือด¹ จึงต้องคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากมี PGI_2 ลดลงด้วย อย่างไรก็ดีมีการทดสอบผลของ aspirin ขนาดต่ำ โดยให้อาสาสมัครสุขภาพสมบูรณ์และผู้ที่เคยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรับประทาน aspirin วันละ 20-40 มก. ติดต่อกันเป็นเวลานานๆ ปรากฏว่าเมตาบอลิซึมของ PGI_2 ที่ขับออกทางปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง^{2,3} แต่ระดับ TXB_2 ในเลือดและการทำงานของเกร็ดเลือดที่เกิดเนื่องจาก TXA_2 ลดลง⁴ จึงเชื่อว่าการให้ aspirin ขนาดต่ำๆ เพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดมีประโยชน์ในการช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด stroke หรือลดอัตราตายในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดชั่วคราวหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายได้

ในทางปฏิบัติมีการให้ aspirin ในขนาดต่างๆ กันเช่น 100-200 มก. ทุก 2-3 วัน จนถึงขนาดสูงมากคือ 650 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 320 มก. วันละ 4 ครั้ง การใช้ aspirin ในกรณีนี้แม้ว่าขนาดยาที่ใช้ค่อนข้างต่ำแต่ก็อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ ได้เช่นเดียวกับการใช้ aspirin ในขนาดเพื่อลดไข้และบรรเทาปวด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย ระคายเคืองเยื่อเมือกเพาะอาหาร มีเสียงในหู เป็นต้น

ในรายที่เมื่อใช้ยาชนิดเดียวแล้วได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ อาจใช้ยาต้านเกร็ดเลือดหลายชนิดร่วมกันได้แต่พึงระลึกเสมอว่าการที่จะใช้ cyclo-oxygenase inhibitor ให้ได้ผลจะต้องให้ยาในขนาดที่สามารถไปยับยั้งเฉพาะที่เอนไซม์ของเกร็ดเลือดเท่านั้น หากให้ยาขนาดสูงจนเกิดผลรบกวนการสร้าง PGI_2 จากผนังหลอดเลือดด้วย การป้องกันการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดย่อมจะไม่ได้ผล ในทางปฏิบัติการควบคุมขนาดยาให้เหมาะสมนั้นทำได้ยากเพราะเกร็ดเลือดของแต่ละคนไวต่อยาต่างกัน จึงมีผู้สังเคราะห์ cyclo-oxygenase inhibitor ใหม่ ๆ ขึ้นเพื่อใช้เป็นยาต้านเกร็ด

เลือด คือ indobufen⁵, ditazole⁶ เป็นต้น สารเหล่านี้มีคุณสมบัติพิเศษคือ ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดเท่านั้น โดยเป็น reversible inhibitor การสร้างโปรสตาแกลนดินอื่นๆ และ PGI₂ จะถูกรบกวนแต่เพียงเล็กน้อย อาการข้างเคียงเนื่องจากการขาดโปรสตาแกลนดินที่เนื้อเยื่อบริเวณอื่นจึงเกิดไม่รุนแรงเท่า cyclo-oxygenase inhibitor ที่ใช้อยู่เดิม

อาการข้างเคียงเนื่องจากการใช้ cyclo-oxygenase inhibitor คือ เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ง่าย ปวดศีรษะ มึนงง ท้องผูก เลือดออกง่าย หลอดลมหดเกร็ง ผื่นตามผิวหนัง เป็นต้น

เนื่องจากการใช้ cyclo-oxygenases มีข้อจำกัดด้านขนาดยาและผู้ป่วยบางคนอาจทนต่ออาการข้างเคียงบางอย่างไม่ได้ จึงมีการพัฒนายาต้านเกร็ดเลือดอื่นมาใช้ ยากลุ่มที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย คือ

1 Platelet ADP-receptor antagonists

ADP⁷ คือสารกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดตัวแรกที่ถูกค้นพบ สารนี้เกี่ยวข้องกับเกร็ดเลือดคือทำให้เกิด

(1) การเปลี่ยนรูปร่างของเกร็ดเลือด เมื่อเกร็ดเลือดถูก ADP กระตุ้นให้เกาะกลุ่ม ใน 2-3 วินาทีแรกจะเกิดการเปลี่ยนรูป ให้เป็นลักษณะมีขายื่นหลายขา ทำให้เกร็ดเลือดเชื่อมต่อกันได้ง่าย ขั้นตอนนี้ต้องการพลังงาน ซึ่งเชื่อว่าจะได้จาก phosphorylation ของ myosin

(2) การเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เกิดขึ้นภายใน 1 นาทีหลังจากถูกกระตุ้นด้วย ADP หรือสารจำพวก fibrinogen, thrombospondin เป็นการจับกันระหว่าง glycoprotein IIb/IIIa บนผนังเกร็ดเลือดกับ fibrinogen โดยทันทีที่เกร็ดเลือดมีการเปลี่ยนรูปร่าง ADP จะกระตุ้นให้ fibrinogen จับกับ GP IIb/IIIa การจับนี้จะส่งผลต่อเนื่องให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น

(3) การหลั่งสารสื่อ ADP กระตุ้นให้มีการหลั่งสารสื่อจาก granule ภายในเกร็ดเลือด เช่น มีการหลั่ง ADP เพิ่มขึ้น หลั่ง calcium, serotonin จาก dense granule นอกจากนี้ ADP ยังเสริมฤทธิ์ของสารกระตุ้นเกร็ดเลือด เช่น collagen, thrombin

Ticlopidine^{8,9}

เมื่อทดสอบฤทธิ์ของ ticlopidine กับเกร็ดเลือดโดยตรงจะพบว่ายานี้สามารถห้ามการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย ADP ได้ ซึ่งผลดังกล่าวนี้คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดเมื่อฉีด PGI₂ เข้าหลอดเลือดดำ แต่ฤทธิ์ของ PGI₂ จะคงอยู่เฉพาะขณะฉีดยาเข้าเท่านั้น ส่วน ticlopidine นั้น ผลต้านเกร็ดเลือดจะคงฤทธิ์อยู่นานหลายวัน นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับ ticlopidine ยังมี bleeding time ยาวนานขึ้นและ platelet survival สั้นลง แต่ระดับ cAMP และ arachidonic acid metabolism ไม่มีการเปลี่ยนแปลง Caea และคณะ¹⁰ พบว่าเกร็ดเลือดของผู้ที่ได้รับยา ticlopidine จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ ADP เช่นเดียวกับเกร็ดเลือดของผู้ป่วยโรค Glanzman's thrombasthenia (เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่กำเนิด) กล่าวคือ เมื่อกระตุ้นการเกาะกลุ่มของ

เกร็ดเลือดด้วย ADP เกร็ดเลือดของผู้ป่วยสองกลุ่มนี้จะมีการจับของ fibrinogen บน platelet receptor อย่างผิดปกติ จึงเชื่อว่า ticlopidine คงจะยับยั้ง ADP receptor บนเกร็ดเลือดทำให้ ADP ไม่สามารถเหนี่ยวนำกระบวนการทำงานของเกร็ดเลือดดังกล่าวแล้วข้างต้น

Balsano และคณะ¹¹ ทดสอบประโยชน์ของ ticlopidine ในผู้ป่วย unstable angina 652 คน ที่เข้าโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีเดิมคือให้ยา β -blocker, calcium antagonist และ nitrates เท่านั้น หรือให้ ticlopidine ร่วมกับการรักษาแบบเดิม โดยให้ ticlopidine 250 มก. วันละ 2 ครั้งภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเข้าโรงพยาบาลและให้ยาติดต่อกันนาน 6 เดือน ผลปรากฏว่าการให้ ticlopidine ร่วมด้วยลดอัตราเสี่ยงต่อการตายหรือการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายลง 46% เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาแบบเดิม ยานี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่แพ้ aspirin¹²

อาการข้างเคียงที่เกิดเนื่องจากการใช้ ticlopidine คือ อาการในระบบทางเดินอาหาร (ท้องเสีย 20%) อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่น คัน ความผิดปกติของระบบเลือด เช่น เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ และมีเลือดออกง่ายผิดปกติ แต่อาการข้างเคียงต่างๆ มักไม่รุนแรงและหายได้เมื่อหยุดยา ยกเว้นความผิดปกติของระบบเลือดจึงควรตรวจเลือดผู้ป่วยเป็นระยะๆ ระหว่างใช้ยานี้ โดยเฉพาะในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา นอกจากนี้มีรายงานว่ายานี้อาจทำให้ระดับ cholesterol ในเลือดสูงขึ้นด้วย ข้อห้ามใช้ของยานี้คือ ห้ามใช้ในผู้ที่กำลังได้รับยา heparin ขนาดสูง ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบเลือด มีแผลในทางเดินอาหาร มีเลือดออกอย่างเฉียบพลันหรือมีเลือดออกในสมอง

ขนาดทั่วไปของ ticlopidine คือ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง แต่อาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 1,000 มก./วัน ในระยะสั้นๆ และมีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิด

Clopidogrel¹³⁻²⁰

เป็นอนุพันธ์ของ ticlopidine ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ADP-receptor ของเกร็ดเลือดแรงกว่า ticlopidine และก่อให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่า ticlopidine

เมื่อ clopidogrel ยับยั้งการจับของ ADP บน platelet receptor จะเป็นผลให้ ADP ไม่สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงที่ glycoprotein GPIIb/IIIa complex ซึ่งปกติเมื่อจะเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ADP หรือตัวเหนี่ยวนำอื่นจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ GPIIb/IIIa ทำให้ fibrinogen สามารถจับกับ GPIIb/IIIa ได้ง่าย จึงเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดขึ้น โดยมี fibrinogen เป็นตัวเชื่อม ดังนั้น clopidogrel จึงมีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด และพบว่าผลนี้เกิดอย่างถาวรด้วย อย่างไรก็ดี เชื่อว่าก่อนที่ clopidogrel จะแสดงผลต่อเกร็ดเลือด ยานี้ต้องถูกเปลี่ยนรูปในร่างกายให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ก่อน แต่จนถึงปัจจุบัน เรายังไม่สามารถตรวจแยกสารออกฤทธิ์ดังกล่าวได้ นอกจาก ADP แล้ว clopidogrel จะยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดที่เหนี่ยวนำด้วยตัวกระตุ้นอื่นด้วย โดยจะไปขัดขวางกระบวนการกระตุ้นเกร็ดเลือดที่เกิดอย่างต่อเนื่องที่ขั้นตอนการหลั่ง ADP แต่พบว่า clopidogrel ไม่มีผลต่อการทำงานของ phosphodiesterase

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ clopidogrel ทางคลินิกใน CAPRIE trial ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการนี้ 19,185 คน ทำการศึกษาร่วมกันถึง 384 สถาบันในประเทศต่าง ๆ เปรียบเทียบการใช้ยา clopidogrel (วันละ 75 มก.) กับการใช้แอสไพริน (วันละ 325 มก.) ในผู้ที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 35 วันที่ผ่านมา หรือผู้ที่เป็น ischemic stroke ภายใน 6 เดือน และมีอาการผิดปกติของระบบประสาทน้อย 1 สัปดาห์ หรือผู้ที่มีอาการที่เกิดเนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องนานเฉลี่ย 1.6 ปี (ระยะเวลายาวที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับยา คือ 3 ปี) ผลปรากฏว่า clopidogrel ลดอัตราการเกิด ischemic stroke ใหม่ อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายใหม่ และอัตราการตายเนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดได้มากกว่าแอสไพรินและเมื่อคิดคำนวณ clinical end-point เหล่านี้รวมกัน จะพบว่า clopidogrel ลดอัตราเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติเหล่านี้ได้มากกว่าแอสไพริน แต่ผลต่างทางสถิติไม่ชัดเจนนัก (อัตราการเกิดความผิดปกติในกลุ่ม clopidogrel = 9.78% กลุ่มแอสไพริน = 10.64%)

เภสัชจลนศาสตร์¹⁸⁻²⁰

เมื่อรับประทาน clopidogrel 75 มิลลิกรัม ซ้ำกันหลายครั้ง ยาจะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว แต่ยานี้เป็น prodrug ดังนั้นเมื่อเข้าสู่ร่างกายต้องถูกออกซิไดซ์เป็น 2-oxo-clopidogrel โดย CYP2B6 และ 3A4 ก่อน จากนั้นจะถูกไฮโดรไลซ์ต่อเป็น thiol derivative จึงจะอยู่ในรูปที่สามารถจับกับ platelet receptor ได้อย่างถาวรและรวดเร็ว นอกจาก active metabolite ที่กล่าวแล้วนี้ ยังพบว่า clopidogrel ในร่างกายส่วนใหญ่ (85% ของยาที่อยู่ในกระแสเลือด) จะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับเป็น carboxylic acid derivative ซึ่งเป็นรูปที่หมดฤทธิ์ โดยจะตรวจพบ inactive metabolite นี้ในปริมาณสูงสุดในเลือดหลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง

Clopidogrel และเมตาบอไลต์สำคัญของมันจับกับพลาสมาโปรตีนได้ 98% และ 94% ตามลำดับ 50% ของยาในร่างกายจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ส่วนอีก 46% ถูกขับออกทางอุจจาระ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 8 ชั่วโมง

อาการข้างเคียง

จากการประเมินผู้ใช้ clopidogrel ขนาด 75 มก./วัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้ดี โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ใช้ยาแอสไพริน ดังนี้

การมีเลือดออกผิดปกติ มีอัตราการเกิด 9.3% โดยกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel มีอัตราการเกิดอาการรุนแรง 1.4% ส่วนกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน มีอัตราการเกิดอาการรุนแรง 1.6%

ผู้ใช้ clopidogrel มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.0% และ 0.7% ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนผู้ใช้แอสไพริน มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.7% และ 1.1% ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อัตราการมีเลือดออกในสมองในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel = 0.4% ส่วนผู้ได้รับแอสไพรินมีอัตรา 0.5%

นอกจากอาการเลือดออกผิดปกติแล้ว มีรายงานว่า การใช้ clopidogrel อาจเกิดเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำมาก (4 คน) พบ 1 คน เกิด aplastic anemia เกร็ดเลือดต่ำมาก ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย กระเพาะอาหารอักเสบ ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน แผลในทางเดินอาหาร (0.7% แต่ แอสไพริน พบได้ 1.2%) ผิวหนังผิดปกติ ผื่นผิวหนัง คัน ปวดศีรษะ วิงเวียน การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ

2. Platelet glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists

เมื่อเกร็ดเลือดถูกกระตุ้น GP IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือดก็จะถูกกระตุ้นด้วย receptor นี้เป็น adhesive receptor (integrins) family ประกอบด้วย 2 transmembrane protein คือ α_{IIb} และ β_3 units และเป็น glycoprotein ที่เฉพาะสำหรับเกร็ดเลือดเท่านั้น บนผนังเกร็ดเลือดแต่ละอัน จะมี GP IIb/IIIa receptor อยู่ 50,000–80,000 receptors

การกระตุ้นเกร็ดเลือดจะทำให้ receptor นี้เปลี่ยนแปลงรูปร่าง ligand ธรรมชาติของ receptor นี้ (เช่น fibrinogen, vWF) จึงเข้าจับกับ receptor ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้น GP IIb/IIIa receptor ที่อยู่บนผนังเกร็ดเลือด ยังทำให้ GP IIb/IIIa receptor ที่เก็บอยู่ภายในเกร็ดเลือดเคลื่อนออกมาที่ผนังเกร็ดเลือดด้วย ผลเหล่านี้ทำให้มีการปรากฏของ GP IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น

Fibrinogen เป็น dimeric molecule ที่ประกอบด้วย α , β , γ chain บน α chain มี RGD sequence (ซึ่งเป็น amino acid 3 ตัว ต่อกันคือ arginine-glycine-aspartic acid) และที่ carboxyl terminal ของ γ chain มี 6 amino acid ต่อกันเป็น KQAGDV sequence (คือ lysine-glutamic acid-alanine-glycine-aspartic acid-valene)

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่า 85% ของ GP IIb/IIIa ของเกร็ดเลือดจะจับกับ fibrinogen ที่ RGD region ส่วนอีก 15% ของ GP IIb/IIIa จะจับที่บริเวณอื่น

vWF มีความสำคัญเช่นเดียวกับ fibrinogen ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด สารนี้จับกับ GP IIb/IIIa receptor ได้มากกว่า 1 receptor และทำหน้าที่คล้าย fibrinogen คือ เป็นตัวเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือด ทำให้เกิดโครงสร้างตาข่ายในกลุ่มเกร็ดเลือดที่มาเกาะกัน

GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

2.1 Noncompetitive antagonist

เป็น monoclonal antibody ซึ่งเป็น glycoprotein GP IIb/IIIa receptor antagonist ตัวแรกที่พบ และเป็น murine monoclonal antibody จากนั้นมีการปรับปรุงโครงสร้างเพื่อลดข้อเสีย ด้าน immunogenicity จนในที่สุดได้สารซึ่งนำมาใช้ในปัจจุบัน คือ abciximab

Abciximab

เป็น Fab fragment ของ chimeric-human-murine monoclonal antibody, 7E3 ส่วนที่สามารถจับอย่างจำเพาะกับ glycoprotein IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือด โมเลกุลของ abciximab ประกอบด้วยกรดอะมิโน 439 ตัว โดยมี 50% เป็น murine sequence และอีก 50% เป็น human sequence ตรวจไม่พบคาร์โบไฮเดรตในโมเลกุล abciximab²¹⁻²³

เนื่องจาก abciximab คือ chimeric-monoclonal antibody ในส่วนของ Fab fragment ซึ่งมีความจำเพาะในการจับกับ glycoprotein IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือด เมื่อ abciximab จับบน receptor นี้จะส่งผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดอย่างเด่นชัด โดยขั้นตอนการออกฤทธิ์นี้เป็นขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ทั้งนี้เพราะโดยปกติเมื่อเกร็ดเลือดถูกกระตุ้นด้วยสารที่เหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดจะเกิด conformational change ทำให้ GP IIb/IIIa receptor ถูก adhesive molecules (สารที่ก่อให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เช่น fibrinogen, von Willebrand factor เป็นต้น) จับได้ง่ายขึ้น และมีการหลั่งสารสื่อต่าง ๆ ออกจากเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นแล้ว เพื่อไปกระตุ้นเกร็ดเลือดอื่นเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ fibrinogen จะเกาะบน GP IIb/IIIa receptor ทำให้เกร็ดเลือดรวมกลุ่มกันโดยมี fibrinogen เป็นตัวเชื่อม ผลคือเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด แต่ abciximab จะทำให้เกิด steric hindrance และ/หรือ conformational change ที่ GP IIb/IIIa receptor ทำให้ adhesive molecule ไม่สามารถจับกับรีเซปเตอร์นี้ จึงยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้²⁴⁻²⁵

จากการศึกษาในขั้นตอนก่อนคลินิก²⁶⁻²⁸ พบว่า abciximab มีประสิทธิภาพสูงกว่า aspirin ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ทั้งเมื่อทำการทดสอบนอกห้อง และเมื่อศึกษาผลการเกิด acute occlusion เนื่องจาก platelet thrombus โดยใช้ canine anterior left descending coronary angioplasty model นอกจากนี้ abciximab ยังลดระยะเวลาการเกิด reperfusion ลดขนาดของ tPA ที่ต้องใช้เพื่อให้เกิด reperfusion และป้องกัน reocclusion ใน acute myocardial infarction models ด้วย

การทดลองใช้ abciximab ทางคลินิกใน multicenter study ที่สำคัญ มี 3 การทดลอง คือ EPIC, CAPTURE และ EPILOG study

EPIC study²⁹⁻³⁰ เป็นการศึกษาแรก มีอาสาสมัครมากถึง 2,099 คน เป็นผู้ที่คาดว่าจะมีความเสี่ยงสูงต่อการทำ percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) โดยดูจากอาการและรอยโรค ผู้ป่วย 696 คนได้รับยาหลอก 695 คนได้รับ abciximab แบบ bolus (25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 708 คนได้รับ abciximab แบบ bolus ตอนเริ่มทำ PTCA ตามด้วยรับยาอย่างต่อเนื่องโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอีก 12 ชั่วโมง ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกคนได้รับแอสไพริน และ heparin ด้วย ผลปรากฏว่า primary end-point (การตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การรับ การผ่าตัดฉุกเฉินภายใน 30 วันหลังการทำ PTCA) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ abciximab แบบ bolus ร่วมกับ infusion (อุบัติการณ์ของ primary endpoint = 8.3%) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก (อุบัติการณ์ primary end-point = 12.8%) ส่วนกลุ่มที่ได้รับแบบ

bolus อย่างเดียวพบว่า อุบัติการณ์ primary end point ลดลงเล็กน้อย (11.4%) แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติกับกลุ่มได้รับยาหลอก

EPILOG³¹ study ศึกษาในผู้ป่วย 2,792 คน เป็นผู้ป่วยที่คัดเลือกแล้วว่าต้องทำ PTCA และผู้ที่รับการทำให้ PTCA อย่างฉุกเฉิน ผู้ป่วย 918 คนได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน 935 คนได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ 939 คนได้รับยาหลอกร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน ขนาดยา abciximab ที่ใช้คือ 0.25 มก./กก. แบบ bolus ตามด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในขนาด 0.125 มก./กก./นาที่ ผลปรากฏว่าอัตราการเกิด primary end point = 5.4% ในกลุ่มที่ได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน 5.2% ในกลุ่มที่ได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ และ 11.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ

เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 6 เดือน พบว่าใน EPIC study อัตราการเกิด primary end point ในกลุ่มที่เคยได้รับ abciximab ยังคงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ใน EPILOG study ไม่พบข้อดีประการนี้

CAPTURE study³² ศึกษาในผู้ป่วย 1,265 คน ใช้ยาหลอก 635 คน และรับการรักษาด้วย abciximab 630 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีกำหนดแน่นอนว่าจะรับการทำให้ coronary angioplasty เพราะเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย heparin และไนเตรตอยู่ก่อนแต่การตอบสนองต่อยาไม่ดีพอ (ดื้อยา) จึงมีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผลการศึกษาพบว่าเมื่อฉีด abciximab ขนาด 0.25 มก./กก. แบบ bolus แก่ผู้ป่วยก่อนรับการผ่าตัด 18-24 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 10 มก./นาที่ อย่างต่อเนื่องจนหลังผ่าตัด 1 ชั่วโมง primary end point (การตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การรับการผ่าตัดฉุกเฉินภายใน 30 วันหลังการทำ PTCA) ลดลงจาก 15.9% (กลุ่มยาหลอก) เหลือ 11.3% (กลุ่ม abciximab)

เภสัชจลนศาสตร์^{23,33-34}

เมื่อฉีด abciximab แบบ bolus เข้าหลอดเลือดดำในขนาด 0.25 มก./กก. ตามด้วยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องอีก 12 ชั่วโมง ในขนาด 10 มก./นาที่ abciximab จะออกฤทธิ์ด้านการทำงานของเกร็ดเลือดและสามารถตรวจพบความเข้มข้นของยานี้ในพลาสมาได้ทันทีที่ยาเข้าสู่ร่างกาย 60% ของขนาดยา 0.25 มก./กก. หรือ 90% ของ 0.15 มก./กก. ที่ให้แบบ bolus ไปจับกับเกร็ดเลือด ผลการยับยั้ง GP IIb/IIIa receptor เกิดมากถึง 80% หลังให้ bolus dose ของ abciximab 0.25 มก./กก. และหากให้ยาต่อไปการยับยั้งที่รีเซพเตอร์นี้จะคงอยู่ต่อไปในระดับนี้ จนเมื่อหยุดยาฤทธิ์ยับยั้งรีเซพเตอร์จะค่อย ๆ ลดลงและการทำงานของเกร็ดเลือดจะกลับสู่ปกติบางส่วนภายในไม่กี่ชั่วโมง หลังหยุดยา 1 สัปดาห์จะมีรีเซพเตอร์ 10-20% ที่ยังคงถูกยับยั้งอยู่ ค่าครึ่งชีวิตของ abciximab น้อยกว่า 10 นาที ส่วนค่าครึ่งชีวิตช่วงหลัง (second phase) 30 นาที

จากการศึกษาแบบ *in vivo* พบว่าการให้ยาแบบ bolus ในขนาด 0.1–0.3 มก./กก. จะให้ผลการตอบสนองต่อยาแปรผันตามขนาดยาที่ให้ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาอย่างละเอียดเกี่ยวกับการกำจัด abciximab ออกจากร่างกาย แต่เนื่องจาก abciximab เป็นโปรตีนประเภทเดียวกับ Fab ของ immunoglobulin จึงเชื่อว่าสารนี้จะถูกกรองดูดกลับ และสลายที่ไต และตรวจไม่พบเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ abciximab

อาการข้างเคียง

อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ การมีเลือดออกผิดปกติ ซึ่งจากการทดลองทางคลินิกทั้ง 3 การทดลองที่กล่าวแล้วข้างต้น ได้สรุปว่าเมื่อใช้ abciximab ร่วมกับ heparin จะเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ abciximab ยังทำให้เกร็ดเลือดต่ำ (พบได้ 165 คน จาก 5,461 คน) โดย 4 จาก 575 คน เกิดเกร็ดเลือดต่ำภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับ abciximab ครั้งแรก

อาการอื่นที่พบบ่อย (เกิด $\geq 5\%$ ของผู้ให้ยา) คือ ปวดหลัง 17.6% ความดันโลหิตต่ำ 14.4% คลื่นไส้ 13.6% ปวดหน้าอก 11.4% อาเจียน 7.3% ปวดศีรษะ 6.4% และปวด 5.4%

ยังไม่มีรายงานการแพ้ยา

2.2 Competitive antagonists

เป็นสารพวก peptide และ peptidemimetics

GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็นสาร peptide คือ eptifibatide สารนี้สังเคราะห์ขึ้นโดยให้มี amino acid sequence คล้าย RGD sequence ของ fibrinogen คือเป็น KGD sequence แทน (lysine-glycine-aspartic acid) แต่ข้อเสีย คือถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว และได้มีการปรับปรุงสูตรโมเลกุลเป็น cyclic form แต่พบว่ายังคงมี ระยะครึ่งชีวิต สั้นอยู่ นั่นเอง ทั้งนี้ เพราะ การกำจัดสารประเภทนี้ทางไตเกิดรวดเร็วมาก

ส่วน GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็น nonpeptide นั้น เป็นสารที่สังเคราะห์ให้มี charge conformation คล้าย RGD sequence เช่น tirofiban lamifiban นอกจากนี้มี GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่เป็น prodrug ด้วย เช่น xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lefradafiban ซึ่ง prodrug เหล่านี้ สามารถให้โดยการรับประทาน และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า จึงเชื่อว่าจะจะเป็นยาด้านเกร็ดเลือดที่มีประโยชน์ในอนาคต

ส่วน GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็น nonpeptide นั้น เป็นสารที่สังเคราะห์ให้มี charge conformation คล้าย RGD sequence เช่น tirofiban lamifiban นอกจากนี้มี GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่เป็น prodrug ด้วย เช่น xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lefradafiban ซึ่ง prodrug เหล่านี้ สามารถให้โดยการรับประทาน และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า จึงเชื่อว่าจะจะเป็นยาด้านเกร็ดเลือดที่มีประโยชน์ในอนาคต

แต่เนื่องจากในขณะนี้ มีเพียง eptifibatide และ tirofiban เท่านั้นที่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศไทย จึงจะกล่าวโดยละเอียด เฉพาะยาทั้งสองนี้เท่านั้น

Eptifibatide³⁵⁻³⁹

เป็น cyclic peptide ที่มีความจำเพาะสูงในการจับกับ GP IIb/IIIa receptor ของเกร็ดเลือด ทำให้ fibrinogen ไม่สามารถจับกับ receptor นี้ จึงยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ภายใน 1 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยานี้ต้องให้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ยังไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย แต่พบว่า eptifibatide ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 2-3 ชั่วโมง

เมื่อหยุดให้ยา การทำงานของเกร็ดเลือดจะค่อยๆ กลับสู่ภาวะปกติ โดย bleeding time จะมีค่าเท่ากับก่อนให้ยาภายใน 15-30 นาที และการทำงานของเกร็ดเลือดจะเท่ากับ 60% ของค่าปกติหลังหยุดยา 4 ชั่วโมง eptifibatide จับกับพลาสมาโปรตีนได้เพียง 25%

มีการทดลองใช้ eptifibatide ทางคลินิกอยู่หลายการทดลอง การทดลองที่สำคัญ คือ IMPACT³⁸ และ PURSUIT³⁹ trial ซึ่งผลการทดลองปรากฏว่า จาก IMPACT trial แม้ว่า eptifibatide จะช่วยลดอัตราการตายและอัตราการเกิด myocardial infarction แต่ผลที่ได้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนใน PURSUIT trial ผู้วิจัยรายงานว่า eptifibatide ช่วยลดอัตราการตายและอัตราการเกิด MI ได้ อย่างมีนัยสำคัญ โดยเห็นผลต่างชัดเจนหลังใช้ยาแล้ว 72 ชั่วโมง และเมื่อติดตามผลต่อไปจนครบ 30 วัน clinical endpoint นี้ลดลงจาก 15.7 % (กลุ่มได้รับยาหลอก) เป็น 14.2 % (กลุ่มได้รับ eptifibatide) นอกจากนี้ผลต่างอย่างมีนัยสำคัญยังคงอยู่แม้หลังให้ยาแล้ว 6 เดือน อัตราตายและอัตราการเกิด MI ก็ยังคงต่ำกว่ากลุ่มได้รับยาหลอก (13.6% ในกลุ่มได้รับยาหลอก และ 12.1% กลุ่มได้รับ eptifibatide) จากประโยชน์ของ eptifibatide ดังกล่าว ยานี้จึงได้รับอนุญาตให้ใช้ใน

(1) รักษาผู้ป่วย unstable angina หรือ non Q-wave MI (ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ขนาด 180 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 2 มคก./กก./นาที จนออกจากโรงพยาบาล แต่ไม่เกิน 72 ชั่วโมง) รวมทั้งผู้ป่วยที่เตรียมรับการทำการ PCI (ให้ยาขนาด 0.5 มคก./กก./นาที ระหว่างผ่าตัดและให้นาน 20-24 ชั่วโมง ห้ามเกิน 90 ชั่วโมง)

(2) ผู้ป่วยที่กำลังจะทำ PCI ให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ขนาด 135 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทันทีที่เริ่มผ่าตัด ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มคก./กก./นาที นาน 20-24 ชั่วโมง

อย่างไรก็ดี การใช้ eptifibatide ต้องระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น คือการมีเลือดออกผิดปกติ ซึ่งรวมถึงการมีเลือดออกในสมอง และ stroke

ใน PURSUIT trial พบอัตราการมีเลือดออกผิดปกติในกลุ่มผู้ได้รับ eptifibatide 10.6% ส่วนผู้ได้รับยาหลอกพบ 9.1% และ 11.6 % ของกลุ่มที่ได้รับ eptifibatide ต้องรับการให้เลือดแดงเพิ่มเติม แต่กลุ่มได้รับยาหลอกมีเพียง 9.2% เท่านั้นที่ต้องรับเลือดแดงเพิ่มเติม ส่วนใน IMPACT II trial ผู้ที่ได้รับ eptifibatide 10.6% เกิดอาการเลือดออกผิดปกติและอาการนี้พบในผู้ได้รับยาหลอก 5.1%

สำหรับอาการข้างเคียงอื่นที่มีรายงานในระหว่างการให้ eptifibatide ในการศึกษาทางคลินิก เช่น การมีเกร็ดเลือดต่ำ และความดันโลหิตต่ำนั้น มีอัตราการเกิดไม่แตกต่างจากกลุ่มได้รับยาหลอก ส่วนอาการอื่นๆ ที่มีรายงาน เชื่อว่าอาจเกิดเนื่องจากอาการของโรค

Tirofiban^{38,40-41}

เป็น non-peptide tyrosine derivative ออกฤทธิ์แรงและออกฤทธิ์เจาะจงที่ platelet fibrinogen receptor คือ ที่ GP IIb/IIIa receptor ดังนั้น tirofiban จึงห้ามมิให้ fibrinogen ไปเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือด

ต้องให้ tirofiban ด้วยการฉีดหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วย unstable angina แนะนำให้หยดยาในขนาด 0.4 มก./กก./นาที่ นาน 30 นาที ตามด้วย 0.1 มก./กก./นาที่ อีก 96 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วย percutaneous transluminal coronary angioplasty ให้ฉีดขนาด 10 มก./กก. โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ตามด้วยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มก./กก./นาที่ อีก 36 ชั่วโมง tirofiban มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 0.9-3.2 ชั่วโมง (เฉลี่ย 1.6 ชั่วโมง) พบยาขับออกทางปัสสาวะ 37 %

การศึกษาผลการใช้ tirofiban ทางคลินิก มีรายงานสำคัญ 3 รายงาน คือ PRISM, PRISM-PLUS และ RESTORE trials

PRISM ศึกษาผลการใช้ยาในผู้ป่วย unstable angina pectoris โดยให้ผู้ป่วยรับ tirofiban หรือ heparin นาน 48 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ผู้ป่วยรับประทาน aspirin ด้วย เมื่อหยุดยาที่ 48 ชั่วโมง ปรากฏว่า tirofiban ลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พบ 3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ tirofiban และ 5.6% ในกลุ่มที่ใช้ heparin) แต่เมื่อติดตามผลต่อไป 7 วัน ปรากฏว่า ไม่พบความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แม้ว่า tirofiban จะยังคงลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้า ได้อย่างมีนัยสำคัญ หลังให้ยาแล้ว 30 วัน (2.3% ในกลุ่ม tirofiban และ 3.6% ในกลุ่ม heparin)

PRISM-PLUS ศึกษาผลของการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด unstable angina และ ischemic ECG change โดยให้รับ heparin หรือ tirofiban อย่างเดียว หรือ heparin ร่วมกับ tirofiban ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ใช้ tirofiban เดี่ยวๆ เลิกการทดลองไปเนื่องจาก มีอัตราการตายของผู้ป่วยสูง แต่อีก 2 กลุ่ม หลังเริ่มการทดลอง 7 วัน กลุ่มที่ได้รับ tirofiban ร่วมกับ heparin มีอัตราการตายและการเกิด MI เพียง 12.9% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ heparin เดี่ยวๆ มีอัตราสูงกว่าคือ 17.9% แสดงว่า tirofiban ช่วยลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้าได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ผลติดังกล่าว คงอยู่นาน 30 วัน (18.5% เทียบกับ 22.3%) และ 6 เดือน (27.7% เทียบกับ 32.1%)

RESTORE trial ศึกษาในผู้ป่วย unstable anginaที่กำลังจะทำ PCI และพบว่า การให้ tirofiban จะให้ผลดีในทำนองเดียวกัน เมื่อประเมินผลของยาในวันที่ 7 (7.6% เทียบกับ 10.4%) แต่ผลดังกล่าวไม่เด่นชัด เมื่อประเมินผลของยาในวันที่ 30 หลังใช้ยา (10.3% เทียบกับ 12.2%)

การใช้ tirofiban นอกจากจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย unstable angina คือ ช่วยลดอัตราการตาย และการเกิด MI ชั่ว tirofiban ก็ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงด้วย อาการข้างเคียงที่มีรายงานคือ การมีเลือดออกผิดปกติในอัตรา 5.3% และเกร็ดเลือดต่ำ ในอัตรา 1.5% แต่ผลดังกล่าว แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญกับกลุ่มควบคุม (ได้รับยาอื่นร่วมด้วย) กลุ่มควบคุม (placebo) มีอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติ 3.7%

ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น คือ competitive และ non competitive inhibitor ที่ GP IIb/IIIa receptor ซึ่ง ความแตกต่าง ของ inhibitor สองกลุ่มนี้ คือ competitive inhibitor มีความเฉพาะเจาะจงต่อ GP IIb/IIIa receptor มาก แต่ non competitive inhibitor ซึ่งเป็นสารพวก antibody นอกจากจับกับ GP IIb/IIIa receptor แล้ว ยังจับกับ adhesive receptor (integrins) ด้วย เช่น vitronectin receptor

Vitronectin receptor พบใน cell หลายชนิด เช่น vascular endothelial cell การ block receptor นี้ อาจมีผลต่อการควบคุมกระบวนการ cell adhesion, migration และ proliferation และเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับ angiogenesis ด้วย แต่ปัจจุบันยังมีข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ receptor นี้ไม่มากพอ

นอกจากยากกลุ่มต่างๆที่กล่าวแล้วข้างต้นยังมียาที่อยู่ในระหว่างการทดลองทางคลินิก ยาที่กำลังปรับปรุงพัฒนาให้มีคุณสมบัติดีขึ้น เช่น thromboxane synthetase inhibitors (dazoxiben, dazmegrel), thromboxane receptor antagonists (sulotroban, daltroban, vapiprost), Adenyl cyclase stimulators (PGE_1 , PGD_2 , PGI_2) และ ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเพื่อลดการทำงานของเกร็ดเลือด แต่มักใช้ร่วมกับยาด้านเกร็ดเลือดอื่น เช่น cAMP phosphodiesterase inhibitors (dipyridamole, cilostrol)

สำหรับ Eicosapentaenoic acid⁴² ซึ่งเป็น polyunsaturated fatty acid ที่พบมากในอาหารทะเล เช่น ปลาทะเล อาหารของชาวเอสกีโมมีปริมาณ eicosapentaenoic acid : arachidonic acid เป็นสัดส่วน 40:1 แต่อาหารที่เรารับประทานส่วนใหญ่จะมี polyunsaturated fatty acid สองชนิดนี้ในอัตราส่วน 1:1 จากการที่พบว่า ชาวเอสกีโมมีสถิติ ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าประชากรโลกแถบอื่น จึงมีการศึกษาถึงสาเหตุดังกล่าว และพบว่าเมื่อชาวเอสกีโมรับประทาน eicosapentaenoic acid ปริมาณสูงกว่าเรา สารนี้จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมเดียวกับ arachidonic acid แต่แทนที่จะได้ TXA_2 และ PGI_2 กลับได้ TXA_3 และ PGI_3 PGI_3 มีฤทธิ์และความแรงเช่นเดียวกับ PGI_2 แต่ TXA_3 แม้จะมีผลทางชีวภาพเช่นเดียวกับ TXA_2 แต่ฤทธิ์อ่อนกว่า TXA_2 มากเกร็ดเลือดของชาวเอสกีโมจึงเกาะกลุ่มกันไต่ยากกว่าเกร็ดเลือดของคนที่ไม่ได้รับประทานอาหารทะเลประเภทเดียวกับเขา แต่ถ้าเรารับประทาน eicosapentaenoic acid ในขนาดวันละ 2-6 กรัม ติดต่อกันบ้างโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก็ลดลงได้ เพราะจากการศึกษาในอาสาสมัครที่รับประทานอาหารตามกำหนด ปรากฏว่าผู้ที่รับประทานอาหารที่มี eicosapentaenoic acid ประกอบอยู่ในปริมาณสูงติดต่อกันเป็นเวลานานระยะหนึ่ง จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ fatty acid component บนผนังเกร็ดเลือดและการทำงานของเกร็ดเลือดก็ลดลง

ด้วย⁴³⁻⁴⁴ ต่อมาผู้รายงานเพิ่มเติมว่าการรับประทานปลาในปริมาณพอเหมาะช่วยลดอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันได้ อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์นี้ยังต้องการข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม

สรุป

ปัจจุบัน cyclo-oxygenase inhibitor และ ticlopidine เป็นยาต้านเกร็ดเลือดที่นิยมใช้กันมากที่สุด เพราะมีข้อมูลมากเพียงพอ และประสิทธิภาพการใช้ยาที่มีมากพอที่จะให้ผู้ป่วยใช้ยาได้ โดยก่อให้เกิดผลเสียที่น้อยที่สุด แต่ abciximab, clopidogrel, tirofiban และ eptifibatide ซึ่งเพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนและอนุญาตให้ใช้ได้ในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้เองก็มีการนำมาใช้กับผู้ป่วยแล้วซึ่งประสิทธิภาพการใช้ยาเหล่านี้ในคนไทยยังมีน้อย จึงควรติดตามผลการใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Patrono C, Preston FE, Vermeylen J. Platelet and vascular arachidonic acid metabolites: can they help detect a tendency towards thrombosis? *Br J Haematol* 1984; 57:209-12.
2. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71:676-88.
3. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69:1366-72.
4. de Caterina R, Giannessi D, Bernini W et al. Low-dose aspirin is a selective inhibitor of thromboxane-related platelet function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66 (suppl 2):322.
5. Bergamaschi M, Ceserani R, Pierucci L, Pogliani E, Spelta A. Indobufen, a new inhibitor of platelet aggregation: studies in guinea pigs. *Pharmacol Res Commun* 1979; 11:279-94.
6. Patrono C, Ciabattini G, Grossi-Belloni D. Release of prostaglandin F₁alpha and F₂alpha from superfused platelets: quantitative evaluation of the inhibitory effects of some aspirin-like drugs. *Prostaglandins* 1975; 9:557-68.
7. Savi P, Herbert JM. ADP receptors on platelets and ADP-selective antiaggregating agents. *Med Res Rev* 1996; 16:159-79.
8. Panak E, Maffrand JP, Picard-Fraire C et al. Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 1983; 13(suppl 1):1-54.
9. McTavish d, Faulds D, Gao KL. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990; 40:238-59.
10. Caen JP, Castaldi PA, Leclerc JC et al. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count. I. Glanzmann's thrombasthenia (report of fifteen patients). *Am J Med* 1966; 41:4-26.
11. Balsana F, Rizzon P, Violi F. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *Circulation* 1990; 82:17-26.
12. Kar S, Wakida Y, Nordlander R. The high risk unstable angina patient: an approach to treatment. *Drugs* 1992; 43:837-48.
13. Gardell SJ. Ticlopidine and clopidogrel: antithrombotic agents that block ADP-mediated platelet activation. *Perspect in Drug Design* 1993; 1:521-6.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
15. Savi P, Herbert JM. ADP receptors on platelets and ADP-selective antiaggregating agents. *Med Res Rev* 1996; 16:159-79.
16. Herbert JM, Frehel D, Vallee E et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11:180-98.
17. Schrorck. Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50:7-28.

18. Peeteers PAM, Crijns WJ, Tammings WJ et al. Absence of pharmacokinetic interaction between the novel antiplatelet agent, clopidogrel, and digoxin. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl):160.
19. McEwen J, Strauch G, Perles P et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:856.
20. Guillin MC, Bonnet G, Sissmann J et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel antiplatelet agent, clopidogrel, in the young and the elderly with and without symptomatic atherosclerosis. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl):161.
21. Knight DM, Wagner C, Jordan R et al. The immunogenicity of the 7E3 murine monoclonal Fab antibody fragment variable region is dramatically reduced in humans by substitution of human for murine constant regions. *Mol Immunol* 1995; 32:1271-81.
22. Plow EF, Ginsberg MH. Cellular adhesion: GP IIb/IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9:117-56.
23. Colin Dollery, ed. Abciximab. Therapeutic Drugs vol 1. London: Churchill Living, 1999:A1-A4.
24. Collier BS. Inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor as conjunctive therapy for coronary artery thrombolysis. *Coron Artery Dis* 1992; 3:1016-29.
25. Nichols AJ, Ruffolo RR Jr, Huffinan WF, Poste G, Samanen J. Development of GP IIb/IIIa antagonists as antithrombotic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:413-17.
26. Bates ER, McGillem MJ, Mickelson JK, Pitt B, Mancini GBJ. A monoclonal antibody against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor complex prevents platelet aggregation and thrombosis in a canine model of coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84:2463-9.
27. Collier BS, Scudder LE. Inhibition of dog platelet function by *in vivo* infusion of F(ab): fragments of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. *Blood* 1985; 66:1456-59.
28. Collier BS, Folts JD, Scudder LE, Smith S. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 1986; 68:783-6.
29. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61.
30. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ et al for the EPIC Investigators. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995; 91:2882-90.
31. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on low- dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689-96.
32. The CAPTURE Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE trial. *Lancet* 1997; 349:1429-35.
33. Collier BS, Scudder LE, Beer J et al. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. *Ann NY Acad Sci* 1991; 614:193-213.
34. Christopoulos C, Mackie I, Lahiri A, Machin S. Flow cytometric observations on the *in vivo* use of Fab fragments of a chimaeric monoclonal antibody to platelet glycoprotein IIb-IIIa. *Blood Coag Fibrinol* 1993; 4:729-37.
35. Goa KL, Noble S. Eptifibatide. A review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 1999; 57:439-62.36.
36. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997; 80:11-20B.
37. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353:227-31.
38. Adgrey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am H J* 1998; 135:S43-S55.
39. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43.
40. Kumar A, Herrmann HC. Tirofiban: an investigational platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1257-67.
41. Ferguson JJ, Zaqqa Munir. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. Current concepts and future directions. *Drugs* 1999; 58:965-82.
42. Dyeberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2:117-9.
43. Siess W, Roth P, Scherer B et al. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1:441-4.
44. Throngren M, Shafi S, Born GVR. Delay in primary hemostasis produced by a fish diet without change in local thromboxane A₂. *Br J Haematol* 1984; 58:567-78.