



ภาวะ immune thrombocytopenia ในผู้ใหญ่

นิตา มะเคือลี

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะ immune thrombocytopenia พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ซึ่งมีกลไกการเกิดจากร่างกายสร้างแอนติบอดีมาทำลายเกล็ดเลือด และมีการรบกวนการสร้างเกล็ดเลือดของ megakaryocyte ผู้ป่วยอาจได้รับการตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว หรือมีภาวะเลือดออกตามส่วนต่างๆ ของร่างกายหรือมีเลือดออกในอวัยวะสำคัญจนถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นการวินิจฉัยและรักษาได้อย่างเหมาะสมและทันที่จึงมีความสำคัญ บทความนี้นำเสนอแนวทางในการวินิจฉัยผู้ป่วย กลไกการเกิดโรค และแนวทางในการรักษาผู้ป่วย

คำสำคัญ: immune thrombocytopenia การวินิจฉัย กลไกการเกิดโรค การรักษา

ผู้พิมพ์หลัก:

นิตา มะเคือลี

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

62 หมู่ 7 ต.องครักษ์ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

อีเมล: nick61_6@yahoo.com

Immune thrombocytopenia in adult

Nisa Makruasi

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is a common problem in general practice. It is caused by auto-antibody destroying platelet and disturbing platelet production. Clinical presentation is variable from abnormal platelet count to bleeding disorder and fatal hemorrhage. It is important to properly diagnosis and treatment. This article reviewed updated information about diagnosis, pathophysiology and treatment of ITP.

Keywords: immune thrombocytopenia, diagnosis, pathophysiology, treatment

Corresponding author:

Nisa Makruasi

Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

62 Moo 7, Ongkharak District, Nakhon-Nayok Province, 26120

E-mail: nick61_6@yahoo.com

■ บทนำ

ภาวะ immune thrombocytopenia หรือ ITP คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการสร้าง autoantibodies ต่อเกล็ดเลือด ทำให้จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $100,000/\mu\text{L}$ และทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติตามมา¹ เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ อุบัติการณ์การเกิดโรคในผู้ใหญ่ประมาณ 1.6-3.9 ต่อ $100,000$ คน ต่อปี² โดยความชุกจะเพิ่มตามอายุ ผู้หญิงพบบ่อยกว่าผู้ชายโดยเฉพาะผู้หญิงวัยกลางคน โดยผู้ป่วยอาจจะมีเลือดออกบริเวณเยื่อหูต่างๆ หรืออาจจะมีอาการแต่ตรวจพบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว ที่เรียกว่า isolated thrombocytopenia หรืออาจจะเรียกว่า primary หรือ idiopathic ITP ซึ่งภาวะนี้จะต้องแยกจากภาวะ secondary ITP

■ กลไกการเกิดโรค^{3,4}

กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากมีการเพิ่มการทำลายของเกล็ดเลือด ซึ่งเกิดได้จากการที่มีการสร้าง

แอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดของตัวเองซึ่งมักจะเป็น IgG โดย IgG จะไปจับกับ glycoprotein (Gp) IIb/IIIa ที่อยู่บนผิวเกล็ดเลือด หรือจับกับ GP Ib/IX/V หรือ GP Ia/IIa หรือจับกับ glycoprotein หลายตัวรวมกัน สำหรับกลไกอื่นได้แก่ เกิดภาวะ dysregulation ของ regulatory T cells ทำให้เกิด platelet autoantibodies และเกิด direct cytotoxic effect บนผิวของเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดถูกทำลาย นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็น ITP จะมีการสร้างเกล็ดเลือดลดลงด้วย ซึ่งเกิดจากการที่มีแอนติบอดีต่อ glycoprotein ที่อยู่บนผิวของ megakaryocyte ดังแสดงตามตารางที่ 1 และพบว่าผู้ป่วย ITP จะมีจำนวน megakaryocyte เพิ่มขึ้นในไขกระดูก ทำให้สามารถจับและดูดซับทำลาย thrombopoietin หรือ TPO ในเลือดผ่านทาง TPO receptor ดังนั้น ระดับ TPO ในเลือดของผู้ป่วย ITP จะไม่สูงเหมือนเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุอื่นๆ

ตารางที่ 1 กลไกการเกิด immune thrombocytopenia⁴

ระบบภูมิคุ้มกัน	กลไกการเกิด ITP
B cells	<ul style="list-style-type: none"> - ผลิตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด (เป้าหมายอยู่ที่ platelet glycoproteins) - ผลิตแอนติบอดีที่เกิดจากการติดเชื้อตรงกันกับแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด (production of cross-reactive antiplatelet antibodies produced in response to infection) - มีการ impaired expression of inhibitory Fc receptor
T cells	<ul style="list-style-type: none"> - Altered apoptosis - Dysregulation of regulatory T cells - Increased Th1/Th2 ratio - Presence of cytotoxic T cells against platelet

■ อาการและอาการแสดง^{4,5,6,11}

ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการเลือดออกผิดปกติโดยมีลักษณะเป็น mucocutaneous bleeding ได้แก่ มีจุดเลือดออกตามผิวหนัง มีเลือดออกตามไรฟัน มีเลือดกำเดาไหล ประจำเดือนมามาก มีเลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในสมอง เป็นต้น เมื่อตรวจร่างกายจะพบมีจุดเลือดออกเล็กๆ ที่เรียกว่า petechial หรือ purpura ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจพบมีจ้ำเลือดเล็กๆ ที่เรียกว่า small ecchymosis ภาวะเลือดออกมักจะไม่เกิดถ้าผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดมากกว่า $30 \times 10^9/\text{L}$ แต่ถ้าเกล็ดเลือดน้อยกว่า $20-30 \times 10^9/\text{L}$ จะ

เกิดเลือดออกรุนแรงได้ ซึ่งก็มีความแตกต่างกันแต่ละคน ในคนสูงอายุถ้าพบว่ามีเกล็ดเลือดน้อยกว่า $20 \times 10^9/\text{L}$ ก็จะมีโอกาสเลือดออกในสมองสูงถึง 0.02-0.04 รายต่อผู้ป่วยในแต่ละปี

การตรวจร่างกายจะเน้นตรงตำแหน่งที่พบว่ามีเลือดออกได้บ่อย ควรตรวจดูว่ามีจุดเลือดออก petechial หรือ purpura ดูว่ามีเลือดออกในเยื่อช่องปากหรือไม่ มีต่อมน้ำเหลืองโตหรือไม่ รวมทั้งตรวจช่องท้องดูว่ามีตับ ม้ามโตหรือไม่ มีผื่นตามร่างกายหรือไม่ โดยในภาวะ ITP ตับและม้ามจะไม่ต้องโต ถ้าตรวจพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองหรือม้ามโตจะต้อง

ดูว่าผู้ป่วยมีภาวะโรคติดเชื้อ หรือว่ามีโรคประจำตัวที่อาจทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำหรือไม่ ถ้าผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำมากๆ ควรตรวจตาด้วย optic disc ด้วยว่ามีเลือดออกหรือไม่ ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของเรตินา หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วยก็สงสัย familial cause of thrombocytopenia

2. ไม่มีสาเหตุหรือโรคอื่นๆ ที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ เช่น antiphospholipid syndrome ซึ่งเป็น secondary ITP (ดังแสดงตามตารางที่ 2) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก non immune (ดังแสดงตามตารางที่ 3)

การวินิจฉัยโรค ตาม International Working Group (IWG) criteria for primary ITP¹

1. มี Isolated thrombocytopenia โดยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100 \times 10^9/L$ โดยที่ไม่มี ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาว

โดยมีคำแนะนำในการวินิจฉัย ITP ทั้งประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงตามตารางที่ 4

ตารางที่ 2 Secondary ITP^{7,8}

1. Antiphospholipid syndrome	7. Bone marrow transplantation side effect
2. Autoimmune thrombocytopenia (e.g. Evans syndrome)	8. Infection with cytomegalovirus, <i>Helicobacter pylori</i> , hepatitis C, human immunodeficiency virus, varicella zoster, infectious mononucleosis (Epstein-Barr virus)
3. Common variable immune deficiency	9. Vaccination side effect
4. Immunoglobulin A deficiency	10. Systemic lupus erythematosus
5. Drug induced (quinine)	11. Crohn disease
6. Lymphoproliferative disorders (e.g. Chronic lymphocytic leukemia, lymphoma)	12. Post transfusion purpura

** Evans syndrome is associated with autoimmune thrombocytopenia with coincident hemolytic anemia

ตารางที่ 3 Non immune cause of thrombocytopenia^{7,8}

1. Drug-induced marrow suppression (valproic acid, alcohol)	4. Hypersplenism
	5. Myelodysplasia
2. Hereditary thrombocytopenia (MYH9 mutations and others)	6. Acute leukemia
3. Microangiopathic hemolytic anemia	7. Von Willebrand disease type 2B

ตารางที่ 4 คำแนะนำในการวินิจฉัยผู้ป่วย ITP ในผู้ใหญ่⁹

Basic evaluation	Tests of potential utility	Tests of unproven or uncertain benefit
Patient history	Glycoprotein-specific antibody	Thrombopoietin
Family history	Antiphospholipid antibodies	Reticulated platelets
Physical examination	Anti-thyroid antibodies and thyroid function	PalgG
Complete blood count	Pregnancy test in women of childbearing potential	Platelet survival test
Reticulocyte count	Antinuclear antibody	Bleeding time
Peripheral blood film	PCR for parvovirus and CMV	Serum complement
Quantitative immunoglobulin		

ตารางที่ 4 (ต่อ)

Basic evaluation	Tests of potential utility	Tests of unproven or uncertain benefit
Bone marrow examination (in selected patients)		
Blood group (Rh)		
Direct anti-globulin test		
H. pylori		
HIV		
HCV		

■ นิยามต่างๆ (Definition in primary ITP)¹

1. Newly diagnosed ITP ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึง 3 เดือน
2. Persistent ITP ระยะเวลาตั้งแต่ 3 เดือน จนถึง 12 เดือนหลังจากวินิจฉัย
3. Chronic ITP ระยะเวลามากกว่า 12 เดือนหลังจากวินิจฉัย
4. Corticosteroid dependence ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา corticosteroid เพื่อรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มากกว่า $30 \times 10^9/L$ เพื่อป้องกันไม่ให้เกล็ดเลือดออก
5. Severe ITP ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเลือดออกในครั้งแรก หรือมีเลือดออกขั้นใหม่หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว และจำเป็นต้องเพิ่มจำนวนยาขึ้น
6. Refractory ITP ผู้ป่วยที่เป็น severe ITP หลังตัดม้าม

7. Responders and non-responders ต่อยาต่างๆ จะใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม

■ แนวทางการรักษาตามมาตรฐานในปัจจุบัน

หลักการรักษา

เริ่มรักษาเมื่อเกล็ดเลือดน้อยกว่า $30 \times 10^9/L$ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีอาการของเกล็ดเลือดต่ำ มีภาวะ platelet dysfunction การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัด อุบัติเหตุ ไข้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือมีการดำเนินชีวิตที่เสี่ยงต่ออุบัติเหตุ อาจจะต้องเริ่มรักษาเมื่อเกล็ดเลือดมากกว่านี้⁷ โดยหลังจากได้รับการรักษาจะมีการประเมินตอบสนองต่อการรักษาตามตารางที่ 5

สำหรับผู้ป่วย ITP ที่ต้องทำหัตถการนั้นต้องมีการรักษาเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดตามที่แนะนำดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 นิยามการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย ITP (IWG)¹

Complete response (CR)	A platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ measured on 2 occasions > 7 days apart and the absence of bleeding
Response (R)	A platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and a greater than 2-fold increase in platelet count from baseline measured on 2 occasions > 7 days apart and the absence of bleeding
No response (NR)	A platelet count $< 30 \times 10^9/L$ or a less than 2-fold increase in platelet count from baseline or the presence of bleeding. Platelet count must be measured on 2 occasions more than a day apart
Loss of complete response	A platelet count $< 100 \times 10^9/L$ measured on 2 occasions more than a day apart and/or the presence of bleeding
Loss of response	A platelet count $< 30 \times 10^9/L$ or a less than 2-fold increase in platelet count from baseline or the presence of bleeding. Platelet count must be measured on 2 occasions more than a day apart

ตารางที่ 6 จำนวนของเกล็ดเลือดที่แนะนำในผู้ป่วย ITP ที่ทำหัตถการ^{2,9}

ชนิดของหัตถการ	จำนวนของเกล็ดเลือดที่แนะนำ
Dental prophylaxis (scaling, deep cleaning)	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Simple dental extraction	$\geq 30 \times 10^9/L$
Complex dental extraction	$\geq 50 \times 10^9/L$
Regional dental block	$\geq 30 \times 10^9/L$
Minor surgery	$\geq 50 \times 10^9/L$
Major surgery	$\geq 80 \times 10^9/L$
Major neurosurgery	$\geq 100 \times 10^9/L$

แนวทางการรักษา First-line therapy for newly diagnosed patients^{2,7,9}

1. การรักษาด้วยยา Corticosteroids (grade 2B)

1.1 Dexamethasone ขนาด 40 mg/day เป็นเวลา 4 วัน ให้ทุก 2-4 สัปดาห์ จำนวน 1-4 ครั้ง พบว่ามีอัตราการตอบสนองในระยะแรกสูงถึงร้อยละ 90 เกล็ดเลือดจะเพิ่มจำนวนหลังจากได้ยา 2-3 วัน จนถึง 2-3 สัปดาห์ ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองพบว่าหลังจากติดตามไป 2-5 ปี สูงถึงร้อยละ 50-80 หลังจากได้ยา 3-6 ครั้ง

1.2 Methylprednisolone ขนาด 30 mg/kg/day เป็นเวลา 7 วัน พบว่ามีอัตราการตอบสนองในระยะแรกสูงถึงร้อยละ 95 เกล็ดเลือดจะเพิ่มจำนวนหลังจากได้ยา 4.7 วัน เมื่อเทียบกับ prednisolone ซึ่งใช้เวลา 8.4 วัน ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองพบว่าร้อยละ 23 ของผู้ป่วยสามารถรักษาระดับของเกล็ดเลือดให้คงที่มากกว่า $50 \times 10^9/L$ ที่ 39 เดือน

1.3 Prednisolone ขนาด 0.5-2 mg/kg/day เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ แล้วค่อยๆ ลดจำนวนยาลงจนหยุดยา พบว่ามีอัตราการตอบสนองในระยะแรกร้อยละ 70-80 โดยเกล็ดเลือดจะเพิ่มจำนวนหลังจากได้ยา 2-3 วัน จนถึง 2-3 สัปดาห์ ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองไม่สามารถประมาณได้ พบว่าระยะเวลา 10 ปี ที่ปลอดจากโรคอยู่ที่ร้อยละ 13-15

ผลข้างเคียงของการให้ยา corticosteroids ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ให้ยา ถ้าให้ระยะเวลานานก็จะเกิดผลข้างเคียงสูง โดยจะเกิดอารมณ์แปรปรวนได้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น วิตกกังวล นอนไม่หลับ ลักษณะเป็น cushingnoid faces เบาหวาน มีสารน้ำคั่งในตัว กระดูกพรุน มีการเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังโดยจะเกิดผิวงบาง ผมหงอก ความดันโลหิตสูง แผลใน

กระเพาะอาหาร หัวกระดูกขาดเลือด กดภูมิคุ้มกัน โรคจิต ต้อกระจก โรคติดเชื้อฉวยโอกาส เกิดภาวะพร่องการทำงานของต่อมหมวกไตได้

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg) (grade 2C) ขนาด 400 mg/kg/day เป็นเวลา 5 วัน หรือ 1 g/kg/day เป็นเวลา 1-2 วัน พบว่ามีอัตราการตอบสนองในระยะแรกร้อยละ 80 พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดปกติหลังได้ยา หลังจากได้ยาเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นโดยทั่วไปภายใน 2-4 วัน แต่อาจจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วใน 24 ชั่วโมงได้ ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองจะอยู่เพียงแค่วันชั่วคราว โดยหลังจากได้ยา 2-4 สัปดาห์ เกล็ดเลือดจะกลับมามีจำนวนเท่าเดิมก่อนที่จะได้ยา มีผู้ป่วยสองถึงสามคนเหมือนกันที่ตอบสนองเป็นเดือน ดังนั้น ควรจะให้ในกรณีที่มีข้อห้ามในการให้ยา corticosteroids กลไกการออกฤทธิ์ โดยลดการกำจัดเกล็ดเลือดโดย macrophage ซึ่งเป็น IgG coat cells ผ่านทางตัวรับ FcR x IIb

3. Intravenous anti-D (grade 2C) ขนาด 50-75 $\mu g/kg$ ซึ่งสามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh เป็นบวกเท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh เป็นผลลบจะไม่สามารถรักษาด้วยการให้ยานี้ได้ พบว่ามีอัตราการตอบสนองในระยะแรกร้อยละ 80 มีครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดปกติหลังได้ยา พบว่าหลังจากได้ยาเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นภายใน 4-5 วัน ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองอยู่ที่ 3-4 สัปดาห์ แต่มีผู้ป่วยบางคนอาจจะตอบสนองเป็นเวลาหลายเดือน ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ไข้/หนาวสั่น ส่วนภาวะที่พบน้อย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดฉับพลัน ไตวาย เสียชีวิตได้ ดังนั้น ควรจะให้ในกรณีที่มีข้อห้ามในการให้ยา corticosteroids

Second-line treatment^{2,7,9} ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง คือ ต่อการรักษา หรือเกิดเป็นซ้ำหลังจากได้ยา corticosteroids

1. การตัดม้าม (grade 1B) เป็นการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง หรือคือต่อยา prednisolone การตัดม้ามจะช่วยลดการกำจัดของเกล็ดเลือดที่มี IgG เกาะอยู่ โดย macrophage พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะตอบสนอง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะหายจากโรค พบว่าหลังจากผ่าตัดเกล็ดเลือดจะขึ้นภายใน 1-24 วัน ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แก่ การมีภาวะเลือดออก มีก้อนเลือดที่บริเวณตับอ่อน มีฝีที่บริเวณใต้กระบังลม แผลผ่าตัดติดเชื้อ ติดเชื้อ pneumococcus ติดเชื้อรุนแรงจนถึงภาวะช็อก เสียชีวิตได้ เกิดหลอดเลือดอุดตันหลังผ่าตัด สำหรับการส่องกล้องผ่าตัดม้ามถ้าทำโดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดจะลดลง อุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อรุนแรงลดลงถ้าได้รับการฉีดวัคซีน pneumococcus ก่อนผ่าตัดอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และได้รับยาฆ่าเชื้อโดยเร็ว เมื่อเริ่มมีอาการเจ็บป่วย นอกจากนี้ อัตราการตอบสนองต่อเกล็ดเลือดในผู้ป่วยสูงอายุจะต่ำกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองของผู้ป่วยพบว่าประมาณสองในสามของผู้ป่วยอยู่ที่ 5-10 ปี

2. ยากระตุ้นตัวรับ Thrombopoietin receptor agonists มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำหลังจากตัดม้าม หรือมีข้อห้ามในการตัดม้ามและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างอื่นอย่างหนึ่งอย่าง (grade 1B) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาจะไปจับกับ Thrombopoietin receptor c-MPL โดยยาจะมี 2 ชนิด ได้แก่

2.1 Eltrombopag ขนาด 25-75 mg/day ทางปาก อัตราการตอบสนองพบว่า มี เกล็ดเลือดมากกว่า $50 \times 10^9/L$ ในวันที่ 43 ของการศึกษา พบว่าร้อยละ 70 ได้รับยา 50 mg/day ร้อยละ 81 ได้รับยา 75 mg/day พบว่าวันที่ 15 หลังจากได้ยานั้นผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 50 mg หรือ 75 mg มีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงจากการได้ยาพบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ได้แก่ ปวดศีรษะ สำหรับผลข้างเคียงรุนแรงที่พบ ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของเรติคูลินในไขกระดูก เกล็ดเลือดลดลงอย่างมากหลังจากหยุดยา มีลิ้มเลือด ค่าการทำงานของตับผิดปกติ เป็นต้น พบว่าร้อยละ 13 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องมีระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองมากกว่า 1.5 ปี

2.2 Romiplostim ขนาด 1-10 $\mu g/kg$ ทางใต้ผิวหนัง ทุกสัปดาห์ อัตราการตอบสนองทั้งหมด ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้ามร้อยละ 88 ในผู้ป่วยที่ตัดม้ามร้อยละ 79 หลังจากที่ได้รับยาไป 1-4 สัปดาห์ พบว่าในผู้ป่วยที่เกล็ดเลือดน้อยกว่า $30 \times 10^9/L$ จะมีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเป็นมากกว่า $50 \times 10^9/L$ ผลข้างเคียงที่พบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ได้แก่ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เลือดกำเดาไหล ปวดข้อ มีรอยฟกช้ำซึ่งเกิดเหมือนกันกับในกลุ่มที่ไม่ได้ยา ผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของเรติคูลินในไขกระดูก เกล็ดเลือดลดลงหลังจากหยุดยา มีลิ้มเลือด สำหรับระยะเวลาของการคงอยู่ในการตอบสนองของผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องพบว่ามากถึง 4 ปี

3. ยาต้านแอนติบอดีต่อ CD20 (grade 2C) ได้แก่ ยา Rituximab ขนาด 375 mg/m^2 ทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ มีอัตราการตอบสนอง complete remission ซึ่งมีเกล็ดเลือดมากกว่า $150 \times 10^9/L$ ร้อยละ 60 พบว่าเมื่อติดตามไปที่ 1 ปี มีการตอบสนองร้อยละ 40 สำหรับปีที่ 2 พบว่ามีการตอบสนอง 1 ใน 3 และเมื่อติดตามปีที่ 5 พบว่าการตอบสนองลดลงเหลือร้อยละ 15-20 โดยหลังจากได้รับยาเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ แต่การดูการตอบสนองนั้นอาจจะต้องติดตามไปเป็นระยะเวลาหลายเดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้ complete remission ในระยะแรก และอาจจะเป็นซ้ำได้ มีการศึกษาใช้ขนาดยา 100 mg ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจแต่เป็นการศึกษาเล็กๆ และเป็นการศึกษาแบบไม่ควบคุม ยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์ โดยลดปริมาณ B-cells ซึ่งเป็นตัวสร้างแอนติบอดี ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการให้ยาพบไม่บ่อยนัก มีข้อห้ามในการให้ยาในผู้ป่วยที่เป็น active hepatitis B มีความผิดปกติของ B-cell และ T-cell receptors มีความผิดปกติต่อการตอบสนองต่อวัคซีนที่ผลิตจากแอนติเจนที่มีคาร์โบไฮเดรตเป็นองค์ประกอบ ผลข้างเคียงที่พบเกิดค่อนข้างต่ำ ส่วนมากอาการน้อยจนถึงปานกลาง ได้แก่ เมื่อได้รับยาครั้งแรกมีไข้หนาวสั่น มีผื่นขึ้น สำหรับผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ serum sickness, bronchospasm, anaphylaxis, pulmonary embolism, retinal artery thrombosis, infection, fulminant hepatitis via reactivation of hepatitis B เป็นต้น มีรายงานว่าเกิด progressive multifocal leukoencephalopathy แต่ค่อนข้างน้อย สำหรับระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองพบว่าร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยที่ตอบสนองจะตอบสนองคงที่

มากกว่า 3-5 ปี แต่เมื่อหยุดยาแล้วอาจจะต้องได้รับยาซ้ำหลังหยุดยาเป็นเดือนถึงเป็นปี

4. Azathioprine ขนาด 1-2 mg/kg (สูงสุด 150 mg/day) อัตราการตอบสนองพบประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย บางรายงานตอบสนองประมาณร้อยละ 40 และเนื่องจากยาจะตอบสนองค่อนข้างช้า ดังนั้น ต้องได้ยาต่อเนื่องไปประมาณ 3 ถึง 6 เดือนจึงจะตอบสนอง สำหรับผลข้างเคียง มีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำและเกิดอาการค่อนข้างน้อย ได้แก่ อ่อนแรง เหงื่อออก ค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น เม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับการติดเชื้ออวัยวะ เป็นต้น สำหรับระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองพบว่ามากกว่า 1 ใน 4 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามารถหยุดยาได้

5. Cyclosporine A ขนาด 5 mg/kg/day เป็นเวลา 6 วัน หลังจากนั้นให้ 2.5-3 mg/kg/day โดยมีการปรับขนาดยาจนได้ค่าระดับยาในเลือด 100-200 ng/mL สำหรับอัตราการตอบสนองขึ้นกับขนาดของยาที่ให้นั้นมีการศึกษาเล็กๆ พบมีอัตราการตอบสนองสูงประมาณร้อยละ 50-60 สำหรับระยะเวลาที่เริ่มตอบสนองจะใช้เวลา 3-4 สัปดาห์หลังจากได้ยา ผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยส่วนมากระดับปานกลาง แต่ขึ้นเพียงชั่วคราว ได้แก่ ค่า creatinine ความดันโลหิตสูง อ่อนเพลีย ชา เหนื่อยโต ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ จุกแน่นท้องสั้น เป็นต้น ระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองพบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ตอบสนองจำเป็นต้องได้รับยาขนาดต่ำๆ เพื่อให้หายจากโรคอย่างน้อย 2 ปี

6. Cyclophosphamide ขนาด 1-2 mg/kg/day อย่างน้อย 16 สัปดาห์ หรือ 0.3-1 g/m² ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 1-3 ครั้ง ทุก 2-4 สัปดาห์ อัตราการตอบสนองพบร้อยละ 24-85 ของผู้ป่วย โดยจะตอบสนองหลังจากได้ยา 1-16 สัปดาห์ ผลข้างเคียงพบระดับน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำฉับพลัน คลื่นไส้ อาเจียน สำหรับระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองนั้นพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ตอบสนองคงที่

7. Danazol ขนาด 200 mg 2-4 ครั้งต่อวัน อัตราการตอบสนองพบว่าร้อยละ 40-67 โดยจะตอบสนองหลังจากได้ยา 3-6 เดือน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ มีขนที่หน้า ค่า cholesterol เพิ่มขึ้น ประจำเดือนไม่มา มีตับอักเสบ สำหรับระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองนั้นพบว่าร้อยละ 46

หายจากโรคหลังจากได้ยา 119 ± 45 เดือน และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของการได้ยาอยู่ที่ 37 เดือน

8. Dapsone ขนาด 75-100 mg อัตราการตอบสนองพบมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะตอบสนอง โดยจะตอบสนองหลังจากได้ยา 3 สัปดาห์ สำหรับผลข้างเคียงนั้นพบบ่อย รักษาได้ และเมื่อหยุดยากลับมาปกติ ได้แก่ ท้องอืด เบื่ออาหาร คลื่นไส้ methemoglobinuria เม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีภาวะ Glucose-6 phosphate deficiency เป็นต้น สำหรับผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ ผื่นที่ผิวหนังซึ่งอาจจำเป็นต้องหยุดยา เป็นต้น ระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองนั้นพบว่ามากกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ตอบสนองสามารถหยุดยาได้

9. Mycophenolate mofetil ขนาด 1,000 mg 2 ครั้ง/วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3-4 สัปดาห์ พบอัตราการตอบสนองพบมากกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วย มี complete response สูงถึงร้อยละ 45 โดยจะตอบสนองหลังจากได้ยาไป 4-6 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยมักและมีอาการค่อนข้างน้อย ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดหลัง ท้องอืด เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองหลังจากหยุดยานั้นค่อนข้างสั้น

10. Vinca alkaloid regimens ได้แก่ ยา vincristine ขนาดรวมทั้งหมด 6 mg โดยให้แต่ละครั้ง 1-2 mg หยอดทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์ ส่วนยา vinblastine ขนาดรวมทั้งหมด 30 mg โดยให้แต่ละครั้ง 10 mg หยอดทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์ โดยอาจให้ vincristine สลับกับ vinblastine หยอดทางหลอดเลือดดำได้ อัตราการตอบสนองค่อนข้างแปรผันประมาณร้อยละ 10-75 ของผู้ป่วย โดยจะเริ่มตอบสนองหลังจากได้ยา 5-7 วัน ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ มีอาการชาโดยจะเกิดหลังจากได้ยาหลายๆ ครั้ง และจะพบในผู้ป่วยสูงอายุ เม็ดเลือดขาวต่ำ มีไข้ มีการอักเสบหรือเกิดหลอดเลือดดำอักเสบตรงตำแหน่งที่ได้ยา ระยะเวลาในการคงอยู่ของการตอบสนองนั้นพบว่าเฉลี่ยแล้ว 6 ใน 9 คน (มี 9 ใน 12 คนตอบสนอง) หลังจากติดตามไป 3-36 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 10 เดือน

Third-line approaches² จะมีการให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกันหลายตัว ได้แก่ Azathioprine, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil, Cyclosporine เป็นต้น แต่

พบว่าประสิทธิภาพค่อนข้างน้อย และเป็นการศึกษาเล็กๆ นอกจากนี้ ยังต้องคำนึงถึงปัญหาเรื่องความปลอดภัย และผลข้างเคียงของการใช้ยาาร่วมกันหลายตัวด้วย ดังนั้น ควรจะพิจารณาให้ยาหลายตัวในกรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือผู้ป่วยที่ถือต่อการรักษาด้วย first line และ second line

การรักษาผู้ป่วย ITP ในหญิงมีครรภ์^{7,9,10}

หญิงมีครรภ์ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาแนะนำ ให้การรักษาด้วยยา corticosteroids หรือยา IVIg (grade 1C) สำหรับวิธีการคลอดขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ (grade 2C)

การรักษาผู้ป่วย secondary ITP ที่เกิดจาก HCV⁷

แนะนำให้ยาด้านไวรัส ถ้าไม่มีข้อห้าม (grade 2C) ช่วงระหว่างการรักษาจะต้องติดตามระดับเกล็ดเลือดเพราะมีโอกาสที่เกล็ดเลือดจะต่ำลงอีกได้จากยา interferon ถ้าต้องได้รับการรักษา ITP แนะนำให้เริ่มรักษาด้วย IVIg (grade 2C)

การรักษาผู้ป่วย secondary ITP ที่เกิดจาก HIV⁷

แนะนำให้ยาด้านไวรัส (grade 1A) ถ้าจำเป็นต้องรักษา ITP ควรเริ่มการรักษาด้วย corticosteroids, IVIg, anti-D (grade 2C) แนะนำตัดม้ามถ้าไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids, IVIg, anti-D (grade 2C)

การรักษาผู้ป่วย secondary ITP ที่เกิดจาก H pylori-associated⁷

แนะนำให้กำจัดเชื้อเหมือนกับผู้ป่วยที่พบ H. Pylori infection ที่ไม่ได้เป็น ITP (grade 1B) และแนะนำให้ตรวจคัดกรองเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ H. pylori จริงก่อนที่จะเริ่มรักษา (grade 2C)

■ ข้อบ่งชี้ในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้แก่²

1. มีเลือดออกในอวัยวะภายใน หรือมีเลือดออกที่ผิวหนังเยื่อบุรุนแรง
2. มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า $10 \times 10^9/L$ และมีประวัติเลือดออกชัดเจน หรือมีประวัติรักษาไม่สม่ำเสมอ
3. มีเกล็ดเลือด $10-20 \times 10^9/L$ ในผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจว่าจะตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

■ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกฉุกเฉินถึงแก่ชีวิต หรือมีเลือดออกในสมอง ให้รักษาดังนี้⁷

1. ให้ยา IVIg ร่วมกับ corticosteroids (grade 2B) จะตอบสนองเร็วที่สุด
2. ให้เกล็ดเลือดร่วมกับการให้ยา IVIg ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องทุก 30 นาที ถึง 8 ชม. มีรายงานว่าช่วยลดภาวะเลือดออก และเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดได้เร็ว
3. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) มีรายงานในผู้ป่วยที่เป็น ITP ที่มีเลือดออกหรือเข้ารับการผ่าตัดทั้งหมด 18 คน ว่าสามารถหยุดเลือดได้ แต่พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 3 คน ข้อควรระวังในการให้ยานี้คือ สามารถเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้
4. Antifibrinolytic agents ได้แก่ ยา aminocaproic acid และ tranexamic acid มีรายงานว่าการให้ร่วมกันสามารถช่วยในการหยุดเลือดออกได้
5. การผ่าตัดม้ามฉุกเฉินร่วมกับการให้ยา IVIg และหรือยา corticosteroids ร่วมกับการให้เกล็ดเลือดนั้นเนื่องจากไม่ได้วางแผนการผ่าตัดมาก่อนทำให้ไม่ได้ฉีดวัคซีนทำให้มีโอกาสติดเชื้อสูงหลังผ่าตัด นอกจากนี้ ถ้าเกล็ดเลือดไม่ขึ้นหลังผ่าตัดก็มีโอกาสเลือดออกมาก

■ สรุป

ภาวะ immune thrombocytopenia ในผู้ใหญ่เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ได้มีการนิยามต่างๆ ขึ้นใหม่ มีการค้นพบกลไกการเกิดโรค ทำให้เข้าใจมากยิ่งขึ้น ซึ่งนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่ๆ ขึ้นมารักษาผู้ป่วยที่ถือต่อการรักษาด้วยยา first line

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
2. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Asheducation book. American Society of hematology*; 2010:377-84.
3. Rodgers GM. Thrombocytopenia pathophysiology and classification. In: *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:3544-50.
4. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Asheducation book. American Society of hematology*; 2013:276-282.
5. Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006;99:491-8.
6. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Asheducation book. American Society of hematology*; 2011:384-390.
7. Neunert CE, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
8. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44 (Suppl 5):S12-S23.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
10. Gernsheimer T, James AH. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38-47.
11. Thienelt CD, Calverley DC. Thrombocytopenia caused by immunologic destruction. In: *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:3551-3611.

