ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากยาเฮปพาริน

จันทนา ผลประเสริฐ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจาก heparin เป็นภาวะที่พบได้ในเวชปฏิบัติทั้งผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรม และสูติกรรม เป็นภาวะที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างรวดเร็ว การวินิจฉัยภาวะ heparin-induced thrombocytopenia (HIT) ต้องอาศัยประวัติและการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน จึงจะช่วยให้ได้การวินิจฉัยชัดเจนขึ้น นอกจากนี้การรักษาต้องใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของลิ่มเลือดชนิดที่ไม่ทำให้เกิด HIT บทความนี้ได้รวบรวมเกี่ยวกับอุบัติการณ์ พยาธิกำเนิด การวินิจฉัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษา เพื่อให้ผู้อ่านได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนี้มากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เฮปพาริน

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

Chantana Polprasert✉
Department of Internal medicine, Faculty of medicine, Srinakarinwirot university

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) can be found in medical, surgical, obstetrical and gynecological patients. This condition may cause venous and arterial thrombosis if not recognized and given prompt management. The diagnosis of HIT needs history taking and laboratory investigation so that drugs of choice can be specified. This article includes incidence, pathophysiology, diagnosis, laboratory investigation and proper management about HIT to help clinicians understand this disease better.

Key words: Heparin, thrombocytopenia

Chantana Polprasert✉
Department of Internal medicine, Faculty of Medicine,
Srinakarinwirot University
62 moo 7 Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand

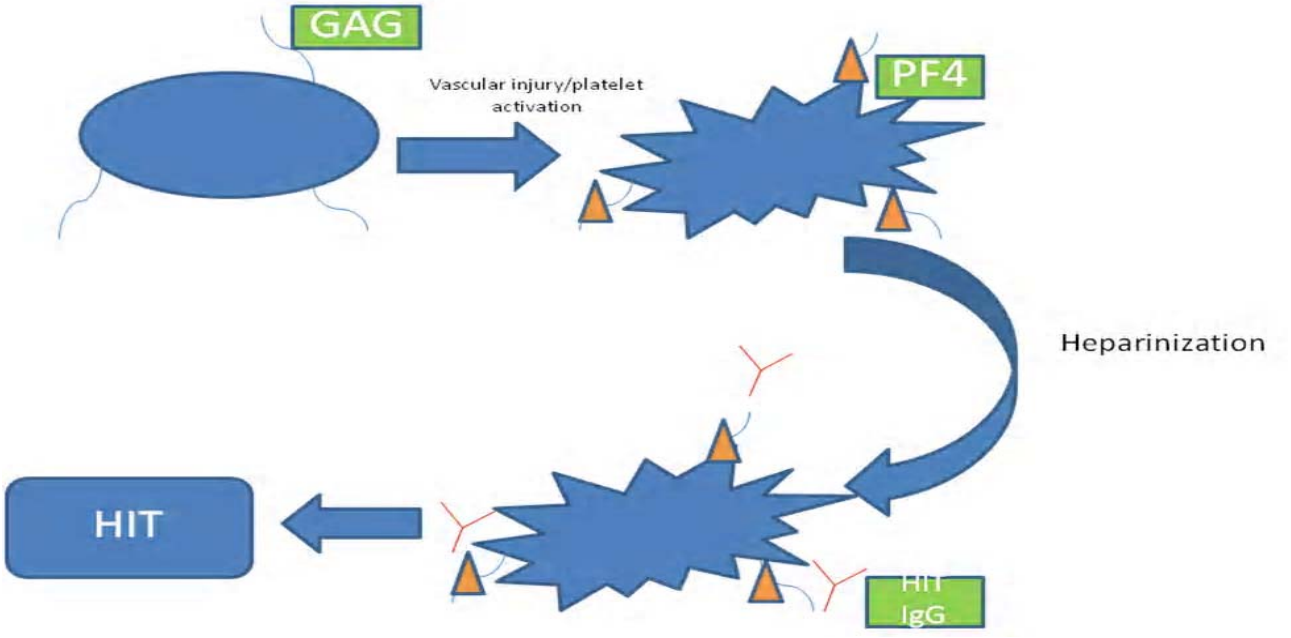
Heparin เป็นยาที่ใช้บ่อยทั้งในหอผู้ป่วยทั่วไปและหอผู้ป่วย ICU และเป็นสาเหตุทำให้ เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่เกิด Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) ควรได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างถูกต้องและรวดเร็ว เพราะทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงได้ ทั้งในสมอง ปอด และแขนหรือขา

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์การเกิด HIT ขึ้นอยู่กับชนิดของ heparin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่า ในผู้ที่ได้รับ unfractionated heparin เมื่อเทียบกับ low-molecular weight heparin ในผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux มีรายงานว่าพบ antibody ต่อ platelet factor 4 แต่ไม่มีรายงานการเกิด HIT ในผู้ป่วย อุบัติการณ์ของ HIT ในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดกระดูกและข้อ (orthopedic) พบมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรม ส่วนกลุ่มผู้ป่วยสูติ-นรีเวชกรรม ผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยที่ต้องล้างไตพบอุบัติการณ์น้อย[1]

พยาธิกำเนิด

Platelet factor 4(PF4) เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด HIT โดยที่ PF4 ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่ใน ?-granule ของเกล็ดเลือด เมื่อได้รับการกระตุ้น PF4 จะถูกปล่อยออกมา และจับกับ Glycosaminoglycan (GAG) บนผิวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง HIT antibody ขึ้นมา โดยจะต้องมี heparin เข้ามาร่วมด้วยจึงจะทำให้ HIT antibody จับกับ PF4 ที่เกาะอยู่บนผิวของหลอดเลือด เกิดเป็น complex ของ heparin/PF4/HIT-IgG และไปกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดต่อไปโดยผ่านทาง FcγRIIa บนเกล็ดเลือดทำให้เกล็ดเลือดถูกกระตุ้นและยังไปกระตุ้น endothelial cell ให้มีการหลั่ง tissue factor ซึ่งจะกระตุ้น coagulation cascade เกิด Thrombin และเกิดลิ่มเลือดอุดตันได[2,3] ดังรูปภาพที่ 1



รูปที่ 1 แสดงพยาธิกำเนิดของการเกิด HIT

= Activated platelet = platelet factor 4 (PF4) = Inactivated platelet

= Glycosaminoglycan (GAG) = HIT antibody (HIT IgG)

ปัจจัยเสี่ยง

นอกจากชนิดของ heparin ภาวะที่เพิ่มปัจจัยความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำคือ ภาวะ HIT ซึ่งพบ microparticles ที่มาจากเกล็ดเลือด ในเลือดของผู้ป่วย HIT ซึ่ง microparticle เป็นตัวสำคัญในการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ HIT antibody ยังสามารถจับกับผนังหลอดเลือดที่ฉีกขาด และ monocyte (เนื่องจากพบ GAG ด้วย) กระตุ้นให้มีการหลั่ง tissue factor กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย จึงทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้รุนแรง[4]

การทดสอบในหลอดทดลองพบว่า ระดับปริมาณของ PF4 ที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HIT มากขึ้น และการเกิด HIT ได้นั้น อัตราส่วนระหว่าง PF4 และ heparin จะต้องเหมาะสมกันคือ 1:1 จึงจะทำให้เกิด HIT ได้ ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าเหตุใดบางคนจึงเกิด HIT และบางคนไม่เกิด[2,3]

อาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนมากตรวจพบว่าเกล็ดเลือดลดลงหลังจากที่ได้รับ heparin 5-10 วัน แต่ในคนที่เคยได้รับ heparin มาก่อน(ภายใน 3 เดือน) อาจเกิดได้เร็วกว่านี้ เนื่องจากร่างกายเคยสร้าง antibody มาแล้ว บางกรณี อาจพบ เกล็ดเลือดต่ำหลังจาก 10 วันได้ แต่ถ้าหลังจาก 15 วันไปแล้วพบน้อยมาก เกล็ดเลือดมักจะลดต่ำลงมากกว่า 50% ของ lower limit ในคนปกติคือ $55x10^9/L$ พบได้น้อยที่เกล็ดเลือดจะลดลงต่ำมาก (<15x109/L) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด heparin ทางชั้นไขมันใต้ผิวหนัง และเกิด HIT พบว่าประมาณ 10-20% มีผื่นที่ผิวหนังตำแหน่งที่ได้รับการฉีดยา ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เกิด HIT พบว่า มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วย และในกรณีที่ยังไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ก็มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด ลิ่มเลือดอุดตัน ถ้ายังไม่ได้หยุดให้ heparin

การวินิจฉัย

มีการคำนวณคะแนนเพื่อบอกถึงความเป็นไปได้ที่จะเกิด HIT ในผู้ป่วยนั้นๆ เรียกว่าคะแนน 4T (Thrombocytopenia, Time of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, other cause for thrombocytopenia) ดังตารางที่ 1[5-6] คะแนน 6-8 คะแนน แสดงว่าโอกาสที่จะเป็น HIT สูง คะแนน 4-5 คะแนน มีโอกาสเป็น HIT ปานกลาง และคะแนน 0-3 มีโอกาสเป็น HIT ต่ำ

ได้มีการประเมินการนำคะแนนนี้ไปใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น HIT โดยเทียบกับการวินิจฉัยที่เป็น gold standard คือ serotonin releasing assay (SRA) พบว่า กลุ่มที่ได้คะแนนต่ำ ไม่มีใครที่ผลการตรวจ SRA บวกเลย แสดงว่า การคิดคะแนนนี้ มีค่า negative predictive value 100%[6] แต่ถ้าได้คะแนนสูงไม่ได้แสดงว่าผู้ป่วยเป็น HIT จริงเสมอไป การใช้คะแนนจึงต้องนำไปใช้ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยในกรณีที่ผู้ป่วยได้คะแนนอยู่กลุ่มปานกลางและสูง[6] (คือมากกว่า 3 คะแนน)

ตารางที่ 1 แสดงการขิดขะแนนเพื่อขวามเป็นไปได้ในการวินิจฉัย HIT

	คะแนน		
	2	1	0
เกล็ดเลือดต่ำ	ลดลง>50% หรือ ระดับเลือด 20-100x10^9/L	ลดลง30-50% หรือ ระดับเกล็ดเลือด 10-19x10^9/L	ลดลง<30% หรือ ระดับเกล็ดเกล็ดเลือด<10x10^9/L
ระยะเวลาที่เกล็ดเลือดต่ำ	ระหว่างวันที่ 5-10 หรือน้อยกว่า 1 วัน(ในกรณีที่เคยได้รับ heparinภายใน 100 วัน)	ระยะเวลาเข้าได้กับการเกิด antibody แต่เวลาไม่ชัด หรือ เกล็ดเลือดต่ำหลังจาก 10 วันไปแล้ว	ระยะเวลาเร็วเกินไป
ลิ่มเลือดอุดตัน	เกิดลิ่มเลือดอุดตันใหม่ ผิวหนังตาย (skin necrosis) มีอาการแพ้หลังจากฉีด heparin	ลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้นหรือเป็นซ้ำ ผิวหนังแดง สงสัยว่ามีลิ่มเลือดอุดตันแต่ยังไม่พิสูจน์	ไม่มี
สาเหตุอื่นที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ	ไม่มี	มีสาเหตุอื่นที่อาจจะมีหลักฐาน	มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ[5-6]

1. Serologic assays

Antigen assay ที่ใช้หลักการ ELISA หรือ Particle gel immunoassay (PaGIA) เป็นการตรวจหา antibody ต่อ heparin และ platelet factor 4 complexes ซึ่งพบว่า sensitivity ของการตรวจนี้สูงถึงมากกว่า 90% และมี negative predictive value สูง แต่พบว่าค่า positive predictive value ไม่ค่อยดี เพราะเป็นการตรวจทั้ง IgG, IgM และ IgA ซึ่งดังที่กล่าวไปแล้วว่า ส่วนใหญ่ IgG จะเป็นตัวที่ทำให้เกิด HIT มากกว่า

2. Functional assays

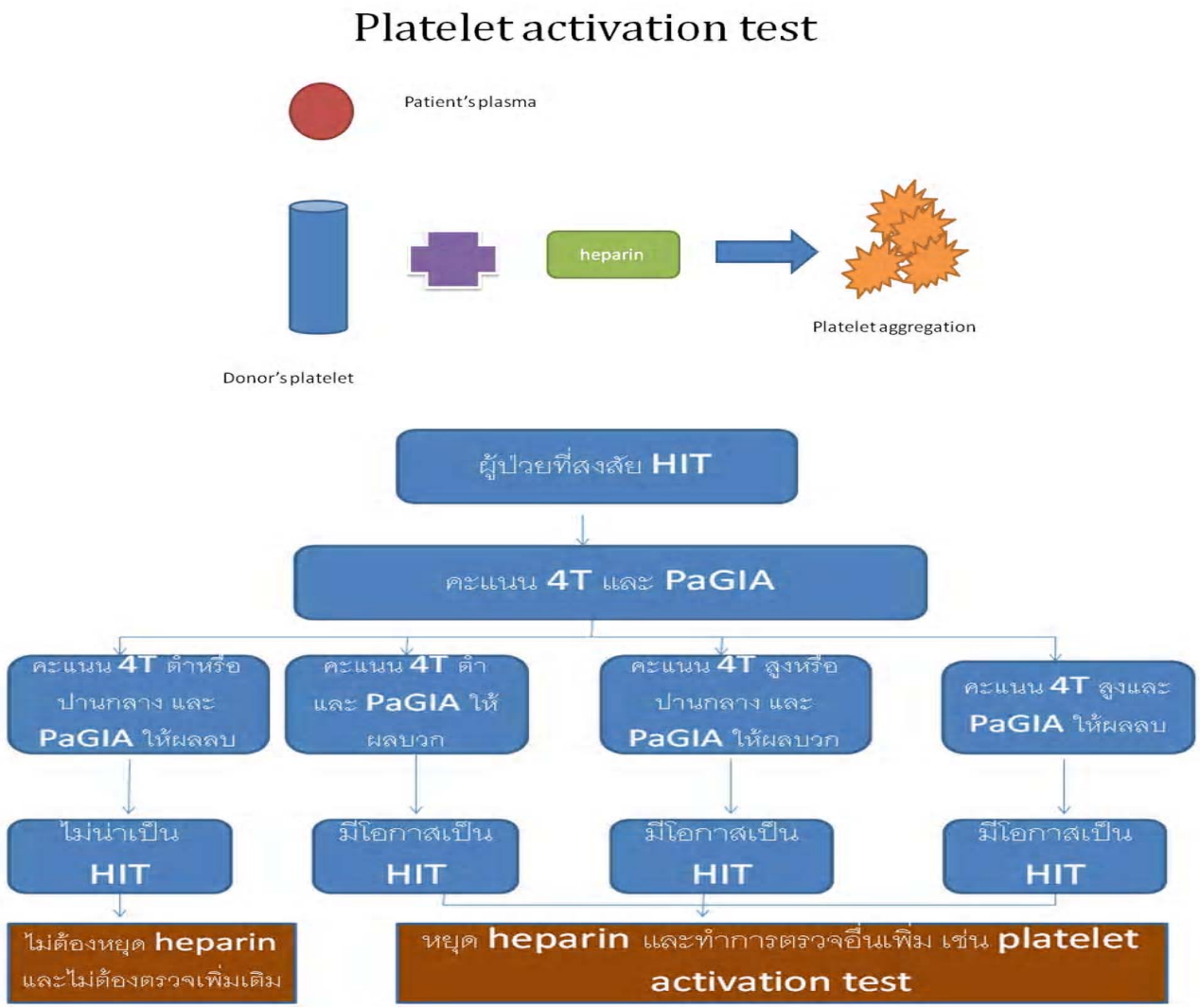
2.1 Heparin-induced platelet activation (HIPA) assay โดยใช้เกล็ดเลือดจากผู้บริจาคนำมาใส่กับ serum ผู้ป่วย ที่สงสัยว่ามี HIT antibody และใส่ heparin ลงไป หลังจากนั้นวัดการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ถ้าเกล็ดเลือดมีการเกาะตัวแสดงว่า serum นั้นมี HIT antibody อยู่ วิธีนี้ขึ้นอยู่กับความชำนาญของผู้ทำด้วย

2.2 Serotonin release assay (SRA)

เป็น gold standard ในการวินิจฉัย HIT หลักการคล้ายกับวิธี 2.1 แต่เกล็ดเลือดจะมีสารรังสี [^{14}C] serotonin อยู่ด้วย เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจะปล่อยสารรังสีออกมา การตรวจวิธีนี้มี sensitivity และ specificity สูง แต่ไม่นิยมใช้เนื่องจากมีการใช้สารรังสี

2.3 Platelet activation test

เป็นการวัดปฏิกิริยาของเกล็ดเลือดจากผู้บริจาคหลังจากที่ใส่ในพลาสม่าของผู้ป่วยและ heparin โดยการแปลผลว่า positive คือ การทดสอบนี้ให้ผลเป็นบวกเมื่อใช้ปริมาณ heparin ระดับที่ใช้ในการรักษาเท่านั้น เช่น 0.1-0.5 IU/ml และจะไม่มีการกระตุ้นของเกล็ดเลือดเมื่อใช้ heparin ในปริมาณมาก คือ มากกว่า 10 IU/ml ขึ้นไป ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจผู้ป่วยที่สงสัย Heparin induced thrombocytopenia (HIT) PaGIA = particle gel immunoassay

การรักษา

ผู้ป่วยที่เกิด HIT พบว่าประมาณ 50% มีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วย ดังนั้นเป้าหมายหลักในการรักษาผู้ป่วย HIT คือลดความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ถ้าความเป็นไปได้จากการประเมินอาการทางคลีนิคเป็นขั้นปานกลางถึงมาก อย่างแรกต้องหยุด heparin ทุกชนิด และเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น ดังจะกล่าวต่อไป แต่ในกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ต่ำไม่จำเป็นต้องหยุด heparin และไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น[1,7,8] ชนิดของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่ใช้ในการรักษา HIT

1. **กลุ่ม** anti Xa inhibitor

1.1 **Fondaparinux** มีโครงสร้างเป็น pentasaccharide จากหลอดทดลองพบว่าไม่ทำปฏิกิริยากับ HIT antibody ใช้ง่าย เนื่องจากฉีดเข้าชั้นไขมันวันละครั้ง มีรายงานว่าสามารถใช้ในผู้ป่วย HIT เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้9 และเป็นยาที่มีในประเทศไทย แต่ไม่ใช่ยามาตรฐานในการรักษา HIT ซึ่งต้องรอการวิจัยเพิ่มเติม

1.2 **Danaparoid** มาจาก heparan sulfate และ dermatan sulfate ผสมกัน มีใช้ในแคนาดา ยุโรป และออสเตรเลีย มีรายงานการใช้ Danaparoid ในผู้ป่วย HIT พบว่าลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้[1]

2. **กลุ่ม** direct thrombin inhibitor

ยาในกลุ่มนี้สามารถจับกับ thrombin ได้โดยตรง ไม่ต้องอาศัย antithrombin (ดังเช่น heparin) ในการออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งการทำงานของ thrombin ยากลุ่มนี้มีระยะเวลาอยู่ในร่างกายสั้น (short half-life) และไม่มี cross-reactivity กับ heparin จึงเป็นที่แนะนำให้ใช้รักษาในผู้ป่วย HIT ยากลุ่มนี้ได้แก่

2.1 **Argatroban** ยาขับออกทางตับ มีการวิจัยทางคลีนิคที่ใช้ Argatroban ในการรักษาคนไข้ HIT พบว่าได้ผล ลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และโอกาสเกิดเลือดออกพบได้ 6-7%[1]

2.2 **Bivalirudin** ยาถูกกำจัดโดยเอนซัยม์ 80% และอีก 20% ทางไต ได้รับการรับรองจาก FDA (Food and Drug Administration) เพื่อใช้ในการทำ percutaneous coronary intervention ในผู้ป่วยที่เกิด HIT หรือเสี่ยงต่อการเกิด

2.3 **Lepirudin** ยาถูกกำจัดออกทางไต มีการวิจัยทางคลีนิคแล้วว่าลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ แต่พบว่าเกิดเลือดออกได้สูง 17.6% และพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Lepirudin ไปแล้ว เกิด antibody ต่อ Lepirudin 30% จึงไม่ควรให้ยานี้กับผู้ป่วยซ้ำ เพราะทำให้เกิดการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) ได้[1]

ระยะเวลาของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ขึ้นกับอาการทางคลีนิคของผู้ป่วยแต่ละคน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HIT มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว แต่ไม่มีลิ่มเลือดอุดตัน จะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ชนิดที่กล่าวข้างต้น) จนกว่าระดับของเกล็ดเลือดจะกลับมาสู่ระดับปกติ หรือ เพิ่มขึ้นอย่างคงที่และแนะนำให้เปลี่ยนเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินหรือ warfarin ต่ออย่างน้อย 4 สัปดาห์ เนื่องจากความเสี่ยงสูงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์แรก ส่วนระยะเวลาที่แน่นอนยังอยู่ในการศึกษาต่อไป[1,5]

สำหรับผู้ป่วยที่เป็น HIT และมีลิ่มเลือดอุดตันร่วมด้วย ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือด และให้ warfarin ต่อ หลังจากที่เกล็ดเลือดมากกว่า 150,000/mm^3 แล้วเท่านั้น โดยการให้ warfarin ต้องให้เหลื่อมกับยาต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือดไปก่อนอย่างน้อย 5 วัน และ INR ปกติอย่างน้อย 48 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะผิวหนังตายจาก warfarin (warfarin induced skin necrosis)[1,5]

เอกสารอ้างอิง

1. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced Thrombocytopenia. New Engl J Med 2006;355:809-17.
2. Rauova L, Zhai L, Kowalska MA, et al. Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis: diagnostic and therapeutic implications. Blood 2006;107:2346-53.
3. Rauova L, Poncz M,Mckenzie SE, Reilly MP, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2005;105:131-8.
4. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. Blood 2008;112:2607-16.
5. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 2006;133:259-69
6. Gruel Y, Regina S, Pouplard C. Usefulness of pretest clinical score (4Ts) combined with immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Curr opin pulm med 2008;14:397-402.
7. Fabris F, Luzzatto G, Stefani PM, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. Haematologica 2000;85:72-81.

8. Norbert Lubenow. New Developments in Diagnosis and Treatment of Heparin-induced Thrombocytopenia. Pathophysiol Haemost and Thromb 2004;33:407-12.
9. Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2007;26:921-6.