

## บทบรรณาธิการ

# Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): Where are we now?

## บุณฑริกา สุวรรณวิบูลย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล E-mail: bundarika@gmail.com

Disseminated intravascular coagulation (DIC) เป็นภาวะที่มีการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องทั่วร่างกาย ทำให้เกิดการสร้างไฟบรินเพิ่มมากขึ้นในหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหลอดเลือดขนาดเล็ก ซึ่งส่งผลกระทบต่ออวัยวะอื่น ๆ ที่ไปยังอวัยวะต่างๆ จนอาจทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติและภาวะล้มเหลวของอวัยวะตามมา<sup>1</sup> นอกจากนี้การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องในภาวะ DIC ยังทำให้ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด เช่น coagulation factor และเกล็ดเลือด ถูกใช้เพิ่มมากขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติร่วมด้วยได้<sup>2</sup> อย่างไรก็ตามการเกิดเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC พบได้ไม่บ่อยเมื่อเทียบกับภาวะอวัยวะล้มเหลว โดยมีรายงานความชุกของการเกิดเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วย sepsis ที่มีภาวะ DIC ประมาณร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 12<sup>3, 4</sup> นอกจากนี้ผลการศึกษาในต่างประเทศยังพบว่า DIC เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis และผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุอย่างรุนแรง (severe trauma)<sup>5, 6</sup> โดยผู้ป่วย sepsis ที่มีภาวะ DIC ร่วมด้วยจะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DIC ประมาณ 2 เท่า<sup>7</sup> ดังนั้น DIC จึงเป็นปัญหาที่สำคัญในเวชปฏิบัติที่จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมอย่างทัน่วงที เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วย

ในปัจจุบันพบว่าพยาธิกำเนิดของภาวะ DIC เกิดจากการทำงานที่ไม่สมดุลระหว่างกระบวนการสร้างไฟบรินที่เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่มีการลดลงของการทำงานในระบบการต้านการแข็งตัวของเลือด และกระบวนการสลายไฟบริน จึงทำให้เกิดการสะสมไฟบรินมากผิดปกติในหลอดเลือด โดยมีรายงานว่า pro-inflammatory cytokine บางชนิด อาจมีบทบาทในการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของกระบวนการต่างๆ เหล่านี้ ตัวอย่างเช่น interleukin-6 (IL-6) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ tissue factor บนเซลล์ mononuclear ในผู้ป่วย sepsis ได้ และอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดโดย tissue factor/factor VIIa pathway ซึ่งเป็นกระบวนการหลักในการสร้าง thrombin ในภาวะ DIC<sup>8</sup> ผลการศึกษาในต่างประเทศยังพบความผิดปกติของการทำงานของ natural anticoagulant และ

กระบวนการสลายไฟบรินในภาวะ DIC โดยพบระดับ antithrombin ในพลาสมาลดลงต่ำกว่าปกติ ซึ่งน่าจะเกิดจากการสังเคราะห์โปรตีนที่ลดลงรวมถึงมีการใช้และการสลายโปรตีนดังกล่าวโดย activated neutrophil มากขึ้น<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังมีการลดลงของระดับ protein C ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการสร้างโปรตีนที่ลดลงร่วมกับมีการใช้ protein C มากขึ้นในภาวะ DIC และที่สำคัญคือ มีการลดลงของการทำงานของระบบ protein C เนื่องจากการเกิด downregulation ของ thrombomodulin ที่ผิวเอนโดทีเลียล ซึ่งอาจเป็นผลจากการทำงานของ pro-inflammatory cytokine ได้แก่ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) และ interleukin-1 (IL-1)<sup>10, 11</sup> ในทางตรงกันข้ามไม่พบว่ามี การลดลงของระดับ tissue factor pathway inhibitor (TFPI) อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะ DIC เมื่อเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ตามการทดลองให้ TFPI ในขนาดที่สูงกว่าปริมาณปกติในพลาสมาพบว่าสามารถช่วยยับยั้งการสร้าง thrombin และป้องกันการเสียชีวิตระหว่างการติดเชื้อในสัตว์ทดลองได้<sup>12, 13</sup> นอกจากนี้กระบวนการสลายไฟบรินยังถูกยับยั้งในภาวะ DIC เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ในพลาสมา โดยพบว่า TNF- $\alpha$  และ IL-1 มีส่วนช่วยในการสร้างและกระตุ้นการหลั่ง PAI-1 จากเอนโดทีเลียล และ cytokine เหล่านี้ยังมีผลลดการสร้าง plasminogen activator ในสัตว์ทดลองอีกด้วย<sup>13, 14</sup>

ดังจะเห็นได้ว่า DIC ไม่ใช่โรคเฉพาะแต่เป็นภาวะที่มีการเสียสมดุลในกระบวนการแข็งตัวของเลือดซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากโรคหรือภาวะบางประการของผู้ป่วย อันเป็นเหตุทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการสร้างไฟบริน ตัวอย่างโรคหรือภาวะที่มักพบ DIC ร่วมได้บ่อย ได้แก่ sepsis ซึ่งมีรายงานอุบัติการณ์ของ DIC ประมาณร้อยละ 35 ของผู้ป่วย<sup>15, 16</sup> โรคมะเร็งทั้ง solid tumor และ มะเร็งโลหิตวิทยา โดยพบอุบัติการณ์ของ DIC ในบางการศึกษามากถึงร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่เป็น adenocarcinoma ระยะแพร่กระจายหรือ ผู้ป่วย lymphoproliferative disease<sup>17</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุอย่างรุนแรง และผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ เป็นต้น<sup>7</sup> นอกจากนี้ยังมีโรคหรือภาวะอื่นทางคลินิกที่อาจพบ DIC ร่วมได้ ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>1</sup>

### ตารางที่ 1 โรคหรือภาวะทางคลินิกที่พบสัมพันธ์กับ DIC<sup>1</sup>

● Sepsis/severe infection
● Trauma (e.g., polytrauma, neurotrauma, fat embolism)
● Organ destruction (e.g., severe pancreatitis)
● Malignancy
- solid tumors
- myeloproliferative/lymphoproliferative malignancies
● Obstetrical calamities
- amniotic fluid embolism
- abruptio placentae
● Vascular abnormalities
- Kasabach-Merritt Syndrome
- large vascular aneurysms
● Severe hepatic failure
● Severe toxic or immunologic reactions
- snake bites
- recreational drugs
- transfusion reactions
- transplant rejection

การวินิจฉัยภาวะ DIC ต้องอาศัยทั้งข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ร่วมกับผลการตรวจอื่นๆ ทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการนับเป็นประเด็นที่สำคัญและท้าทายสำหรับแพทย์ผู้ให้การรักษา เนื่องจากไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงอย่างเดียวใดอย่างหนึ่งที่สามารถใช้เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะ DIC นอกจากนี้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแต่ละชนิดยังมีความหลากหลายในแง่ของความไวและความจำเพาะในการยืนยันว่ามีกระบวนการสร้างไฟบรินเกิดขึ้น และผลการตรวจยังสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามสภาวะการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดในขณะนั้นๆ ปัญหาอีกประการหนึ่งในการวินิจฉัยภาวะ DIC เกี่ยวข้องกับข้อจำกัดในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เนื่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางชนิดที่มีความไวสูง เช่น molecular marker สำหรับการสร้าง thrombin หรือ การสลายไฟบริน ไม่สามารถส่งตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป<sup>15</sup> ด้วยเหตุนี้ the subcommittee on DIC of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) จึงเสนอให้มีการใช้ระบบการให้คะแนน (ISTH DIC scoring system) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ DIC ให้แม่นยำมากขึ้นโดยใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถส่งตรวจได้ทุกที่ ได้แก่ platelet count, fibrin-related marker (soluble fibrin monomer หรือ fibrin

degradation products), prothrombin time และ fibrinogen level<sup>1</sup> ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเป็น overt DIC ถ้า DIC score  $\geq 5$  หรือเป็น non-overt DIC ถ้า DIC score  $< 5$  ซึ่งพบว่าการวินิจฉัยภาวะ DIC โดยวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะมากถึงร้อยละ 91 และร้อยละ 97 ตามลำดับจากผลการศึกษาโดย Bakhtiari K. และคณะ ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะ DIC ในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) เมื่อเทียบกับ “gold standard” ซึ่งเป็นผลรวมจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญและผลการวิเคราะห์ activated partial thromboplastin time (aPTT) waveform นอกจากนี้ยังพบว่า DIC score มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับอัตราการตายของผู้ป่วย กล่าวคือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันของผู้ป่วย จะแปรผันตาม ISTH DIC score ที่สูงขึ้น โดยทุก 1 คะแนนที่เพิ่มขึ้นของ DIC score ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.25 เท่า<sup>15</sup> ในวารสารฉบับนี้ นพ.ปิยะฉัตร มหามุภาพและคณะ ได้นำเสนอข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับสาเหตุของภาวะ DIC ตลอดจนปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย 165 คน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น overt DIC หรือ non-overt DIC โดยใช้ ISTH DIC score ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความคล้ายคลึงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศ โดยพบว่าการติดเชื้อและโรคมะเร็งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะ DIC และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น overt DIC มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม non-overt DIC<sup>18</sup>

โดยทั่วไปในการรักษาภาวะ DIC แพทย์จำเป็นต้องให้การรักษาที่จำเพาะต่อโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ DIC ซึ่งเป็นหัวใจหลักในการรักษาภาวะนี้ ร่วมกับการให้การรักษาระดับประคับประคองเพื่อแก้ไขความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติหรือภาวะลิ่มเหลวของอวัยวะ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต นอกจากการให้เกร็ดเลือดและผลิตภัณฑ์ของพลาสมาเพื่อทดแทนปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดในกรณีที่มีข้อบ่งชี้แล้ว ในปัจจุบันยังมีทางเลือกอื่นเพิ่มเติมในการรักษาภาวะ DIC โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อรุนแรงซึ่งแพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยเวชภัณฑ์บางชนิดเพื่อช่วยแก้ไขความผิดปกติในการทำงานของระบบการต้านการแข็งตัวของเลือด (restoration of natural anticoagulant pathway) ควบคู่ไปกับการให้การรักษาระดับประคับประคองด้วย recombinant activated protein C ซึ่งผลการศึกษาระดับสูงในผู้ป่วย severe sepsis จำนวน 1,690 คน พบว่าสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ activated protein C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (placebo) (relative risk reduction 19.4%; 95% confidence interval, 6.6-30.5)<sup>19</sup> ที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ overt DIC ร่วมด้วยจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยานี้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ overt DIC<sup>16</sup> ทั้งนี้การรักษาด้วยวิธีนี้อาจมีข้อจำกัดอยู่บ้างในด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา และยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกรุนแรงได้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก (3.5% ในกลุ่ม activated protein C, 2% ในกลุ่มยาหลอก,  $p = 0.06$ )

โดยสรุป ความก้าวหน้าในความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะ DIC ในปัจจุบันได้นำไปสู่การพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นกว่าในอดีต ผลการศึกษาก็เกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะ DIC ดังกล่าวไปแล้วแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของสมดุลในการควบคุมกระบวนการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมเพื่อให้การทำงานของระบบอวัยวะต่างๆ ดำเนินไปได้อย่างปกติ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ยังมีผลสืบเนื่องไปถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยด้วย ดังนั้นในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC นอกจากการรักษาสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะ DIC แล้ว การรักษาระดับประคับประคองที่มุ่งเน้นไปที่การแก้ไขความผิดปกติของกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการคืนสมดุลของกระบวนการสร้างและสลายไฟบริน ยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา ที่อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลงได้หากใช้ในรายที่เหมาะสม

## เอกสารอ้างอิง

1. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
2. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin* 2005;21:449-67.
3. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004;125:2206-16.
4. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005;33:341-8.
5. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
6. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
7. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-5.
8. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:3-9.
9. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;S90-4.
10. Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:3460-4.
11. Moore KL, Esmon CT, Esmon NL. Tumor necrosis factor leads to the internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture. *Blood* 1989;73:159-65.
12. Novotny WF, Brown SG, Miletich JP, Rader DJ, Broze GJ, Jr. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples. *Blood* 1991;78:387-93.
13. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004;36:41-9.
14. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta. *J Clin Invest* 1991;88:1346-53.

15. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32:2416-21.
16. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1924-33.
17. Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 1990;17:172-86.
18. Mahanupap P, Angchaisuksiri P, Rattanasiri S. Disseminated intravascular coagulation in Ramathibodi Hospital. *J Hematol Transfus Med* 2010;20:27-38.
19. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.