**Venous Thromboembolism**

พญ. มนทกานต์ อิทธิอมรเลิศ

**บทนำ**

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน หรือ Venous thromboembolism(VTE) เป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้บ่อยและมีพยาธิกำเนิดที่ซับซ้อน มีปัจจัยเสี่ยงมากมายหลายประการทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนกลางโดยเฉพาะที่ขาและเส้นเลือดแดงในปอดทำให้เกิดอาการต่างๆตามมาเช่น ขาบวม ปวดขา อาการหายใจหอบเหนื่อย หน้ามืด หมดสติ เป็นต้น ซึ่งหากไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างทันท่วงทีอาจทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตตามมา การวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำใช้การประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคจากอาการและอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวินิจฉัย การรักษาในปัจจุบันใช้ยาละลายลิ่มเลือดเป็นหลักซึ่งมีผลข้างเคียงสำคัญคือการเกิดเลือดออกในระบบต่างๆ การเลือกชนิดของยาและระยะเวลาการรักษาจะพิจารณาเป็นรายๆตามปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องและความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกของคนไข้

**อุบัติการณ์**

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันโดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่เส้นเลือดดำชั้นลึกของขา (deep vein thrombosis) และสามารถหลุดขึ้นมาอุดตันที่เส้นเลือดแดงของปอด (pulmonary embolism) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการขาบวม ปวด มีไข้ หายใจหอบเหนื่อย หรือรุนแรงจนถึงภาวะโคม่าได้ อุบัติการณ์ของภาวะเหล่านี้นี้พบได้ประมาณ 1 คนต่อประชากรหนึ่งพันคน[[1]](#endnote-1)

**พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอุดตัน**

พยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมีกลไกการเกิดหลายทฤษฎี แต่ที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดคือ Virchow’s triad ที่นำเสนอโดยนายแพทย์ Rudolf Virchow[[2]](#endnote-2) ซึ่งประกอบไปด้วยปัจจัย 3 ด้าน ได้แก่

1. Stasis of blood จากการที่เลือดไหลช้าในบางบริเวณของหลอดเลือด
2. Endothelial injury การบาดเจ็บของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelium) ทำให้เกล็ดเลือดในหลอดเลือดสัมผัสกับคอลลาเจน (collagen)ที่อยู่ใต้เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด เกิดการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดและระบบการแข็งตัวของเลือด
3. Hypercoagulability ปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่างหรือภาวะที่เกิดขึ้นเองในภายหลังที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดง่าย

ในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน(multifactorial causes)[[3]](#endnote-3)

**ตารางที่ 1** ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ[[4]](#endnote-4)

| **ปัจจัยเสี่ยงสูง**  (odds ratio>10) | **ปัจจัยเสี่ยงปานกลาง**  (odds ratio 2-9) | **ปัจจัยเสี่ยงต่ำ**  (odds ratio<2) |
| --- | --- | --- |
| กระดูกหัก(สะโพกหรือขา) | ผ่าตัดส่องกล้องข้อเข่า | ภาวะที่เคลื่อนไหวไม่ได้>3วัน |
| ผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกหรือเข่า | การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง | การนั่งรถหรือเครื่องบินเป็นเวลานาน |
| ผ่าตัดใหญ่ | การได้รับยาเคมีบำบัด | อายุมาก |
| การได้รับบาดเจ็บ | ภาวะหัวใจหรือการหายใจล้มเหลว | การผ่าตัดส่องกล้อง |
| ภาวะบาดเจ็บไขสันหลัง | โรคมะเร็ง | โรคอ้วน |
|  | การใช้ยาคุมกำเนิดแบบรับประทาน | เส้นเลือดขอด |
|  | ภาวะอ่อนแรงจากอัมพาต |  |
|  | การตั้งครรภ์ |  |
|  | ประวัติเคยเกิดVTEมาก่อน |  |
|  | ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม |  |

ปัจจัยเสี่ยงบางชนิดสามารถกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำได้จากหลายกลไกพร้อมกัน ยกตัวอย่างเช่น คนไข้มะเร็ง เซลล์มะเร็งเพิ่มการแข็งตัวของเลือดได้จากหลายกลไก ได้แก่ สารที่หลั่งออกมาจากเซลล์มะเร็ง หรือหลั่งออกมาเมื่อเกิดภาวะขาดออกซิเจนของเซลล์ เช่น tissue factor, mucin, cysteine protease และ cytokineต่างๆ[[5]](#endnote-5) รวมทั้งภาวะการตอบสนองของร่างกายที่มีต่อเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการหลั่งสารบางอย่างเช่น tumor-necrosis factor, IL-1, IL-6 ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์บุผนังหลอดเลือด[[6]](#endnote-6) นอกจากนี้คนไข้มะเร็งส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ ซึ่งอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงทั้งในแง่ของการเกิดมะเร็งเอง และการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน นอกจากนี้ผู้สูงอายุมีโอกาสที่จะมีโรคร่วมต่างๆมากขึ้น มะเร็งบางชนิดมีการเติบโตกดเบียดหลอดเลือดโดยตรงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของมะเร็ง เช่น มะเร็งรังไข่ หรือมดลูกที่มีก้อนกดเบียดเส้นเลือดดำในช่องท้องบริเวณอุ้งเชิงกราน หรือเส้นเลือดดำส่วนลึกที่ขา ทำให้เกิดหลอดเลือดดำส่วนลึกบริเวณขาอุดตัน การรักษามะเร็งก็มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน เช่น การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การฉายแสง การผ่าตัด ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในประชากรทั่วไปอยู่แล้ว รวมถึงการใส่สายสวนหลอดเลือดดำต่างๆ หรือแม้แต่การรักษาด้วยยาฮอร์โมนบำบัด[[7]](#endnote-7),[[8]](#endnote-8)

กรณีที่พบปัจจัยเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดชัดเจน เรียกว่า provoked VTE หากสาเหตุดังกล่าวสามารถแก้ไขได้ สามารถพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดเป็นระยะเวลาที่สั้นกว่า แต่หากไม่พบปัจจัยเสี่ยง(Unprovoked VTE) หรือ ปัจจัยเสี่ยงนั้นไม่สามารถแก้ไขได้จะพิจารณาในยาละลายลิ่มเลือดเป็นเวลานานขึ้น

**อาการ อาการแสดงและการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน**

เมื่อเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกจะทำให้เกิดการอุดตันในเส้นเลือดดำโดยตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ หลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา(Deep vein thrombosis; DVT) และ หลอดเลือดแดงที่ปอด (Pulmonary embolism; PE) ซึ่งทำให้เกิดอาการและอาการแสดงอันเนื่องมาจากการอุดกั้นการไหลเวียนของเลือดดำ

สำหรับผู้ป่วย DVT จะทำให้เกิดอาการปวดบวมแดงร้อนของอวัยวะที่อยู่ส่วนปลายต่อตำแหน่งที่มีการอุดตัน มักจะมาด้วยอาการนำด้วยอาการบวมที่ขาข้างเดียว การตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มาด้วยอาการดังกล่าว ควรตรวจวัดขนาดเส้นรอบวงของขาสองข้างเปรียบเทียบกันโดยวัดเส้นรอบวงของขาใต้ต่อปุ่มกระดูก tibial tuberosity 10 เซนติเมตร เพื่อแยกโรคที่เกิดจากภาวะบวมน้ำจากโรคในระบบอื่นๆ และบันทึกลักษณะการบวม การกดบุ๋ม และความผิดปกติที่ผิวหนังรวมทั้งบาดแผลภายนอกบริเวณดังกล่าวโดยละเอียด เพื่อแยกโรคติดเชื้อจากเซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ(Cellulitis)ที่มักมาด้วยอาการชาบวมข้างเดียวเช่นกันออกให้ได้ ในขณะที่การตรวจหา Homan’s sign หรือการให้คนไข้เหยียดเข่าและกระดกปลายเท้าและทำให้เกิดอาการปวดที่ปลีน่องนั้น พบว่ามีประโยชน์น้อยเนื่องจากพบผลบวกลวงและผลลบลวงได้สูง[[9]](#endnote-9) 

คนไข้ที่มีการอุดตันที่หลอดเลือดแดงที่ปอดหรือ PE นั้น ทำให้มีภาวะออกซิเจนในเลือดพร่อง อาการหอบเหนื่อยหายใจลำบาก เวียนหัวหน้ามืด และในอาการที่รุนแรงจะส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว หัวใจเต้นเร็ว ความดันต่ำ และภาวะช็อกได้อีกด้วย ควรตรวจร่างกายเพื่อแยกโรคที่สามารถเป็นสาเหตุของอาการเหนื่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบทางหายใจและหัวใจและหลอดเลือดโดยละเอียด ซึ่งในผู้ป่วย PE จะตรวจไม่พบเสียงปอดผิดปกติแต่อย่างใด

**การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน**

สำหรับวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันนั้น ประกอบด้วย 2 ส่วนใหญ่ ได้แก่ การคำนวณความน่าจะเป็นจากอาการและอาการแสดง(Clinical probability test) และการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการรวมถึงรังสีวินิจฉัย

Clinical probability test

ที่รู้จักกันดีได้แก่ Wells score for DVT และ Wells score for PE เพื่อคำนวณโอกาสความน่าจะเป็นในการที่คนไข้จะเป็น VTE ว่ามีอากาสสูงหรือต่ำเพื่อใช้ในการเลือกเครื่องมือในการส่งตรวจต่อไป

**ตารางที่ 2** Wells score สำหรับผู้ป่วย DVT[[10]](#endnote-10)

| **อาการและอาการแสดง** | **คะแนน** |
| --- | --- |
| โรคมะเร็ง (อยู่ในระหว่างการรักษาภายใน 6 เดือน) | +1 |
| มีภาวะอ่อนแรง อัมพาต หรือใส่เฝือกที่ขา | +1 |
| มีภาวะติดเตียงมากกว่าเท่ากับ 3 วัน หรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 12 สัปดาห์ | +1 |
| กดเจ็บตามบริเวณเส้นเลือดดำส่วนลึก | +1 |
| ขาบวมทั้งขา | +1 |
| เส้นรอบวงของน่องข้างที่สงสัยใหญ่กว่าข้างปกติอย่างน้อย 3 ซม. (วัดใต้ต่อ Tibial tuberosity 10 ซม.) | +1 |
| บวมกดบุ๋มข้างที่มีอาการ | +1 |
| พบเส้นเลือดดำชั้นตื้นมาเลี้ยงข้างที่มีอาการมากขึ้น (Collateral superficial vein) | +1 |
| เคยมีประวัติเป็น DVT มาก่อน | +1 |
| มีความเป็นไปได้ของโรคอื่นมากกว่า DVT | -2 |

การแปลผล : คะแนนรวม มากกว่าเท่ากับ 2 แปลว่ามีโอกาสเป็น DVT สูง  
คะแนน0-1 แปลว่ามีโอกาสเป็น DVT ต่ำ

**ตารางที่ 3** Wells score for PE[[11]](#endnote-11)

| **เกณฑ์วินิจฉัย** | **คะแนน** |
| --- | --- |
| อาการและอาการแสดงของ DVT | 3 |
| อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที | 1.5 |
| มีภาวะติดเตียงมากกว่าเท่ากับ 3 วันหรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 4 สัปดาห์ | 1.5 |
| เคยมีประวัติเป็น DVT หรือ PE มาก่อน | 1.5 |
| อาการไอเป็นเลือด | 1 |
| โรคมะเร็ง (อยู่ในระหว่างการรักษาใน 6 เดือน หรืออยู่ในระหว่างการรักษาประคับประคอง) | 1 |
| PE เป็นวินิจฉัยที่น่าจะเป็นสูงสุด | 3 |

การแปลผล : คะแนนรวม มากกว่า 6 แปลว่ามีโอกาสเป็น PE สูง  
คะแนน 2-6 แปลว่ามีโอกาสเป็น PE ปานกลาง  
คะแนนน้อยกว่า 2 แปลว่ามีโอกาสเป็น PE ต่ำ

การตรวจระดับ D-dimer ในเลือด

D-dimer เป็นสารประกอบที่เกิดจากการสลายตัวของไฟบริน ซึ่งจะมีปริมาณสูงขึ้นเมื่อร่างกายมีภาวะเลือดออก มีการแข็งตัวของเลือด รวมถึงภาวะอักเสบอื่นๆของร่างกาย จากการศึกษาพบว่า เมื่อใช้ระดับ D-dimer ที่สูงขึ้นเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ DVT มีระดับความไวสูงถึงร้อยละ 93 และระดับความจำเพาะร้อยละ 77[[12]](#endnote-12) แต่เมื่อใช้ร่วมกับการประเมินความเป็นไปได้ทางคลินิกด้วย Wells score for DVT พบว่า ในกลุ่มที่มีโอกาสเป็น DVT ต่ำ การใช้ D-dimer มีค่าทำนายผลลบ(negative predictive value)มากกว่าร้อยละ 99 กล่าวคือ การตรวจระดับ D-dimer ในกลุ่มที่โอกาสเป็น DVT ต่ำ ค่า D-dimer ที่ปกติสามารถตัดการวินิจฉัยโรค DVT ออกจากการวินิจฉัยแยกโรคได้ ทำให้ลดการตรวจทางรังสีวินิจฉัยไปได้อย่างมาก10 ในทางกลับกันในกลุ่มที่มีโอกาสเป็น DVT สูง(High clinical probability) การใช้ค่า D-dimer จะไม่สามารถตัดการวินิจฉัย DVT ออกได้

การใช้ค่า Cut off ของ D-dimer เดิมทีใช้ค่าที่เป็นบวกเมื่อมีปริมาณในเซรุ่มมากกว่า 500 ไมโครกรัมต่อลิตร แต่การศึกษาภายหลังพบว่าในผู้สูงอายุมักมีค่า D-dimer ที่สูงขึ้น กล่าวคือ D-dimer ที่มากกว่า อายุ(เป็นปี) คูณ 10 ในผู้ป่วยที่อายุ มากกว่า 50 ปีสัมพันธ์ต่อโอกาสเกิด PE มากกว่าการใช้ค่าคงที่[[13]](#endnote-13) จึงสนับสนุนให้ใช้ Age-adjusted D-dimer ในการช่วยวินิจฉัยภาวะ VTE

การตรวจรังสีวินิจฉัย

การตรวจรังสีวินิจฉัยภาวะ VTE สามารถทำได้หลากหลายวิธี ขึ้นกับตำแหน่งที่สงสัยการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและข้อจำกัดในการตรวจต่างๆ โดยการตรวจที่นิยมใช้ได้แก่

1. **Color doppler ultrasonography** และ **compression ultrasonography** เป็นการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีการสร้างสีในภาพเพื่อแสดงทิศทางการไหลของเลือด และใช้ดูการตีบของหลอดเลือดขณะใส่แรงกด นิยมใช้กับการตรวจหา DVT ที่บริเวณเส้นเลือดดำที่ขาส่วนลึกตั้งแต่บริเวณขาหนีบจนถึงเข่า เป็นการตรวจทางรังสีวินิจฉัยแรกที่เลือกใช้ในผู้ป่วยสงสัย DVT ของขา ซึ่งมีข้อดีคือสามารถทำได้ง่าย ไม่มีความเสี่ยงจากหัตถการ สามารถตรวจลิ่มเลือดอุดตันบริเวณ Femoral vein ถึง Popliteal vein ได้ดี แต่มีข้อจำกัดคือความไวในการตรวจขึ้นกับเทคนิคของผู้ตรวจ และไม่สามารถประเมินเส้นเลือดดำที่อยู่เหนือขาหนีบหรือใต้ต่อเข่าได้ชัดเจน

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Color doppler ultrasonography ของเส้นเลือดดำที่ขาบริเวณcommon femoral vein ข้างซ้าย แสดงให้เห็นการขยายของหลอดเลือดดำส่วนที่อยู่เหนือต่อการอุดตัน |  | Compression ultrasonography ของ common femoral vein ข้างซ้ายที่ไม่สามารถกดด้วยแรงภายนอกได้เนื่องจากการอุดตันที่ส่วนปลาย |
|  |  |  |

*ภาพที่ 3 ภาพการตรวจ Color doppler ultrasonography และ compression ultrasonography*

1. **Computed tomographic pulmonary angiography (CTPA)** เป็นการตรวจด้วยภาพถ่ายคอมพิวเตอร์ที่แสดงหลอดเลือดแดงที่ปอด โดยการฉีดสารทึบรังสีทางเส้นเลือดดำก่อนการตรวจด้วยภาพถ่ายคอมพิวเตอร์ นิยมใช้ตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PE มีจุดเด่นที่สามารถตรวจหลอดเลือดแดงที่ปอดได้ทุกแขนงหลัก ทำการตรวจได้อย่างรวดเร็ว อุปกรณ์ตรวจมีแพร่หลายมากขึ้นในปัจจุบัน แต่มีข้อควรระวังคือการฉีดสารทึบรังสีอาจทำให้เกิดภาวะไตวายฉับพลันได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังอยู่เดิม อีกทั้งในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้ต่อสารทึบรังสีได้ นอกเหนือจากนี้ เส้นเลือดแดงแขนงขนาดเล็กตั้งแต่ระดับ subsegmental สามารถตรวจได้ยาก ส่งผลให้ความไวในการตรวจลดลงได้

|  |  |
| --- | --- |
| CTPA แสดงให้เห็น filling defect บริเวณ pulmonary artery ทั้งข้างซ้ายและขวา(ลูกศร) ซึ่งเกิดจากลิ่มเลือดที่อุดตันในโรค PE | |

*ภาพที่ 4 การตรวจ CTPA*

1. **Computed tomographic venography (CTV)** เป็นการตรวจด้วยภาพถ่ายคอมพิวเตอร์ด้วยการฉีดสารทึบรังสีทางเส้นเลือดดำก่อน เพื่อแสดงแขนงหลอดเลือดดำในส่วนที่ต้องการตรวจ จุดเด่นและข้อจำกัดคล้ายคลึงกับ CTPA ในปัจจุบันมีเทคนิคการตรวจ CTV ของขาเพื่อหาภาวะ DVT ต่อจากการตรวจ CTPA ทันทีในการตรวจครั้งเดียวกัน ซึ่งเพิ่มความสะดวกในการตรวจกรณีที่ต้องการตรวจทั้งสองส่วนพร้อมกัน แต่ต้องเพิ่มปริมาณสารทึบรังสีที่ใช้ นิยมใช้การตรวจนี้ในกรณีที่สงสัยการอุดตันหลอดเลือดดำในบริเวณที่ยากต่อการตรวจด้วยอุลตราซาวด์ เช่น หลอดเลือดดำบริเวณสมอง แขน ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน เป็นต้น
2. **Magnetic resonance venography (MRV)** หรือการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหลอดเลือดดำ มีขั้นตอนคล้ายคลึงกับการทำ CTV แต่ใช้สารทึบรังสีคนละชนิด และใช้เวลาในการตรวจยาวนานกว่า ในประเทศไทยเครื่องตรวจ MRI มีไม่แพร่หลายนักจึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้
3. **Ventilation/perfusion scan (V/Q scan)** เป็นการตรวจหาบริเวณเนื้อปอดที่มี ventilation และ perfusion mismatching โดยการใช้สารกัมมันตภาพรังสี ซึ่งตรวจพบได้ในโรค PE โดยวิธีนี้มีข้อดีที่ใช้ปริมาณสารทึบรังสีน้อยกว่า CTPA และราคาถูกกว่า แต่มีสถานที่ที่ตรวจได้น้อย ผลตรวจ V/Q scan จะให้รายงานผลเป็นความน่าจะเป็นในการมี PE และต้องแปลผลอย่างระมัดระวังเนื่องจากให้ผลบวกลวงได้ในผู้ป่วยที่มี V/Q mismatching จากโรคปอดอื่นๆและไม่สามารถให้รายละเอียดถึงพยาธิสภาพทางปอดอื่นๆได้เหมือนการทำ CTPA ทั้งนี้กรณีผลตรวจ V/Q scan ปกติ สามารถแยกโรค PE ออกได้
4. **Ventilation/perfusion single photon emission computed tomography (V/Q SPECT)** เป็นการตรวจหาบริเวณเนื้อปอดที่มี ventilation และ perfusion mismatching ด้วยสารกัมมันตภาพรังสีเช่นเดียวกับ V/Q scan ทั่วไป แต่ใช้เทคนิคถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์แทนการให้กล้องแกมมาแบบเดิม ทำให้ได้ภาพที่ละเอียดและปรับปรุงเป็นภาพสามมิติได้ ผลตรวจที่ได้ให้ผลเป็นบวกหรือลบซึ่งค่อนข้างแม่นยำ แต่การตรวจดังกล่าวทำได้จำกัดมากในประเทศไทยเนื่องจากสถานที่ตรวจมีน้อย
5. **Pulmonary Angiography** หรือ **Conventional venography** เป็นการตรวจโดยการฉีดสารทึบรังสีไปบริเวณแขนงเส้นเลือดที่ต้องการตรวจโดยตรง ซึ่งเป็น gold standard ในการวินิจฉัย PE และ DVTในอดีต เช่น Pulmonary artery หรือ femoral vein โดยผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำที่ขา โดยวิธีนี้ใช้ปริมาณสารทึบรังสีมาก และเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของเส้นเลือดดำที่ขา ขั้นตอนยุ่งยาก จึงทำให้ความนิยมลดลงใช้อย่างมากในปัจจุบัน ในบางกรณีเท่านั้นเช่นในระหว่างการฉีดสารละลายลิ่มเลือด หรือใส่ขดลวดถ่างขยายหลอดเลือด เป็นต้น

ในปัจจุบัน การตรวจวินิจฉัย VTE ใช้การประเมินความเป็นไปได้ทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวินิจฉัย



**การรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน**

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ดังนี้

1.**ระยะเริ่มต้น (initial)** ช่วง 7 วันแรก พิจารณาใช้ยาฉีด low molecular weight heparin (LMWH) หรือ unfractionated heparin (UFH) รวมทั้งยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOACs) ได้แก่ rivaroxaban และ apixaban

2. **ระยะยาว (long-term)** ช่วง 7 วัน ถึง 3-6 เดือน พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในทุกรายถ้าไม่มีข้อห้ามเดือน พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในทุกรายถ้าไม่มีข้อห้ามกรณี Transient provoked VTE สามารถหยุดยาละลายลิ่มเลือดหลังให้ครบระยะนี้ได้หากสามารถแก้ไขปัจจัยเสี่ยงได้จนหมด

3. **ระยะต่อขยาย (extended)** หลัง 3-6 เดือนเป็นต้นไป พิจารณาเป็นรายๆโดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดลิ่มเลือดว่าเป็นสาเหตุที่สามารถแก้ไขให้หายได้หรือไม่ เช่น การผ่าตัด การตั้งครรภ์ การบาดเจ็บ การใส่เฝือก การนั่งเครื่องบินเวลานาน ภาวะติดเตียง หรือภาวะอื่นๆที่สามารถรักษาหายได้หากแก้ไขได้จนเป็นปกติหลังเสร็จสิ้นการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดระยะยาว (long term) ก็สามารถพิจารณาหยุดยาได้ แต่หากความเสี่ยงเหล่านี้ไม่สามารถแก้ไขได้ หรือในกรณีที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน(unprovoked VTE) ให้พิจารณาถึงความจำเป็นการได้รับยาละลายลิ่มเลือดต่อไปในระยะต่อขยาย โดยพิจารณาอย่างรอบด้านถึงโอกาสที่จะเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันกลับเป็นซ้ำ ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก โรคประจำตัวหรือภาวะพื้นฐานของคนไข้ ยาที่ใช้ร่วม ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดระหว่างรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ข้อจำกัดในการบริหารของผู้ป่วย อายุของผู้ป่วย ความยินยอมของผู้ป่วย และควรพิจารณาร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยเป็นสำคัญ

ทั้งนี้ในกรณีที่คนไข้ PE มีอาการรุนแรงเข้าได้กับลักษณะของ massive PE ตั้งแต่ต้น ได้แก่ พบภาวะหลอดเลือดและหัวใจล้มเหลวจะมีข้อบ่งชี้ของการให้ยาสลายลิ่มเลือด(fibrinolytic agents) ก่อนเริ่มยาละลายลิ่มเลือดซึ่งไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ รวมทั้งบทบาทการพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือหัตถการในการสลายลิ่มเลือดจะไม่ได้กล่าวถึงในบทนี้เช่นกัน

ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ที่ใช้ในระยะยาว และระยะต่อขยายนั้น มีหลายชนิดทั้งที่เป็นยาฉีดใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เช่น ยาในกลุ่ม unfractionated heparin(UFH) และ low molecular weight heparin(LMWH) และยารับประทาน ได้แก่ vitamin K antagonist(VKA) และ direct oral anticoagulants(DOACs) ซึ่งการใช้ยาในระยะยาวนั้นนิยมใช้ยารับประทานมากกว่าเนื่องจากความสะดวกในการบริหารยาเป็นหลัก

Warfarin เป็นยาในกลุ่ม vitamin K antagonist ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor II, VII,IX, X, protein C และ protein S ใช้เป็นยาละลายลิ่มเลือดเพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันมานานมากกว่า 50 ปี โดยเริ่มให้ยาพร้อมหรือตามหลัง heparin ชนิดฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 5 วันและระดับ international normalized ratio(INR) 2-3 ติดกันเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วันจึงหยุดยาฉีดได้ ยา warfarin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด และระวังการเกิดอันตรกิริยากับอาหารและยาอื่นๆ โดยเฉพาะยาที่ผ่านการเมตาบอลิซึมทางตับผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9, 1A2 และ 3A4

Direct oral anticoagulants(DOACs) เป็นยารับประทานในกลุ่มยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอย่างเฉพาะเจาะจงที่ Factor X หรือ thrombin ในประเทศไทยมียาในกลุ่มนี้หลายชนิด เช่น dabigatran rivaroxaban apixaban และ edoxaban โดยที่บางชนิดสามารถใช้เป็นยาตัวแรกตั้งแต่ในช่วงเริ่มต้น(initial phase) เช่น rivaroxaban และ apixaban ได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาฉีด heparin นำมาก่อน ในขณะที่ dabigatran และ edoxaban ยังต้องใช้ตามหลังยาฉีด heparin ยาในกลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาหรือค่าการแข็งตัวของเลือดแต่อย่างใดและมีอันตรกิริยาต่อยาอื่นๆน้อยกว่ายา warfarin โดยประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันกลับเป็นซ้ำ(recurrence VTE) และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกรุนแรง(major bleeding) ไม่แตกต่างจาก warfarin[[14]](#endnote-14) ยกเว้นในกรณีที่คนไข้มะเร็งที่มีลิ่มเลือดอุดตัน(cancer associated VTE) การใช้ low molecular weight heparin หรือ DOACs จะสามารถลดการเกิดลิ่มเลือดอุดตันกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า warfarin[[15]](#endnote-15) [[16]](#endnote-16)

อย่างไรก็ตาม แม้ DOACs จะเป็นยากินที่มีความสะดวกในการบริหารยามากขึ้น และไม่จำเป็นต้องติดตามระดับการแข็งตัวของเลือดทำให้ลดความยุ่งยากในการมาโรงพยาบาลของคนไข้ แต่ยังคงมีข้อจำกัดเรื่องของราคายา การเข้าถึงของยา และอันตรกิริยากับยาอื่นๆ ซึ่งส่วนใหญ่ผ่านกลไกของเอนไซม์ Cytochrome P450 โดยเฉพาะ CYP3A4 และ P-glycoprotein เช่น ยากันชัก carbamazepine, phenytoin, phenobarbital ยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitor ยาฆ่าเชื้อรากลุ่ม azole ยารักษาวัณโรค rifampicin ยาควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ amiodarone, verapamil, diltiazem, dronedarone เป็นต้น[[17]](#endnote-17) นอกจากนี้ในคนไข้ VTE ที่มีปัจจัยเสี่ยงจาก antiphospholipid syndrome ยังไม่แนะนำให้ใช้ DOACs เนื่องจากประสิทธิภาพในการป้องกันโรคด้อยกว่า warfarin[[18]](#endnote-18)

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมีหลากหลาย จำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงของคนไข้ ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก โรคร่วม ความเข้าถึงและความสะดวกในการใช้ยา เศรษฐานะ และความยินยอมของผู้ป่วย และจำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ และความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกทุกครั้งที่คนไข้มาพบแพทย์เนื่องจากความเสี่ยงต่างๆเป็นปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลาต้องอาศัยการพิจารณาอย่างรอบคอบ และทำความเข้าใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วยเป็นสำคัญ

**ตารางที่ 4** ขนาดและวิธีใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

| Anticoagulants | Dose |
| --- | --- |
| Enoxaparin | 1 mg/kg SC every 12 hours (can consider decreasing to 1.5 mg/kg SC daily after first month) |
| Tinzaparin | 175 IU/kg SC Once Daily |
| Bemiparin | Weight <50kg: 5,000 IU SC daily  Weight>50-70kg: 7,500 IU SC daily  Weight>70-100kg: 10,000 IU SC daily  Weight>100-120kg: 12,500 IU SC daily  Weight>120 kg: 115IU/Kg SC daily |
| Fondaparinux | • 5 mg SC daily (<50 kg)  • 7.5 mg SC daily (50–100 kg)  • 10 mg SC daily (>100 kg) |
| Unfractionated heparin(UFH) | 80 units/kg IV bolus, followed by 18 units/kg/h adjusted to target aPTT of 2–2.5 X control, followed by SC 250 units/kg every 12 hours |
| Edoxaban | Initial therapy with heparin for at least 5 days followed by edoxaban 60 mg PO daily (or 30 mg PO daily in patients with estimated CrCl 30–50 mL/min or weight <60 kg or concomitant potent p-glycoprotein inhibitors) |
| Rivaroxaban | 15 mg PO every 12 hours for the first 21 days followed by 20 mg daily |
| Apixaban | 10 mg PO every 12 hours for 7 days followed by 5 mg PO every 12 hours |
| Dabigatran | Initial therapy with heparin for at least 5 days followed by dabigatran 150 mg PO every 12 hours |
| Warfarin | Initial with heparin, initial 2.5-5 mg PO daily adjusted to INR 2-3 |

1. Kearon C. (2001). Epidemiology of venous thromboembolism. *Seminars in vascular medicine*, *1*(1), 7–26. https://doi.org/10.1055/s-2001-14668 [↑](#endnote-ref-1)
2. Virchow, Rudolf. R. (1856). Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Medical Heritage Library. Frankfurt A. M.: Meidinger Sohn & Comp. [↑](#endnote-ref-2)
3. Rosendaal F. R. (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet (London, England), 353*(9159), 1167–1173. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10266-0 [↑](#endnote-ref-3)
4. Anderson, F. A., Jr, & Spencer, F. A. (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation, 107*(23 Suppl 1), I9–I16. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6 [↑](#endnote-ref-4)
5. Costa, J., & Araújo, A. (2021). Cancer-Related Venous Thromboembolism: From Pathogenesis to Risk Assessment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, *47*(6), 669–676. https://doi.org/10.1055/s-0040-1718926 [↑](#endnote-ref-5)
6. Lim, S. H., Woo, S. Y., Kim, S., Ko, Y. H., Kim, W. S., & Kim, S. J. (2016). Cross-sectional Study of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Assessing the Effect of Host Status, Tumor Burden, and Inflammatory Activity on Venous Thromboembolism. *Cancer research and treatment*, *48*(1), 312–321. https://doi.org/10.4143/crt.2014.266 [↑](#endnote-ref-6)
7. Blom, J. W., Vanderschoot, J. P., Oostindiër, M. J., Osanto, S., van der Meer, F. J., & Rosendaal, F. R. (2006). Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *4*(3), 529–535. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x [↑](#endnote-ref-7)
8. Guy, J. B., Bertoletti, L., Magné, N., Rancoule, C., Mahé, I., Font, C., Sanz, O., Martín-Antorán, J. M., Pace, F., Vela, J. R., Monreal, M., & RIETE investigators (2017). Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Critical reviews in oncology/hematology*, *113*, 83–89. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.006 [↑](#endnote-ref-8)
9. Haeger K. (1969). Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*, *20*(4), 219–223. https://doi.org/10.1177/000331976902000406 [↑](#endnote-ref-9)
10. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Forgie, M., Kearon, C., Dreyer, J., Kovacs, G., Mitchell, M., Lewandowski, B., & Kovacs, M. J. (2003). Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine, 349*(13), 1227–1235. https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153 [↑](#endnote-ref-10)
11. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Stiell, I., Dreyer, J. F., Barnes, D., Forgie, M., Kovacs, G., Ward, J., & Kovacs, M. J. (2001). Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine, 135*(2), 98–107. https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010 [↑](#endnote-ref-11)
12. Wells, P. S., Brill-Edwards, P., Stevens, P., Panju, A., Patel, A., Douketis, J., Massicotte, M. P., Hirsh, J., Weitz, J. I., & Kearon, C. (1995). A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation, 91*(8), 2184–2187. https://doi.org/10.1161/01.cir.91.8.2184 [↑](#endnote-ref-12)
13. Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P. L., Roy, P. M., Verschuren, F., Ghuysen, A., Rutschmann, O. T., Sanchez, O., Jaffrelot, M., Trinh-Duc, A., Le Gall, C., Moustafa, F., Principe, A., Van Houten, A. A., Ten Wolde, M., Douma, R. A., Hazelaar, G., Erkens, P. M., Van Kralingen, K. W., Grootenboers, M. J., … Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA, 311*(11), 1117–1124. https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135 [↑](#endnote-ref-13)
14. Elsebaie, M., van Es, N., Langston, A., Büller, H. R., & Gaddh, M. (2019). Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 17*(4), 645–656. https://doi.org/10.1111/jth.14398 [↑](#endnote-ref-14)
15. Posch, F., Königsbrügge, O., Zielinski, C., Pabinger, I., & Ay, C. (2015). Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thrombosis research, 136*(3), 582–589. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.011 [↑](#endnote-ref-15)
16. Mulder, F. I., Bosch, F., Young, A. M., Marshall, A., McBane, R. D., Zemla, T. J., Carrier, M., Kamphuisen, P. W., Bossuyt, P., Büller, H. R., Weitz, J. I., Middeldorp, S., & van Es, N. (2020). Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood, 136*(12), 1433–1441. https://doi.org/10.1182/blood.2020005819 [↑](#endnote-ref-16)
17. Wiggins, B. S., Dixon, D. L., Neyens, R. R., Page, R. L., 2nd, & Gluckman, T. J. (2020). Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology, 75*(11), 1341–1350. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.068 [↑](#endnote-ref-17)
18. Pastori, D., Menichelli, D., Cammisotto, V., & Pignatelli, P. (2021). Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *8*, 715878. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878 [↑](#endnote-ref-18)