การรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน

ปิยนุช พูตระกูล

การรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน มีจุดมุ่งหมาย[1]

1. ก้อนเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดชั้นลึกอยู่ในภาวะคงที่ (stabilize)
2. ป้องกันก้อนเลือดอุดตันเพิ่มมากขึ้น และกลายเป็นลิ่มเลือดอุดหลอดเลือด (emboli)
3. ให้กระบวนการร่างกายมีการสลาย (dissolve) ไฟบริน (fibrin) ตามธรรมชาติ (natural)
4. ลดอัตราการเสียชีวิต และทุพพลภาพ
5. ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจากหลอดเลือดดำอุดตัน (post-thrombotic syndrome)

การรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน สามารถแบ่งออกได้ ตามรายละเอียดดังนี้[2,3]

1. รักษาด้วยยา (medical treatment)

1.1 ยาฉีดเฮปพาริน (heparin)

1.2 ยาฉีดชนิดเฮปพารินมวลโมเลกุลต่ำ (LMWH)

1.2 ยารับประทาน

1.2.1 วาฟาริน (warfarin)

1.2.2 ยารับประทานกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้น มาให้ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง (direcs oral anticoaguiant - DOAC)

2. **รักษาด้วยการผ่าตัด (open surgery)**

3. **การรักษาด้วยวิธีสายสวน (endovascular)**

โดยทั่วการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันนั้นสามารถรักษาเป็นชนิดผู้ป่วยนอก (outpatient) ได้ยกเว้นในผู้ป่วยต่อไปนี้คือ

1. มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออก
2. มีอาการของหลอดเลือดดำอุดตันรุนแรง
3. มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
4. มีการทำงานของตับบกพร่อง (poor liver function)
5. มีภาวะไตวายเรื้อรัง หรือการทำงานของไตที่ไม่คงที่ (unstable)
6. ผู้ป่วยไม่สามารถติดตามการรักษาหรือไม่สามารถปฏิบัติตามแผนการรักษาได้ (noncompliance)
7. อยู่ในสถานะที่ไม่สามารถให้การรักษาที่บ้านได้ (poor support environment at home)

นอกจากนี้มีการรักษาที่ช่วยส่งเสริมให้การรักษาด้วยยามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น คือ การรักษาที่ไม่ใช้ยา (nonpharmacologic measures) เช่น การเคลื่อนไหวตั้งแต่เริ่มแรก (early ambulation) การใส่ถุงน่องชนิดมีความดันที่บริเวณข้อเท้า (compression stocking) การยกขาสูง เป็นต้น

การรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตันนั้นพบว่าจะต้องมีการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 3 เดือน[4,5]

ส่วนการรักษาด้วยการผ่าตัด (open surgery) หรือการใช้สายสวนโดยการนำก้อนเลือดที่อุดตันออก(endovascular) จะใช้กรณีที่มีการอุดตันอย่างรุนแรง และเป็นบริเวณกว้างขวาง (extensive) ซึ่งจะมีผลต่อการสูญเสียแขน หรือขา (threatening limb loss) ข้างที่มีหลอดเลือดดำอุดตัน และที่สำคัญอาการเหล่านี้จะต้องประกอบด้วย

1. มีการอุดตันที่ระดับหลอดเลือดดำไอลิแอค (iliac) และฟีมอรัล (femoral)
2. มีอาการเกิดขึ้นไม่เกิน 14 วัน
3. ผู้ป่วยจะต้องมีอัตราเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะเลือดออก (low risk of

bleeding)

จึงจะทำให้การรักษาโดยวิธีดังกล่าวได้ผลมีประสิทธิภาพ คือสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามหลังหลอดเลือดดำอุดตันระยะยาวได้ (post - thrombotic syndrome)[6,7]

มีการศึกษาเปรียบเทียบในงานวิจัยชื่อว่า CaVenT trial ซึ่งได้มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันในระดับหลอดเลือดดำอิลิแอค (iliac) และฟีมอรัล (femoral) พบว่าการรักษาโดยการผ่าตัดนำก้อนเลือดที่อุดตันออก (surgical thrombectomy) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการใช้สายสวนโดยตรงเพื่อสลายก้อนเลือด (catheter - directed thrombolysis) ออกนั้นและศึกษาติดตามผลที่ระยะ เวลา 2 – 5 ปี พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามหลังการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันในระยะยาว (post-thrombotic syndrome)ได้และการรักษาทั้ง 2 แบบไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) หรืออัตราการเสียชีวิต (mortality) แต่พบว่ามีอัตราเสี่ยงของการเกิดเลือดออกเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่ใช้สายสวนให้ยาสลายก้อนเลือด(catheter-directed thrombolysis)

แนวทางการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันของ ACCP มีดังนี้คือ[8,9]

1. ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่าที่จะใช้สายสวนในการให้ยาสลายก้อนเลือด

2. ใช้สายสวนในการให้ยาสลายก้อนเลือดต่อเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่เสี่ยงต่อการสูญเสียแขนหรือขา(threatening limb loss) ข้างที่เกิดหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันและต้องเป็นผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำในระดับหลอดเลือดดำอิลิแอค (iliac) และในระดับหลอดเลือดดำฟีมอรัล (femoral) ร่วมกับมีอาการที่แสดงน้อยกว่า 14 วัน นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องมีสภาพดี (good functional status) และมีระยะเวลาการมีอายุ (life expectancy) อย่างน้อยประมาณ 1 ปีและไม่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก

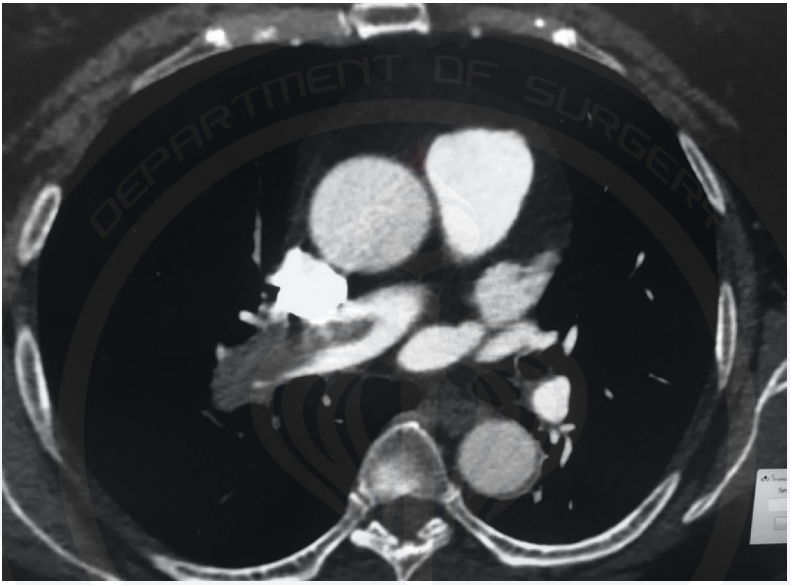
การรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันที่บริเวณน่องตำแหน่งเดียว (isolated calf vein thrombosis) พบว่ามีความเห็นที่ค่อนข้างเป็นข้อถกเถียง (controversial) กันอยู่[10-12]

ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดหลอดเลือดดำในชั้นลึกอุดตันเฉียบพลันในบริเวณส่วนปลาย-น่อง (distal deep vein-calf) (รูปที่ 1) จะสามารถเกิดก้อนเลือดอุดตันที่บริเวณปอดได้ แต่จะพบได้น้อยกว่าการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่เกิดบริเวณส่วนต้น (proximal deep vein) และร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำที่บริเวณส่วนปลายจะมีความรุนแรงที่เพิ่มมากขึ้นกลายเป็นหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่บริเวณส่วนต้น (proximal deep vein) ได้ซึ่งโดยทั่วไปมักจะใช้ระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์

รูปที่ 1 หลอดเลือดดำอุดตันน่องขวา (ภาพถ่ายจริงจากผู้ป่วยและได้รับอนุญาตจากผู้ป่วย)

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดดำที่บริเวณน่องอุดตันเฉียบพลันที่เป็นตำแหน่งเดียว (isolated calf vein) ยังมีความเห็นที่ยังเป็นข้อถกเถียง (controversial) กันอยู่ พบว่าภาวะแทรกซ้อนของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันที่บริเวณนี้สามารถก่อให้เกิดภาวะก้อนเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism)เฉียบพลันได้ (รูปที่ 2) แต่จะ

พบอุบัติการณ์เกิดได้น้อยกว่าการอุดตันของหลอดเลือดดำที่บริเวณส่วนต้น (proximal deep vein thrombosis) และพบว่า ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ร้อยละ 15 เกิดการอุดตันที่หลอดเลือดดำบริเวณส่วนต้นได้



รูปที่ 2 หลอดเลือด Pulmonary artery ด้านขวาอุดตัน (ภาพถ่ายจริงจากผู้ป่วยและได้รับอนุญาตจากผู้ป่วย)

แนวทางการรักษาหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันเฉียบพลันที่บริเวณส่วนปลาย (distal deep vein thrombosis) ของ ACCP 2016 มีดังนี้[13]

1. รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) (2C)

2. แนะนำให้มีการตรวจติดตาม (serial) ด้วยอัลตราซาวด์หลอดเลือดดำเป็นเวลา 2 สัปดาห์มากกว่า ที่จะเริ่มรักษาด้วยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงรุนแรงของหลอดเลือดดำส่วนปลายอุดตันเฉียบพลัน ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอุดตันที่เป็นมากขึ้น (extensive) จากหลอดเลือดดำส่วนปลาย (distal

deep vein) กลายเป็นส่วนต้น (proximal deep vein) และไม่แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดถ้าตรวจอัลตราซาวด์ติดตามซ้ำแล้วพบว่าก้อนเลือดที่อุดตัน (thrombus) ยังอยู่ลักษณะเดิมไม่ขยาย มากขึ้น (1B)

แนวทางการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ควรให้เป็นระยะเวลา 3 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้คือ[14]

1. อาการแสดงรุนแรง
2. มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอุดตันที่เป็นมากขึ้น (extensive)
3. มีการอุดตันหลอดเลือดดำอย่างกว้างขวางที่มีความยาวมากกว่า 5 เซนติเมตร
4. มีการอุดตันของหลอดเลือดดำเป็นจำนวนหลายเส้น
5. การอุดตันที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 7 มิลลิเมตรขึ้นไป
6. การอุดตันนั้นอยู่ใกล้ชิดกับหลอดเลือดดำส่วนต้น
7. มีปัจจัยเสี่ยงถาวรที่ ทำให้เกิดหลอดเลือดดำอุดตัน
8. มีประวัติโรคมะเร็ง
9. มีประวัติหลอดเลือดดำอุดตันในชั้นลึกมาก่อน
10. ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
11. การอุดตันเป็นมากขึ้นในหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนปลาย (distal deep vein) (2C)
12. มีการอุดตันเป็นมากขึ้นสู่ระดับการอุดตันในหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนต้น (proximal deep vein) (1B)
13. ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันที่เกิดขึ้นเฉพาะในหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนปลาย (isolated distal deep vein)โดยทั่วไปจะไม่ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดถ้าไม่มีปัจจัยดังกล่าวข้างต้น แต่มีการศึกษาวิจัยพบว่าควรให้ยาในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอุดตันที่จะขยายมากขึ้น (extensive) สู่ระดับหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนต้น (proximal deep vein) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนก้อนเลือดอุดตันที่ปอดเฉียบพลัน (acute pulmonary embolism)
14. การศึกษาของ Streiff และคณะ ได้แนะนำการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นระยะเวลา 3 เดือนมากกว่าที่จะติดตามด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ซ้ำ เป็นเวลา

2 สัปดาห์

นอกจากนี้ก่อนที่จะเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นจะต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วยเช่น

1. ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกหรือไม่
2. ผู้ป่วยชอบ (preference) วิธีการรักษาแบบใดมากกว่า เช่น เลือกรับประทานยามากกว่าฉีดยา หรือขอนอนรักษาเป็นผู้ป่วยในเพื่อสังเกตอาการ กรณีไม่มีผู้ดูแลที่บ้าน

การรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันที่บริเวณน่องตำแหน่งเดียว (isolated calf vein thrombosis)[15-18] พบว่ามีความเห็นที่ค่อนข้างเป็นข้อถกเถียง (controversial) กันอยู่ ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดหลอดเลือดดำในชั้นลึกอุดตันเฉียบพลันในบริเวณส่วนปลาย (distal deep vein) จะสามารถเกิดก้อนเลือดอุดตันที่บริเวณปอดได้ แต่จะพบได้น้อยกว่าการเกิดหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่เกิดบริเวณส่วนต้น (proximal deep vein) และร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำที่บริเวณส่วนปลาย จะมีความรุนแรงที่เพิ่มมากขึ้นกลายเป็นหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่บริเวณส่วนต้น (proximal deep vein) ได้ซึ่งโดยทั่วไปมักจะใช้ระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดดำที่บริเวณน่องอุดตันเฉียบพลันที่เป็นตำแหน่งเดียว (isolated calf vein) ยังมีความเห็นที่ยังเป็นข้อถกเถียง (controversial) กันอยู่ พบว่าภาวะแทรกซ้อนของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันที่บริเวณนี้สามารถก่อให้เกิดภาวะก้อนเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism)เฉียบพลันได้ แต่จะพบอุบัติการณ์เกิดได้น้อยกว่าการอุดตันของหลอดเลือดดำที่บริเวณส่วนต้น (proximal deep vein thrombosis) และพบว่า ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ร้อยละ 15 เกิดการอุดตันที่หลอดเลือดดำบริเวณส่วนต้นได้

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบว่ามีประโยชน์ ดังนี้คือ[19-20]

1. ลดการอุดตันของหลอดเลือดดำไม่ให้เป็นมากขึ้น
2. ลดอัตราการเสียชีวิต
3. ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว (post-thrombotic syndrome)

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นจะแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1. การรักษาในระยะเฉียบพลัน (5 – 10 วัน)
2. ระยะสั้น (3 เดือนแรก)
3. ระยะยาว (หลังจาก 3 เดือน)

การรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันนั้น สามารถที่จะเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้เลยในกรณีผู้ป่วยที่มีความสงสัยสูงมาก (highly suspicious) ว่าน่าจะเป็นโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันและไม่จำเป็นต้องรอผลยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งการรอผลการส่งตรวจเพิ่มเติมจะทำให้มีความล่าช้าในการรักษาในอดีตที่ผ่านมา การเริ่มต้นการรักษามักจะเริ่มด้วยการให้ยาฉีดเฮปพาริน (heparin) เข้าทางหลอดเลือดดำและตามด้วยยาต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) คือ ยาวาฟาริน (warfarin) แต่เนื่องจากในปัจจุบันนี้มีการรักษาระยะเริ่มแรกของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันมีหลายทางเลือก (option) คือ[21]

1. การใช้ยาฉีดมวลโมเลกุลต่ำ (LMWH) ในชั้นใต้ผิวหนัง
2. การใช้ยาฉีด fondaparinux ใต้ผิวหนัง
3. การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulant - DOACs) และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้

ในการเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้นจะต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยร่วมด้วยที่จะก่อให้เกิดภาวะเลือดออกเช่น[22]

1. อายุมากกว่า 60 ปี
2. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกมาแล้ว
3. ผู้ป่วยโรคมะเร็ง (cancer)
4. ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย (metastasis cancer)
5. ผู้ป่วยที่มีโรคไตบกพร่อง
6. ผู้ป่วยที่มีโรคตับบกพร่อง
7. มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
8. ภาวะซีด (anemia)
9. มีการผ่าตัดในระยะสั้น (recent surgery)
10. ผู้ป่วยที่มีประวัติอุบัติเหตุพลัดตกหกล้ม (falling) บ่อย

11. ผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์
12. ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านเกร็ดเลือด หรือยากลุ่ม NSAID ร่วมด้วย
13. ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

ข้อห้าม (contraindication) ในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีดังนี้คือ[23,24]

1. ภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต (life threatening)
2. ประวัติเลือดกำลังออกในสมอง (active intracranial bleeding)

ความเกี่ยวเนื่องของโรคร่วมที่เป็นข้อห้าม (relative contraindication) ในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีดังนี้คือ

1. ภาวะเกร็ดเลือดต่ำรุนแรง (severe thrombocytopenia)
2. มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ภายใน 2 สัปดาห์
3. มีเลือดออกในสมองภายใน 3 เดือน
4. เพิ่งได้รับอุบัติเหตุ (recent trauma)
5. ประวัติเลือดออกผิดปกติ (bleeding disorder)
6. ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (uncontrolled hypertension)
7. เยื่อบุหัวใจอักเสบ (endocarditis)

หลังจากที่ได้เริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาระยะเริ่มแรก และในระยะสั้นเป็นเวลา 3 เดือนแล้วการที่พิจารณาจะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อเนื่องอีกนั้นพบว่าจะสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 80 ถึง 90 แต่จะต้องเปรียบเทียบข้อดีในการที่จะป้องกันการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันความพึงพอใจของผู้ป่วย (preference) กับข้อเสียที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกด้วย

เฮปพารินที่ไม่แตกตัว (unfractionated heparin)[19-20]

เฮปพารินที่ฉีดทางหลอดเลือดดำนั้นพบว่าเป็นชนิดต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีการจับกับสารต้านทอมบิน (antithrombin) กลายเป็นโครงสร้างซับซ้อนขึ้นในรูปเฮปพารินแอนตี้ทรอมบิน (heparin -antithrombin complexes) ซึ่งสามารถยังยั้งทรอมบินและยับยั้งแฟคเตอร์ X,IX,XI และ XII ไม่ให้ถูกกระตุ้น(inactivated) การติดตามผล

ระดับยาเฮปพารินในกระแสเลือดในค่าระดับของการรักษาจะอยู่ที่ 1.5-2 เท่า ของค่าปกติขอบบน (upper limit) หรือระดับแอนตี้แฟคเตอร์ Xa (anti-Xa) อยู่ที่ความเข้มข้นระดับ 0.3-0.7 IU/ml แต่มีอุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันสูงถ้าผลของระดับยาเฮปพาริน(unfractionated heparin) ไม่ได้อยู่ในระดับของการรักษา (therapeutic level)

การรักษาด้วยยาเฮปพารินที่ไม่แตกตัว (unfractionated heparin) ในปัจจุบันนี้นิยมใช้รักษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีการทำหัตถการเพิ่มเติม เช่นการผ่าตัดหรือมีประวัติเลือดออกในระยะอันใกล้ (recent bleeding) ซึ่งเฮปพารินสามารถใช้เป็นยาตั้งต้นหรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินมากผิดปกติ (extremes body weight) โดยการรักษาจะเริ่มต้นให้เฮปพารินระยะเริ่มแรกเป็นเวลา 5–10 วัน หลังจากนั้นจึงจะเปลี่ยนเป็นยารับประทานวาฟาริน (warfarin) หรือในบางกรณีสามารถเริ่มยาเฮปพารินเป็นยาฉีด ในระยะเริ่มแรก 5 วันติดต่อกัน และหลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นยาต้านแข็งตัวของเลือดรับประทานกลุ่มใหม่ เช่น เดบิกาแทรน (dabigatran) หรืออีด็อคซาแบน (edoxaban) แต่ข้อเสียของยาเฮปพาริน คือ ผู้ป่วยจะต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น ต้องให้ทางหลอดเลือดดำ ต้องมีการเจาะเลือดบ่อย และในผู้ป่วยบางรายมีความยากลำบากต่อการปรับระดับยาให้ถึงระดับของการรักษา(therapeutic level) นอกจากนี้เกิดผลข้างเคียงของยาเฮปพารินได้คือ เฮปพารินเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งอาจจะส่งผลให้มีอันตรายคุกคามต่อชีวิต (life-threatening) ได้

เฮปพารินมวลโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin; LMWH)

มีคุณสมบัติคือ[19-20]

1. ชีวปริมาณออกฤทธิ์ หรือ ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ที่ดีกว่าเฮปพารินที่ไม่แตกตัว (unfractionated heparin)

2. ยับยั้งการออกฤทธิ์ของแอนตี้แฟคเตอร์ Xa (factor Xa)

3. ยาดูดซึม (absorb) จากการฉีดใต้ผิวหนังและมีระยะเวลาครึ่งชีวิต (half-life) ที่ 3–5 ชั่วโมง

4. ยามีผลข้างเคียงทำให้เลือดออก น้อยกว่า และอัตราการเสียชีวิต (mortality) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับเฮปพารินชนิดแตกตัว (unfractionated heparin)

5. ไม่จำเป็นต้องเจาะเลือดเพื่อติดตามระดับยา ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน (obesity) ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นที่จะต้องมีการติดตามระดับยาโดยการเจาะวัดระดับการออกฤทธิ์ (activity) แอนตี้แฟคเตอร์ Xa (anti factorXa) ให้อยู่ในระดับ 0.5 - 1.0 IU/ml

6. สามารถใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพเนื่องจากในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีสารทำให้หลอดเลือดดำอุดตันได้ง่ายกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง และพบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการให้ยาวาฟาริน แต่สำหรับยารับประทานกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulant-DOAC) นั้นยังอยู่ในการศึกษาวิจัยที่สามารถใช้รักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่มีมะเร็งร่วมด้วยได้แต่ไม่ใช่มะเร็งกลุ่มระบบทางเดินอาหาร และไม่ใช่มะเร็งกลุ่มระบบทางเดินปัสสาวะซึ่งทั้ง 2 กลุ่มนี้จะมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกง่าย ยาวิตามิน เค แอนตาโกนิสต์ หรือ ยาต้านวิตามินเค (Vitamin K antagonist) ยาวาฟารินหรือยาต้านวิตามินเค เป็นยาที่ยับยั้งแฟคเตอร์(factor) II ,VII,IX,X รวมถึงการยับยั้งโปรตีนซี (protein C) และ โปรตีนเอส (protein S) ยาวาฟารินในระยะ 2–3 วันแรก ยาจะไม่สามารถออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ และอาจจะก่อให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันขึ้นได้ใหม่โดยที่ไม่ขึ้นกับระดับ INR เนื่องจากยาวาฟารินจะส่งผลให้โปรตีนซี, โปรตีนเอสลดลงอย่างรวดเร็ว และแฟคเตอร์การแข็งตัวของเลือดลดลงด้วยแต่ในปริมาณที่ช้ากว่าโดยจากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของแฟคเตอร์สอง (factor II) และ แฟคเตอร์สิบ (factor X) ลดลง ร้อยละ 30 ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 5 วัน และต้องให้มีการทับซ้อนกับ (overlap) ยาเฮปพาริน

ดังนั้นจึงจำเป็นต้องให้ยาฉีดต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาวาฟาริน อย่างน้อยใน 5 วันแรก หรือจนกระทั่งระดับ INR มากกว่า 2

ดังนั้นตามที่กล่าวมานี้พบว่ายาวาฟารินจึงไม่เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันในระยะเริ่มแรก (initial) เนื่องจาก

1. จะส่งผลให้เกิดการเดินทางของก้อนเลือดที่อุดตันมากยิ่งขึ้น (thrombus propagation)

2. เกิดภาวการณ์กลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของหลอดเลือดดำอุดตัน

3. เกิดภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดดำอุดตันได้

ดังนั้นจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ยาวาฟารินร่วมกับยาฉีดต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันในระยะเริ่มแรกยาวาฟารินจะมีข้อเสียคือระดับของการรักษาจะอยู่ในช่วงที่แคบ(narrow therapeutic window) และมีความผันแปรมากในขนาดยาที่ใช้รักษาในผู้ป่วยแต่ละรายนอกจากนี้ยาวาฟารินยังมีปฏิกิริยากับอาหารและยาอื่นได้อีกด้วยโดยเฉพาะยากลุ่มปฏิชีวนะการรักษาด้วยยาวาฟารินนั้นจะต้องให้ค่าของ INR อยู่ที่ช่วงประมาณ 2–3 เท่าของปกติ ในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (direct-acting oral anticoagulant; DOACs)

ประกอบด้วย 2 กลุ่มย่อย[23,24]

1. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทรอมบินโดยตรง(direct thrombin inhibitor) เช่น ยาเดบิกาแทรน (dabigatran)

2. ออกฤทธิ์ยับยั้งแฟคเตอร์ Xa โดยตรง (direct factor Xa inhibitor) เช่น ยา

- apixaban
- edoxaban
- rivaroxaban
- betrixaban

ยากลุ่ม DOACs นี้มีคุณสมบัติ คือ[25,26]

1. ยามีชีวปริมาณออกฤทธิ์สูง (high bioavailability) คือ มีการดูดซึมสูงเมื่อรับประทานเข้าสู่ร่างกายแล้ว

2. เภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics) สามารถที่จะคาด (predictable) ปฏิกิริยาของยาได้ในเรื่องการดูดซึม (absorption) การกระจายยา (distribution) กระบวนการเผาผลาญ (metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (excretion)

3. มีปฏิกิริยากับยาอื่นน้อย (drug to drug interaction)

4. มีปฏิกิริยากับอาหารน้อย ซึ่งต่างจากยาวาฟาริน
5. ไม่ต้องติดตามระดับของยาในกระแสเลือด
6. ไม่ต้องปรับขนาดของยาบ่อย

ยากลุ่ม DOACs มีการทำการศึกษาวิจัยพบว่าประสิทธิภาพของยาเท่าเทียมกับยาวาฟารินแต่25,26ผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกโดยเฉพาะเลือดออกในสมอง (intracranial bleeding) และเลือดออกจนเสียชีวิต(fatal bleeding) นั้นพบว่าจะมีอัตราการเกิดที่ต่ำกว่าในยากลุ่ม DOACs เมื่อเทียบกับยาวาฟาริน FDA (Food and Drug Administration) องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา อนุญาตให้ยา andexanet alfa เป็นตัวแก้ฤทธิ์ (reversal agents) ของยากลุ่ม anti-factorXa โดยตรงและยา idarucizumab เป็นตัวที่แก้ฤทธิ์ของยาdabigatran ซึ่งใช้เมื่อเวลาที่มีภาวะเลือดออกที่คุกคามต่อชีวิต หรือภาวะฉุกเฉินที่เลือดออกมากไม่สามารถควบคุมได้ และจำเป็นต้องทำหัตถการ (procedure) ในภาวะเร่งด่วนแต่ยาแก้ฤทธิ์ (reversal agent) เหล่านี้ก็จะมีข้อจำกัดในเรื่องของราคาแพง และยังไม่มีที่ใช้กันแพร่หลาย

มีการศึกษาวิจัย เรื่อง EINSTEINโดยศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน[27,28] (acute deep vein thrombosis) ชนิดมีอาการและผู้ป่วยที่มีก้อนเลือดอุดตันที่ปอด (acute pulmonary embolism) โดยในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่มีหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันใช้ยา rivaroxaban นั้นมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 2.1 เมื่อเปรียบเทียบกับยามาตรฐาน (standard) พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ร้อยละ 3 ($p < 0.001$ สำหรับ non inferiority, $p = 0.08$ สำหรับ superiority) และไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) (ร้อยละ 0.8 ใน rivaroxaban และร้อยละ 1.2 ใน LMWH-VKA) หรือเมื่อนำภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) มารวมกับภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically relevant non-major bleeding) พบว่ามีอัตราร้อยละ 8.1 ทั้งในกลุ่มที่ได้ rivaroxaban และ ได้ยามาตรฐาน (LMWH-VKA)

สำหรับการรักษาระยะยาว (extended treatment) นั้นพบว่ายา rivaroxaban มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่าหลอก (placebo) ซึ่งร้อยละ 82 พบว่า ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE)

และไม่มีความแตกต่างในเรื่องของการเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleeding) มีงานศึกษาวิจัยเรื่องการรักษาโรคภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (ของยา apixaban เป็น double-blinded noninferiority study พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ร้อยละ 2.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban และร้อยละ 2.7 ในกลุ่มที่ได้รับยารักษาแบบดั้งเดิม (convention therapy) (p = 0.001for noninferiority) มีเลือดออกรุนแรง (major bleeding) พบได้ร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ได้ apixaban และร้อยละ 1.8 ในการรักษาแบบดั้งเดิม(conventional therapy) ($p < 0.001$ for superiority) apixaban เป็นยาที่ขับออกทางไตน้อยกว่ายากลุ่มอื่นที่ยับยั้งfactor Xa[29,30]โดยขับออกทางไตประมาณร้อยละ 27 ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา แต่ทั้งนี้ในการศึกษาวิจัยก็จะไม่ได้รวมกลุ่มผู้ป่วยที่มีไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease) หรือไม่ได้รวมผู้ป่วยกลุ่มที่จำเป็นต้องมีการกำจัดของเสียโดยผ่านทางเลือด (hemodialysis) หรือช่องท้อง (peritoneal dialysis) เข้าไปด้วย หรือในกลุ่มที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นที่จะต้องมีการปรับขนาดของยาตามค่าการกรองของไต (creatinine clearance) ที่เหลืออยู่[29]

ในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม (randomized,double blinded,noninferiority study) เปรียบเทียบระหว่างยาedoxaban และยาวาฟาริน พบว่าประสิทธิภาพของยา edoxaban ไม่ด้อยกว่า (noninferior) ยาวาฟาริน แต่เหนือกว่า (superior) และปลอดภัย (safety) กว่าในเรื่องการเกิดภาวะภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically relevant bleeding)

ผู้ป่วยมะเร็ง และหลอดเลือดดำอุดตัน

ผู้ป่วยที่มีมะเร็งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ซึ่งจะมีอัตราเสี่ยงสูง 4-7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็ง และมีอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในแต่ละปีร้อยละ 0.5 ถึง 20[31,32] (รูปที่ 3) ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะดังกล่าวขึ้นกับ

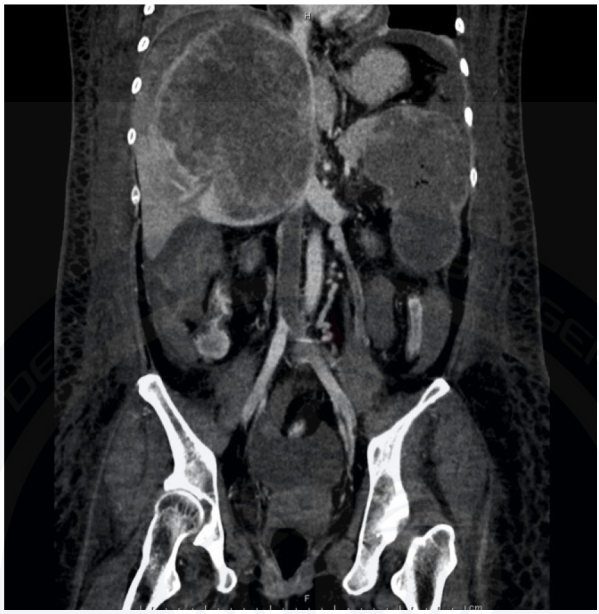
รูปที่ 3 หลอดเลือดดำอุดตันขาขวาและมีเนื้อตาย (gangrene) ที่บริเวณนิ้วเท้าในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ (ภาพถ่ายจริงจากผู้ป่วยและได้รับอนุญาตจากผู้ป่วย)

1. ตำแหน่ง (site) ของมะเร็ง เช่น มีการกดทับตำแหน่งหลอดเลือดดำใหญ่ (major vein) (รูปที่ 4)
2. จุลกายวิภาคศาสตร์ (histology) ของมะเร็ง
3. ระยะของมะเร็ง (stage of cancer)
4. การรักษา
5. ปัจจัยเกี่ยวข้องด้านอื่น ๆ (patient -related factors)

มีการใช้คะแนน (scores) เพื่อคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) ในผู้ป่วยมะเร็งโดยใช้ Khorona risk score และ CATS score[33,34] มีปัจจัยทั้งทางตรง (direct) และทางอ้อม (indirect) ที่เป็นกลไกที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งเกิดภาวะเลือดมีความแข็งตัวง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state)

การรักษาหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง (cancer - associated thrombosis-CAT)

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความสลับซับซ้อนมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็ง เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งจากการรักษาโรคมะเร็ง และจากการรักษา



รูปที่ 4 การกดทับของก้อนมะเร็งที่บริเวณหลอดเลือดดำ เวนาคาวา (vena cava) ส่งผลให้เกิดการอุดตันในหลอดเลือดดำ เวนาคาวา (vena cava) (ภาพถ่ายจริงจากผู้ป่วยและได้รับอนุญาตจากผู้ป่วย)

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ดังนี้คือ[35,36]

1. เลือดออกง่าย
2. การเกิดภาวะกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้บ่อยทั้ง ๆ ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่อง
3. คลื่นไส้อาเจียนบ่อย
4. มีปฏิกริยาระหว่างยาที่ใช้รักษากับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
5. เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
6. หัตถการเชิงรุก (invasive procedure) ที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย และรักษามะเร็ง

7. ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งร่วมกับภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน พบว่าจะมีอัตราการรอดชีวิตที่แย่กว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งอย่างเดียว[37]

การรักษาหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งมียาที่สามารถใช้ในการรักษาได้หลายชนิดดังนี้คือ[38-41]

1. เฮปพารินมวลโมเลกุลต่ำ (LMWH)
2. rivaroxaban
3. edoxaban
4. apixaban

แนวทางการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง ของ ACCP จะแนะนำให้ใช้ยาเฮปพาริน มวลโมเลกุลต่ำ (LMWH) มากกว่าการใช้ยาวาฟาริน และแนะนำการใช้ยากลุ่ม DOACs ในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แต่ระวังความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก โดยเฉพาะมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร (GI cancer) และมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ (GU cancer)[38-41]

ระยะเวลาของการรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

ระยะเวลาของการรักษาหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลันนั้น โดยทั่วไปจะให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลาประมาณ 3 เดือน แต่ทั้งนี้จะพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น

1. มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันหรือไม่
2. มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกหรือไม่

ซึ่งการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอุดตันนั้นจะขึ้นอยู่กับสาเหตุว่ามีสาเหตุนำหรือไม่ (provoke or non-provoke) และสาเหตุนำนั้นเป็นองค์ประกอบที่เป็นชั่วคราว (transient) หรือเป็นองค์ประกอบที่เป็นปัจจัยถาวร (permanent) โดยทั่วไปหลังจากให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นระยะเวลา 3-6 เดือนนั้น จะมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำใน 1 ปีประมาณร้อยละ 1-3 สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่เป็นชั่วคราว (transient risk factor) เมื่อเทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่มี สาเหตุนำ (unprovoked) ซึ่งจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ถึง ร้อยละ 10[42]

ACCP แนะนำการขยาย (extend) ระยะเวลาของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำอุดตัน ดังนี้คือ

1. มีหลอดเลือดดำอุดตันโดยไม่มีสาเหตุนำ (unprovoked) และมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในระดับต่ำจนถึงระดับปานกลาง

2. ในผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำครั้งที่สองโดยที่ไม่มีสาเหตุนั้น (second unprovoked VTE)

3. มะเร็งระยะลุกลาม (active cancer) โดยที่ไม่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก[43,44]

เอกสารอ้างอิง

1. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. Lan¬cet. 1961;1:729–32.
2. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute ilio¬femoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised con¬trolled trial. Lancet. 2012;379:31–8.
3. Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2016;3:e64–e71.
4. Brateanu A, Patel K, Chagin K, et al. Probability of developing proxi¬mal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. Thromb Haemost. 2016;115:608–14.
5. MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. J Vasc Surg. 2003;37:523–7.
6. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). Blood. 2014;123:1802–9.
7. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant ther¬apy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a ran¬domised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2016;3(12):e556–62.
8. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagno¬sis of venous thrombo-

embolism. Blood Adv. 2018;2(22):3226–56.
9. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [published correc¬tion appears in J Thromb Thrombolysis. 2016;41(3):548]. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):32–67.
10. Brateanu A, Patel K, Chagin K, et al. Probability of developing proxi¬mal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. Thromb Haemost. 2016;115:608–14.
11. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). Blood. 2014;123:1802–9.
12. MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. J Vasc Surg. 2003;37:523–527.
13. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-352. Erratum in: Chest. 2016;150(4):988.
14. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. Med J Aust. 2019;210(11):516–24.
15. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. Eur Respir J. 2015;45(1):201–10.
16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(9):799–808.
17. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499–510.
18. Lecumberri R, Alfonso A, Jimenez D, Fernandez Capitan C, Prandoni P, Wells PS, et al. Dynamics of case-fatalilty rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous throm¬boembolism. Thromb Haemost. 2013;110(4):834–43.
19. Coons JC, Iasella CJ, Thornberg M, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin monitored by anti-factor Xa vs. activated partial Thromboplastin time. Am J Hematol. 2019;94(9):1015–9.
20. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treat¬ment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1986;315:1109–14.
21. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous throm-

bosis. A meta-analysis of randomized, controlled tri¬als. Ann Intern Med. 1999;130:800–9.
22. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood. 2014;124:955–62.
23. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499–510.
24. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embo¬lism. N Engl J Med. 2012;366:1287–97.
25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012;368:699–708.
26. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:1406–15.
27. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342–52.
28. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129:764–72.
29. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ. 2010;182:657–60.
30. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabiga¬tran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511–20.
31. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9:e1001275.
32. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12:464–474. 166. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902–7.
33. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and vali¬dation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902–7.
34. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembo¬lism in cancer patients. Blood. 2010;116(24):5377–5382.
35. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thrombo¬embolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with

cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484–38.
36. Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembo¬lism in cancer patients undergoing major surgery. Ann Surg Oncol. 2008;15(12):3567–78.
37. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers asso¬ciated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000;343:1846–50.
38. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guid¬ance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:1891–4.
39. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(11):1289–303.
40. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembo¬lism in patients with cancer. 2019 Lancet Oncol. 2019;20:e566–81.
41. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical prac¬tice guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(5):496–520.
42. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long-term risk of recurrence after discontinuing anticoagulants for a rst unprovoked venous thromboem¬bolism: protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7:e016950.
43. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. In uence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous throm¬boembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ. 2011;342:d3036.
44. Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboem¬bolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. J Thromb Haemost. 2010;8:2313–5.