

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน (Acute Venous thromboembolism: VTE)

พญ. ณัฐสิริ กิตติธิระพงษ์

ศัลยศาสตร์หลอดเลือดและปลูกถ่ายอวัยวะ ภาควิชาศัลยศาสตร์ รพ.รามธิบดี

ความสำคัญ

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเฉียบพลัน (acute venous thromboembolism: VTE) ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep venous thrombosis: DVT) และ หลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism: PE) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยที่สุดซึ่งสามารถป้องกันได้และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดทุพพลภาพในระยะยาว การเข้าใจถึงปัจจัยเสี่ยงและการดำเนินโรคเป็นสิ่งสำคัญในการให้การป้องกัน (venous thromboembolism prophylaxis) การวินิจฉัยและการรักษา

อุบัติการณ์ Incidence

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำ ภาวะหลอดเลือดดำที่เป็นอันตรายและไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตมีประมาณ 900,000 รายต่อปีในอเมริกา¹ โดยอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันขึ้นอยู่กับประชากรที่ศึกษา มีการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน การตรวจคัดกรองและความแม่นยำในการวินิจฉัย

คำจำกัดความ (definition)

Provoked DVT คือภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในหลอดเลือดดำโดยที่ทราบสาเหตุชัดเจน เช่น การผ่าตัด โรคกระแทก และรับประทานยาคุมกำเนิด

Unprovoked DVT คือภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในหลอดเลือดดำโดยที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน

Proximal DVT คือภาวะหลอดเลือดดำอุดตันใน popliteal vein หรือหลอดเลือดดำที่อยู่สูงกว่าเข่าขึ้นไป โอกาสเกิด pulmonary embolism ก่อนข้างสูง

Distal DVT ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันใน tibial vein ซึ่งโอกาสเกิด pulmonary embolism ก่อนข้างต่ำ

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology) ปัจจัยเสี่ยงตาม Virchow's triad ประกอบด้วย

1. ภาวะมีการไหลเวียนของเลือดช้าลง (venous stasis)
2. ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability)
3. ภัยอันตรายต่อผนังหลอดเลือด (vessel wall injury)

Risk factors

การเกิด VTE โดยที่ทราบปัจจัยเสี่ยงชัดเจนจะจัดอยู่ในกลุ่ม secondary หรือ provoked ส่วนกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุจะอยู่ในกลุ่ม primary หรือ idiopathic หรือ unprovoked ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิด VTE ได้แก่

1. **อายุ** โดยอายุยิ่งมากความเสี่ยงในการเกิด VTE ยิ่งสูง ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีมาอนโรงพยาบาล จะมีความเสี่ยงในการเกิด VTE 3% แต่ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปีจะมีความเสี่ยงในการเกิด VTE 30%² ในผู้ป่วยสูงอายุจะพบว่า acquired prothrombotic state เนื่องจากพบว่ามี thrombin activation markers ที่สูง นอกจากนี้ลักษณะทางกายภาพของ soleal vein ที่เปลี่ยนไปทำให้เกิด stasis ใน venous valve pockets³ อุบัติการณ์การเกิด VTE ในเด็กพบได้น้อยมาก การเกิดในเด็ก VTE เกือบทั้งหมดมักจะพบปัจจัยเสี่ยงเสมอ⁴
2. **Immobilization** การที่กล้ามเนื้อไม่ได้มีการบีบตัว (muscle pump) ที่ให้เลือดในหลอดเลือดดำอยู่ กับที่ (stasis) ใน soleal vein และบริเวณหลังต่อลิ้นของหลอดเลือดดำ (valve cusps) ทำให้เกิดหลอดเลือดดำอุดตันขึ้น ผู้ป่วยทางระบบประสาทและขาอ่อนแรงมีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE มากกว่า 3 เท่า⁵
3. **การเดินทาง** การเดินทางที่ยาวนานรวมอยู่ใน immobilization ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE โดยเฉพาะอย่างยิ่ง “economy class syndrome” ที่ผู้โดยสารมักจะนั่งอยู่ในทางเดิมๆเป็นเวลานาน⁶
4. **History of venous thromboembolism** พบว่า 23% to 26% ของผู้ป่วยที่เป็น Acute DVT เคยมีประวัติ VTE มาก่อน⁷ จากการศึกษาทาง histologic studies พบว่าลิ้นเลือดที่เกิดขึ้นมาใหม่มักจะมีส่วนที่เป็นลิ้นเลือดอันเก่ารวมอยู่ด้วยในตำแหน่งใกล้เคียงกับตำแหน่งเดิม⁸
5. **Malignancy** พบว่า 20% ของการเกิด VTE ครั้งแรกสัมพันธ์กับมะเร็ง⁹ ในผู้ป่วยที่เป็น VTE ที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic VTE) จะพบอุบัติการณ์การเป็นมะเร็งที่ไม่มีอาการ (occult malignancy) ร่วมด้วย สูงถึง 12%-17%^{10,11} และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปอีก 1-2 ปีจะพบมะเร็ง 5%-11%¹⁰⁻¹² โดยมะเร็งที่สัมพันธ์กับการเกิด VTE ได้บ่อยได้แก่ pancreatic, kidney, ovary, lung และ stomach¹³ กลไกการเกิด VTE ในผู้ป่วยมะเร็งได้แก่ ภาวะ hypercoagulable จากโรคมะเร็ง การถูกมะเร็งกดทับจากตัวก้อนที่ใหญ่ขึ้น, cancer-associated thrombocytosis, immobility, การใส่สายสวนในหลอดเลือดดำใหญ่ และการให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง¹⁴
6. **Surgery** ความเสี่ยงของการเกิด VTE หลังผ่าตัดเป็นผลรวมของปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ อายุ ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ชนิดและระยะเวลาของการผ่าตัด ความรุนแรงของการบาดเจ็บ และระยะเวลา immobilization หลังการผ่าตัด ในอดีตพบอุบัติการณ์การเกิด VTE หลังการผ่าตัด general surgery 19% ผ่าตัด neurosurgery 24% ผ่าตัด hip fracture 48% ผ่าตัด hip arthroplasty 51% และ ผ่าตัด knee arthroplasty 61%¹⁵ จากข้อมูลเหล่านี้สามารถจำแนกความเสี่ยงของผู้ป่วยที่ได้รับ

การผ่าตัดเป็น low moderate หรือ high risk สำหรับ VTE กลไกการเกิดโรค VTE ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดครอบคลุมทั้ง 3 ส่วนของ Virchow triad ได้แก่ perioperative immobilization มีการเปลี่ยนแปลงชั่วคราวของ coagulation และ fibrinolysis และหลอดเลือดดำมีโอกาสได้รับบาดเจ็บระหว่างการผ่าตัด¹⁶

7. **Trauma** กลไกการเกิดโรคหลังได้รับอุบัติเหตุ ได้แก่ immobilization จาก skeletal fixation มี paralysis และ critical illness ซึ่งสัมพันธ์กับ venous stasis หลอดเลือดดำได้รับบาดเจ็บโดยตรงหรือใส่สายสวนหลอดเลือดดำ มีการเปลี่ยนแปลงชั่วคราวของ coagulation และ fibrinolysis
8. **Pregnancy** คนที่ตั้งครรภ์มีความเสี่ยงในการเกิด VTE มากกว่าคนปกติ 6-10 เท่า¹⁷ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของมารดา 10%¹⁸ กลไกการเกิดโรคเกิดจาก impaired venous outflow เนื่องจาก uterine compression ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงชั่วคราวของ coagulation และ fibrinolysis จากการศึกษาพบว่า VTE เกิดในช่วงตั้งครรภ์ 1.3% - 7% และช่วงหลังตั้งครรภ์ 6.1% - 23%¹⁹ โดยความเสี่ยงในช่วงคลอดบุตรสูง 2-3 เท่า โดยพบว่าอุบัติการณ์สูงสุดใน cesarean section²⁰
9. **Oral Contraceptives and Hormonal Therapy** หนึ่งในสี่ของ idiopathic thromboembolic events ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์สัมพันธ์กับยาคุมกำเนิด โดย Estrogen ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ coagulation system ทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่าย โดยความเสี่ยงจากยาคุมกำเนิดจะหมดไปเมื่อหยุดยาโดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาใช้ยา²¹ ยาที่มีส่วนผสมของ estrogen จะเพิ่มความเสี่ยงด้วย เช่น ยาที่ใช้เพื่อ lactation suppression ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก และ postmenopausal replacement therapy
10. **Blood group** มีการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิด VTE สูงในกลุ่มกรุ๊ปเลือด A และอุบัติการณ์ต่ำในกรุ๊ปเลือด O²²
11. **Inflammatory Bowel Disease** Crohn Ulcerative colitis พบว่าเป็นสาเหตุหนึ่งของ VTE ในผู้ป่วยอายุน้อย โดยมักจะพบ VTE ในขณะที่โรค Crohn Ulcerative colitis กำลัง active และตำแหน่งที่อุดตันมักพบไม่บ่อยเช่น cerebral vein
12. **Systemic Lupus Erythematosus (SLE)** เป็นสาเหตุทำให้เกิด arterial และ venous thrombosis recurrent abortion, thrombocytopenia และ neurologic disease ซึ่งมักสัมพันธ์กับ antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant หรือ anticardiolipin antibodies²³
13. **Varicose Veins** เป็น independent predictors of DVT โดยพบความสัมพันธ์ระหว่าง DVT กับหลอดเลือดดำขอดในผู้ป่วยอายุน้อย²⁴
14. **Iliac Vein Compression** การที่ iliac vein ข้างซ้ายถูกกดทับโดย iliac artery ข้างขวา เรียกว่า May-Thurner syndrome พบในผู้หญิงวัยกลางคน มาด้วย ขาซ้ายบวมและปวดซึ่งวินิจฉัยว่าเป็น Acute DVT

15. **Popliteal Vein Entrapment** เกิดจากลักษณะทางกายภาพที่ผิดปกติไปของ medial head of the gastrocnemius หรือจาก Bony tumors and hypertrophied fibrous fascia กด popliteal vein มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย
16. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น inherited thrombophilias, thoracic outlet syndrome, central venous catheter และ inferior vena cava anomalies

การดำเนินโรค

พบว่าหลอดเลือดดำที่อุดตันมี recanalization ตั้งแต่ในช่วงแรกโดยมีลิ้มเลือดคดมากที่สุดในช่วง 3 เดือนแรก มีลิ้มเลือดหายไปหมด (complete recanalization) อยู่ที่ 56% ที่ 9 เดือน อย่างไรก็ตามยังคงมี recanalization ต่อไปเป็นเดือนถึงปีหลังจากเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน²⁵

อาการของและอาการแสดง symptom and sign

อาการของและอาการแสดงของ acute DVT มีตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึง phlegmasia cerulea dolens และ venous gangrene โดยความรุนแรงขึ้นอยู่กับการกระจาย anatomic distribution ของหลอดเลือดดำที่มีการอุดตัน ความรุนแรงของการอุดตันของหลอดเลือดดำนั้น ระยะเวลาที่มีการอุดตัน ความรุนแรงของการอักเสบ หลังจากที่มีหลอดเลือดดำอุดตัน ประสิทธิภาพของระบบทางเดินน้ำเหลือง และโรค venous and lymphatic insufficiency อยู่เดิม ในผู้ป่วยที่มีอาการมากมักจะมีการอุดตันที่หลอดเลือดดำส่วนต้น อาการมักจะน้อยถ้ามีการอุดตันที่ calf vein อาการที่พบบ่อยคือ ปวดที่ขา กดเจ็บ บวม แดง ขาม่วงหรือเขียว (cyanosis) และมีไข้ อาการขาบวม ม่วงเขียว (cyanosis) และปวดเป็นลักษณะที่บ่งบอกถึง phlegmasia cerulea dolens (PCD)

Phlegmasia alba dolens (PAD) ผู้ป่วยมีขาบวมและขาซีดขาวหรือที่รู้จักกันในชื่อ “milk leg” มักพบในผู้หญิงตั้งครรภ์ในระยะที่ 3 (third trimester) หรือหลังตั้งครรภ์ เนื่องจากมี early arterial compromised อันเนื่องมาจาก extensive DVT แต่ collateral vein ยังดีอยู่ การแยกแยะระหว่าง PCD กับ PAD คือ PAD ไม่มี cyanosis

Phlegmasia cerulea dolens (PCD) เป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่เป็นมากขึ้นจนกระทั่ง collateral vein มีการอุดตันร่วมด้วยทำให้ขาบวมมากขึ้น ขาม่วงเขียว (cyanosis and blue discoloration) ภาวะนี้สามารถนำไปสู่ venous gangrene ได้ การรักษา คือ anticoagulation, fasciotomy, venous thrombectomy และ thrombolysis

Venous gangrene เป็นภาวะที่พบได้น้อย อาการและอาการแสดงได้แก่ ผิวหนังมีสีม่วงหรือดำ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น VTE และคลำชีพจรที่เท้าได้หรือมี arterial doppler signal โดยมักเป็นอย่างรวดเร็ว

²⁶ มักพบในผู้ป่วยมะเร็ง อาจพบร่วมกับ heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis หรือ warfarin-mediated protein C depletion กลไกการเกิด venous thrombosis นำไปสู่ compromised arterial circulation ยังไม่ชัดเจน อาจเกิดจาก shock, increased venous outflow resistance และ collapse of arterioles due to increased interstitial pressure การรักษา คือ venous thrombectomy

วินิจฉัยแยกโรค Differential diagnosis

- Cellulitis อาการ ปวด บวม แดง ร้อน บางรายมีไข้
- Lymphedema อาการขาบวม อาจมีประวัติต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบอักเสบ เคยผ่าตัดหรือฉายแสง บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์มาก่อน

การส่งตรวจ (Investigation)

D-Dimer เกิดจากกระบวนการ fibrinolysis โดย plasmin การที่ค่า D-Dimer สูงขึ้นหมายถึงมีกระบวนการ fibrinolysis เกิดขึ้น ดังนั้นการผ่าตัด การตั้งครรภ์ (normal physiologic change) โรคมะเร็งหรือ หลอดเลือดอุดตันทำให้ค่า D-Dimer สูงขึ้นได้ จากเหตุผลดังกล่าวทำให้ D-Dimer มี low specificity²⁷ การใช้ D-Dimer ร่วมกับ clinical risk assessment ทำให้ความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น ดังจะกล่าวต่อไป

Venous duplex ultrasound ถือว่าเป็นการวินิจฉัยหลักของ โรค DVT แทน venography เนื่องจากมีความแม่นยำ ไม่เสี่ยงต่อการโดนรังสี สามารถทำข้างเดียวได้ เป็นหัตถการที่ไม่มีความรุนแรง เกณฑ์ในการวินิจฉัย acute DVT คือมี increased intraluminal echogenicity, increased venous diameter, inability of the vein to collapse under moderate pressure from the transducer, absence of spontaneous blood flow และ absence of flow augmentation with distal compression

Venography การฉีดสีเพื่อดูหลอดเลือดดำถือว่าเป็น gold standard ในการวินิจฉัย Acute DVT โดยพบว่า sensitivity และ specificity ของ venography อยู่ที่ 96% และ 91% ตามลำดับ และ 78% และ 97% ของ duplex ultrasonography ตามลำดับ และ venography สามารถตรวจพบ calf vein DVT ได้แม่นยำกว่า²⁸

Computed Tomographic Venography(CTV) สามารถวินิจฉัย Acute DVT ที่บริเวณในช่องท้อง และต้นขา โดยที่มี Overall positive predictive และ negative predictive values 92% และ 100% ตามลำดับ²⁹

Diagnostic strategies

ในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัยใดที่เชื่อถือได้ แม่นยำและราคาไม่แพง ดังนั้นการแบ่งผู้ป่วยเป็น high risk เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย และผู้ป่วย low risk เพื่อไม่ส่งตรวจเพิ่มเติมที่ราคา

แพลงเกินไปโดยที่ไม่ทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดจึงมีความจำเป็น ในปัจจุบันการวินิจฉัย DVT โดยใช้ risk stratification based เช่น Wells score ตารางที่ 1 ร่วมกับการส่งตรวจ D-Dimer และถ้าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม high risk จะมีการส่งตรวจเพิ่มเติมต่อไปดังภาพที่ 2

ตารางที่ 1 แสดง Well score³⁰

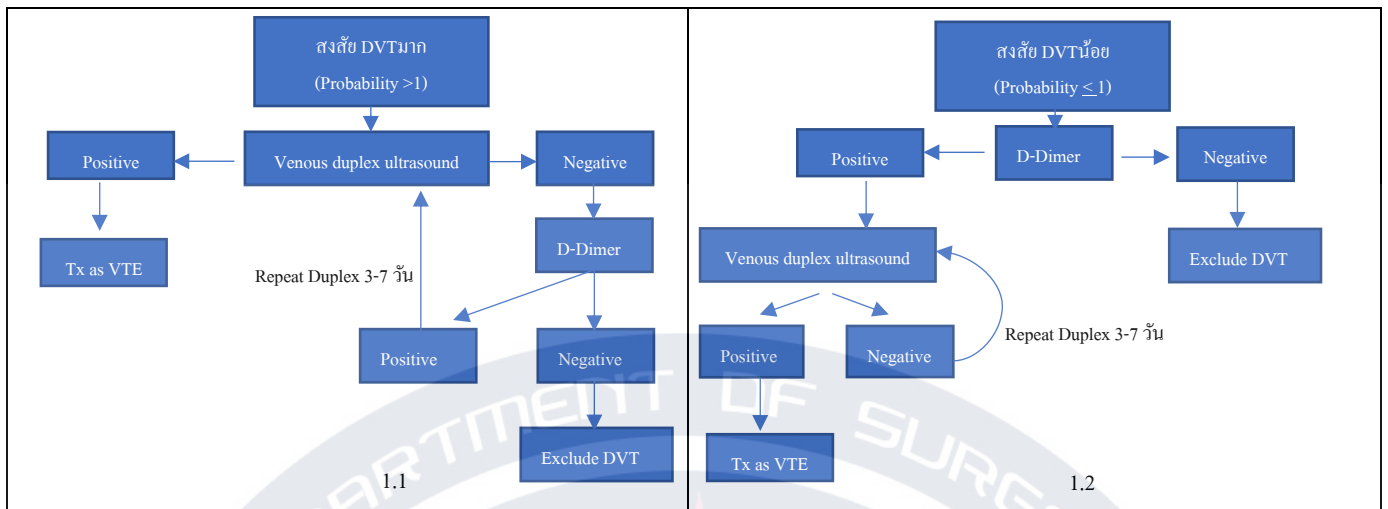
Well score criteria description	คะแนน
มะเร็ง (รักษาภายใน 6 เดือนหรือรักษาตามอาการ)	+1
น่องบวมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ซม. เทียบกับข้างที่ไม่มีอาการ (วัดจาก tibial tuberosity ลงมา 10 ซม.)	+1
มี superficial vein บวมในข้างที่มีอาการโดยที่ไม่ใช่เส้นเลือดขอด	+1
เคยเป็นหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน	+1
กดเจ็บตาม deep vein	+1
ขาบวมข้างเดียว	+1
ขาบวมทั้งขา	+1
มีขาอ่อนแรงหรือขยับไม่ได้หรือใส่ฝื่ออกอยู่	+1
มีการนอนติดเตียงมากกว่า 3 วัน หรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ที่มีการทำ regional หรือ general anesthesia ภายใน 12 สัปดาห์	+1
มีการวินิจฉัยโรคอื่นที่เหมือนกันว่า	-2

ดัดแปลงมาจาก Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003;349(13):1227-35.

ในกลุ่ม low risk จากการตรวจ Wells score และ negative D-Dimer พบว่ามี negative predictive value เกือบ 100% ดังนั้นในกลุ่มนี้สามารถ Rule out DVT ได้ทันที

ในกลุ่มที่เป็น high risk จากการตรวจ Wells score ถึงแม้มี negative D-Dimer จะพบ PE สูงถึง 15% ดังนั้นในกลุ่มนี้ การตรวจ D-Dimer แต่เพียงอย่างเดียวมาสามารถ Rule out DVT ได้

ภาพที่ 1 แสดงแนวทางในการวินิจฉัย DVT ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (1.1) และผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (1.2)³¹



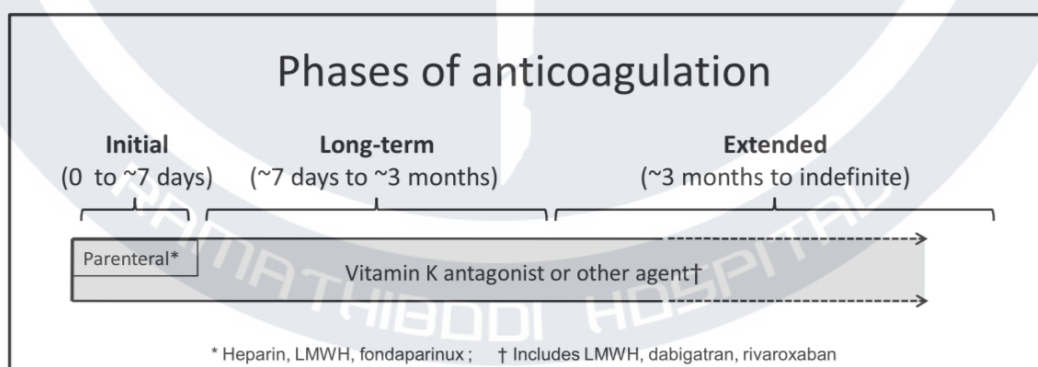
ดัดแปลงมาจาก Lurie F, Fish J. Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Presentation, Diagnosis, and Medical Treatment. In: Sidawy AN PB, editor. RUTHERFORD'S VASCULAR SURGERY AND ENDOVASCULAR THERAPY, NINTH EDITION. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1936-49.

วิธีการรักษา (Option of definitive treatment)^{32,33}

1. Medication

การรักษา VTE แบ่งเป็น 3 ระยะ³² ได้แก่ Initial, long-term และ extended phase ดังภาพที่ 2 ซึ่งโอกาสในการเกิด recurrent VTE ภายใน 3 เดือนแรกจะสูงกว่า 3 เดือนหลังการวินิจฉัย ดังนั้นช่วงที่เป็น 'active treatment' ควรให้การรักษาอย่างน้อย 3 เดือน (initial และ long term phase) สำหรับ extended phase การจะให้ยาต่อหรือไม่ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงในการเกิด recurrent VTE และโอกาสเลือดออกซึ่งจะไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละราย ในที่นี้จะกล่าวถึงแต่ Initial และ long-term phase

ภาพที่ 2 แสดง phase of anticoagulation³²



จาก Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.

Calf deep vein thrombosis (Isolated distal DVT) จาก American College of Chest Physicians (ACCP) ปี 2016³³ ให้คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยให้ยา anticoagulation ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิด thrombus extension ได้แก่ (1) positive D-dimer (2) extensive thrombosis (eg, >5 cm in length, involves multiple veins, >7 mm in maximum diameter) (3) thrombosis is close to the proximal veins (4) no reversible provoking factor for DVT (5) active cancer (6) history of VTE (7) inpatient status หรือมี severe symptom ในผู้ป่วยที่ไม่มี thrombus extension risk และไม่มีอาการแนะนำให้ติดตามอาการโดยทำ ultrasound อีก 2 สัปดาห์

Proximal DVT

Non cancer patients จาก ACCP 2016 แนะนำให้ Anticoagulation อย่างน้อย 3 เดือน โดยแนะนำให้ NOAC มากกว่า VKA เนื่องจากพบว่า NOAC มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นซ้ำเทียบเท่ากับ VKA แต่มี bleeding complication โดยเฉพาะอย่างยิ่ง intracranial bleeding น้อยกว่าและบริหารง่ายกว่าโดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา จึงแนะนำให้ NOAC เป็นยาที่รักษา VTE ในช่วง initial และ long-term treatment ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง

Cancer patients (cancer-associated thrombosis: CAT) จาก ACCP 2016 แนะนำให้ Anticoagulation อย่างน้อย 3 เดือน โดยแนะนำให้ low molecular weight heparin (LMWH) มากกว่า NOAC และ VKA เนื่องจาก LMWH สามารถลด recurrent VTE พบได้ดีกว่า ในปัจจุบันมียา NOAC บางตัว (edoxaban and rivaroxaban) ที่สามารถลดการเกิด recurrent VTE ได้ดีกว่าหรือเทียบเท่า LMWH แต่ bleeding risk ก็เพิ่มสูงขึ้นด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งทางเดินอาหารและมะเร็งทางเดินปัสสาวะ³⁴

Iliofemoral DVT ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนของการทำ early thrombus removal strategies คือ phlegmasia cerulea dolens ที่เป็นภาวะ limb-threatening venous ischemia จาก iliofemoral deep venous thrombosis โดยสามารถทำได้ทั้ง percutaneous catheter-based techniques (pharmacologic or pharmacomechanical) หรือ surgical venous thrombectomy ก็ได้ ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยมีข้อห้ามในการให้ thrombolysis ความชำนาญของแพทย์และความพร้อมของอุปกรณ์³⁵ จาก ACCP 2016 มีการกล่าวถึงการทำให้ percutaneous catheter-based techniques เพื่อลดโอกาสเกิด post-thrombotic syndrome (PTS) แต่การทำหัตถการนี้จะเพิ่มความเสี่ยงของเลือดออกได้ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้นที่จะได้ประโยชน์จากการทำได้แก่ ผู้ป่วยที่มี iliofemoral DVT, symptoms for <14 days, good functional status, life expectancy of > 1year และ low risk of bleeding

Anticoagulation

Unfractionated Heparin (UFH) มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin และ factor Xa การให้ intravenous UFH ถือว่าเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน โดยมักจะให้พร้อมกับ warfarin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 วัน การติดตามระดับของยาจำเป็นอย่างยิ่งเนื่องจาก heparin มีคุณสมบัติ nonspecific binding เช่นจับกับ plasma proteins, endothelial cells, platelet factor 4 และ macrophages ทำให้ไม่สามารถพยากรณ์ pharmacodynamics รวมถึงระดับของยา ร่วมกับ heparin มี therapeutic window ที่แคบ ทำให้มีโอกาสเลือดออกสูง โดย therapeutic range ของ heparin คือที่ aPTT 1.5-2.5 เท่า

การใช้ UFH มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น เนื่องจากยาไม่ predictable pharmacodynamic ร่วมกับ therapeutic window ที่แคบทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยา มีการเจาะเลือดหลายครั้งและการปรับยากว้างขวาง และมีโอกาสเกิด heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

ขนาดยา intravenous heparin 80 units/kg bolus then 18 units/kg per hr และปรับ aPTT 1.5-2.5 เท่า

Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) มีกลไกการออกฤทธิ์หลักยับยั้ง factor Xa และส่วนน้อยที่ยับยั้งการกระตุ้น thrombin LMWH มี bioavailability ที่ดี สามารถ predictable pharmacokinetics และ pharmacodynamics ได้เมื่อเทียบกับ UFH การบริหารยามีความสะดวกมากขึ้นเนื่องจาก การดูดซึมทาง subcutaneous ทำให้มี half-life 3-5 ชั่วโมง และไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาทุกวันผู้ป่วยโรคไตที่ต้องมีการติดตามระดับยา โดยดูที่ LMWH-anti factor Xa activity มีค่า 0.5-1.0 IU/mL มีการศึกษาเปรียบเทียบ LMWH กับ UFH ในการรักษา DVT พบว่าผลการรักษา (recurrent VTE, PE) และความปลอดภัยเท่ากัน (major bleeding, minor bleeding, thrombocytopenia) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญในเรื่องอัตราการเสียชีวิตโดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้ LMWH มีน้อยกว่า³⁶

ขนาดยา Enoxaparin 100 anti-Xa U/kg every 12 hours or 150 anti-Xa U/kg every 24 hours

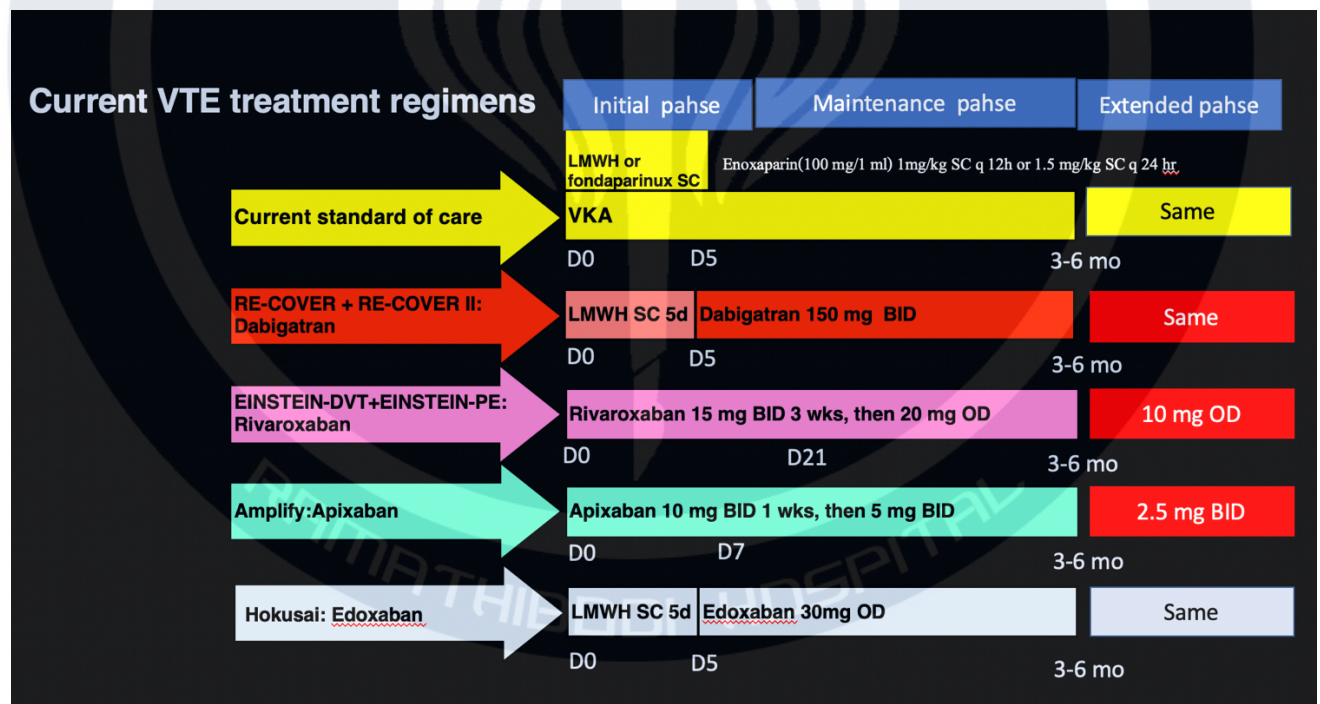
Dalteparin 100 anti-Xa U/kg twice daily or 200 anti-Xa U/kg once daily

Tinzaparin 175 anti-Xa U/kg once daily

Parenteral Direct Thrombin Inhibitors (DTI) มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin เท่านั้น ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือเอาไว้รักษาผู้ป่วยที่เป็น HIT ในผู้ป่วยที่สงสัย HIT ควรหยุด heparin หรือ enoxaparin และให้ยาในกลุ่มอื่นเช่น DTI ระหว่างรอผล serologic test ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ lepirudin, argatroban และ bivalirudin,

Vitamin K Antagonists (VKAs) warfarin ยับยั้ง production of vitamin K-dependent coagulation factors (โดยที่ระยะเวลาในการลดระดับของ factors II and X ให้มีระดับต่ำกว่า 30% อย่างน้อย 5 วัน) และยังยับยั้ง natural anticoagulants protein C และ protein S (มี half-life ที่สั้นกว่า procoagulant factors) จึงเป็นเหตุผลว่า VKAs สามารถทำให้เกิดภาวะ procoagulant state ในช่วง 3 วันแรกของการให้ยา ก่อนที่ระดับยาจะถึง anticoagulant effect ดังนั้นการให้ warfarin ต้องเริ่มให้คู่กับ parenteral anticoagulation อย่างน้อย 5 วัน จนกระทั่งได้ therapeutic level โดย INR ควรอยู่ที่ 2.0-3.0 ข้อเสียของ warfarin คือ มี therapeutic window ที่แคบ มี interaction กับอาหารและยาต่างๆ

Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOAC) มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะยับยั้ง factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) หรือ thrombin (dabigatran) เนื่องจากยามี predictable pharmacokinetics มี high bioavailability มี drug to drug interaction น้อย และไม่มี food interaction เมื่อเทียบกับ warfarin ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาหรือปรับยา ประสิทธิภาพในการรักษา VTE เทียบเท่ากับ warfarin ในด้านความปลอดภัยพบว่า intracranial bleeding และ fatal bleeding มีโอกาสเกิดน้อยกว่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ขนาดของยาแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับการศึกษาของยาแต่ละตัว บางตัวต้องฉีดยา LMWH ก่อน บางตัวเริ่มกินยาได้ตั้งแต่แรกแต่ต้องมาปรับขนาดยา



ภาพที่ 3 แสดงยา ขนาดยาและวิธีบริหารยา anticoagulant ในการรักษา acute VTE

2. Inferior vena cava filter (IVC filter)

ในผู้ป่วย VTE ถ้าไม่ได้ยา anticoagulation จะมีความเสี่ยงในการเกิด PE สูง และมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึง 25% การใส่ IVC filter จะช่วยลด PE แต่เพิ่ม DVT ไม่มีผลต่อ mortality³⁷

ข้อบ่งชี้สำหรับการใส่ IVC filter ได้แก่^{32, 33}

- Documented VTE with contraindication to anticoagulation
- Documented VTE with complications of anticoagulation
- Recurrent PE despite therapeutic anticoagulation
- Documented VTE with inability to achieve therapeutic anticoagulation

3. **Early thrombus removal strategies** ข้อบ่งชี้ในการลึ้มเลือดออกได้แก่ phlegmasia cerulea dolens รองลงมาคือผู้ป่วยบางกลุ่มที่จะได้ประโยชน์จากการทำ โดยสามารถทำได้ทั้ง percutaneous catheter-based techniques (pharmacologic or pharmacomechanical) หรือ surgical venous thrombectomy ก็ได้ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

3. Adjunctive Management

- นอนยกขาสูงกว่าระดับหัวใจช่วยลดอาการบวมและปวด
- การพันขา(elastic bandage หรือ graduated compressive stocking; GCS) ร่วมกับการลุกเดิน ช่วยลด progression ของ thrombus ลดอาการบวมและปวด

ภาวะแทรกซ้อน Complication

Acute pulmonary embolism (PE) ในระยะแรกลึ้มเลือดจากหลอดเลือดดำที่ขาหลุดขึ้นไปทำให้ pulmonary arteries มีการอุดตันบางส่วนหรืออุดตันทั้งหมด โดยมีอาการและอาการแสดงของ hemodynamic consequences ซึ่งความรุนแรงขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของลึ้มเลือด การที่มีโรค preexisting cardiopulmonary disease อยู่เดิม และความรุนแรงของ ventilation และ oxygenation compromise นำไปสู่ cardiovascular mortality ในระยะยาวลึ้มเลือดที่อยู่ใน pulmonary arteries จะค่อยสลายไป ในผู้ป่วยบางคนหลอดเลือดแดงที่ปอดจะเกิดพังผืดขึ้นทำให้ pulmonary arteries มีการตีบหรืออุดตัน มีความดันใน pulmonary arteries สูง นำไปสู่ chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH)

Postphlebotic syndrome (PPS) หรือ postthrombotic syndrome (PTS) หลอดเลือดดำที่ขาอุดตันเป็นสาเหตุของการเกิด secondary chronic venous disease (CVD) หรือที่เรียกว่า postphlebotic syndrome (PPS)

หรือ postthrombotic syndrome (PTS) เกิดจาก deep venous valve ได้รับบาดเจ็บและมีการอุดตันจากหลอดเลือดดำอุดตัน ทำให้หลอดเลือดดำมีความดันสูงนำไปสู่ venous hypertension อาการและอาการแสดง ได้แก่ ขาบวม ปวด lipodermatosclerosis และ venous ulceration โดย PTS เกิดตามหลัง DVT 20% to 50% ภายใน 1-2 ปี PTS ทำให้ผู้ป่วยมี morbidity คุณภาพชีวิตแย่ลง ค่าใช้จ่ายในการรักษาค่อนข้างสูง

References

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-2.
2. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(8):1660-4.
3. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg.* 1957;45(191):209-36.
4. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;78(1):1-6.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
6. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet.* 1988;2(8609):497-8.
7. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232(2):155-60.
8. Sevitt S. The vascularisation of deep-vein thrombi and their fibrous residue: a post mortem angiographic study. *J Pathol.* 1973;111(1):1-11.
9. Bergqvist D, Caprini JA, Dotsenko O, Kakkar AK, Mishra RG, Wakefield TW. Venous thromboembolism and cancer. *Curr Probl Surg.* 2007;44(3):157-216.
10. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(10):785-93.
11. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1128-33.
12. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer.* 1991;67(2):541-5.

13. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.
14. Winter PC. The pathogenesis of venous thromboembolism in cancer: emerging links with tumour biology. *Hematol Oncol*. 2006;24(3):126-33.
15. Clagett GP, Anderson FA, Jr., Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):312s-34s.
16. Kambayashi J, Sakon M, Yokota M, Shiba E, Kawasaki T, Mori T. Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analyzed by molecular markers. *Thromb Res*. 1990;60(2):157-67.
17. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol*. 2004;126(4):443-54.
18. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med*. 2007;120(10 Suppl 2):S26-34.
19. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1996;125(12):955-60.
20. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):627s-44s.
21. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995;346(8983):1133-4.
22. Wautrecht JC, Galle C, Motte S, Dereume JP, Dramaix M. The role of ABO blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1998;79(3):688-9.
23. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):682-98.
24. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
25. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE, Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg*. 1989;9(1):89-97.
26. Haimovici H. Gangrene of the extremities of venous origin; review of the literature with case reports. *Circulation*. 1950;1(2):225-40.

27. Larsen TB, Stoffersen E, Christensen CS, Laursen B. Validity of D-dimer tests in the diagnosis of deep vein thrombosis: a prospective comparative study of three quantitative assays. *J Intern Med*. 2002;252(1):36-40.
28. Terao M, Ozaki T, Sato T. Diagnosis of deep vein thrombosis after operation for fracture of the proximal femur: comparative study of ultrasonography and venography. *J Orthop Sci*. 2006;11(2):146-53.
29. Walsh G, Redmond S. Does addition of CT pelvic venography to CT pulmonary angiography protocols contribute to the diagnosis of thromboembolic disease? *Clin Radiol*. 2002;57(6):462-5.
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-35.
31. Lurie F PD, Fish J. Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Presentation, Diagnosis, and Medical Treatment. In: Sidawy AN PB, editor. *RUTHERFORD'S VASCULAR SURGERY AND ENDOVASCULAR THERAPY, NINTH EDITION*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1936-49.
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.
33. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
34. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4.
35. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1449-62.
36. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):181-8.
37. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*. *N Engl J Med*. 1998;338(7):409-15.