

Venous thromboembolism

ภก.กฤติน บัณฑิตานุกูล

ภาวะ venous thromboembolism (VTE) เป็นภาวะที่อาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต มักพบในผู้ที่มีภาวะ multiple traumas ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ (major surgery) ผู้ที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวเป็นเวลานาน ๆ หรือผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ภาวะ VTE สามารถแบ่งออกเป็นสองชนิดได้แก่ deep vein thrombosis (DVT) และ pulmonary embolism (PE) ภาวะ PE อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดการเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็วในเวลาไม่กี่นาที ภายหลังจากเกิดอาการและก่อนที่จะได้รับการรักษา

ภาวะ VTE มักจะไม่ปรากฏอาการ และเมื่ออาการปรากฏในครั้งแรก ก็อาจนำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวหลังจากการเกิดภาวะ VTE เช่นภาวะ postthrombotic syndrome และ recurrent thromboembolic events ก็สามารถส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้

Risk factors for VTE

ผู้ที่มีประวัติเคยเป็น VTE จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดภาวะ VTE ซ้ำ เนื่องจากหน้าที่ venous valve ถูกทำลาย และเกิดการอุดกั้นการไหลเวียนของเลือด จากการเกิดภาวะ VTE ก่อนหน้านี้ การไหลเวียนของเลือดที่เร็วตามปกติ จะสามารถยับยั้งการเกิดก้อนเลือดได้ แต่ในผู้ที่มีการไหลเวียนของเลือดช้าลง โดยเฉพาะการไหลเวียนของเลือดดำในหลอดเลือดดำเล็ก ๆ ที่อวัยวะส่วนปลาย (deep vein) ซึ่งจะมีการไหลเวียนของเลือดช้าอยู่แล้ว จะมีผลลดการขจัด clotting factor ออกจากบริเวณที่เกิดอาการบาดเจ็บ นอกจากนี้ภาวะที่เลือดในหลอดเลือดอยู่นิ่งเป็นเวลานาน ๆ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสมดุลของสารส่งเสริมการแข็งตัวของเลือด (procoagulation) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) ในทางที่ส่งเสริมการเกิดการแข็งตัวของเลือด การทำงานของ venous valve ในหลอดเลือดเล็ก ๆ บริเวณขา และการหดตัวของกล้ามเนื้อ จะช่วยส่งเสริมการไหลเวียนของเลือดกลับเข้าสู่หัวใจและปอด การที่ valve เหล่านี้เสียหายจะมีผลลดการไหลเวียนของเลือด และทำให้เกิดก้อนเลือดได้ รวมถึงการที่หลอดเลือดดำเกิดการอุดกั้นก็มีผลลดการไหลเวียนของเลือดเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ VTE

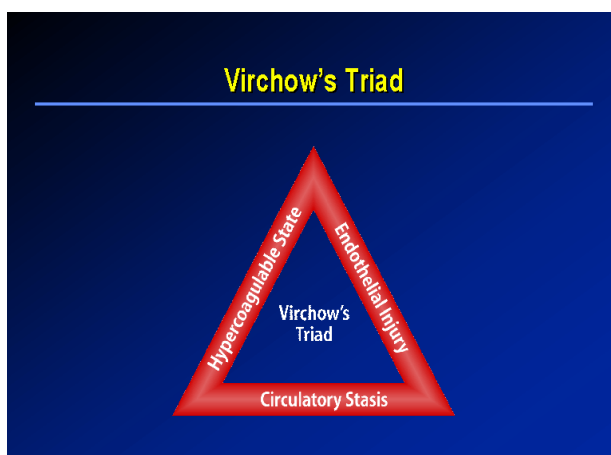
Strong risk factors	Moderate risk factors	Weak risk factors
● กระดูกระงายกึ่งส่วนล่าง	● ผ่าตัดข้อเข่าโดยการส่อง	● โรคเบาหวาน

<p>แตกหัก (lower limb fracture)</p> <ul style="list-style-type: none"> • เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา • ด้วยภาวะ heart failure หรือ atrial fibrillation • เปลี่ยนสะโพก หรือเปลี่ยนข้อเข่า • Major trauma • ประวัติเคยเป็น VTE มาก่อน • Spinal cord injury • มีประวัติเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา 	<p>กลืน</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune diseases • การใส่สายทางหลอดเลือดดำ • Congestive heart failure หรือ respiratory failure • ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ (Thrombophilia) • Superficial vein thrombosis • โรคหลอดเลือดสมอง • การติดเชื้อ • ภาวะช่วงหลังคลอด • โรคมะเร็ง โดยเฉพาะการเกิดภาวะ metastatic • การได้รับยาหรือสารเคมีบางชนิด เช่นยาคุมกำเนิด สอร์โมน erythropoietin หรือการได้รับเคมีบำบัด 	<ul style="list-style-type: none"> • โรคความดันโลหิตสูง • ภาวะอ้วน • การไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานาน ๆ • การตั้งครรภ์ • อายุที่เพิ่มขึ้น • ภาวะเส้นเลือดขด • การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic surgery)
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pathophysiology of VTE

เมื่อหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บ เลือดเกิดการสัมผัสกับชั้น subendothelium ของหลอดเลือด ทำให้ platelet จับกับชั้น subendothelium โดยอาศัย von Willebrand factor ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น platelet ให้มีการหลั่งสาร procoagulant substances ออกมาสู่กระแสเลือด ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของ platelets โดยอาศัย glycoprotein IIb-IIIa receptor รวมทั้งการเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด จะทำให้มีการหลั่งสาร tissue thromboplastin ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น extrinsic pathway ของกระบวนการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้เมื่อหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บจะมีการหลั่งสาร antithrombotic substance ออกมาด้วยเช่นกันเช่น thrombomodulin ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ protein C antithrombin heparin sulfate และ tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ส่งผลทำให้การเกิดการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นบริเวณที่ร่างกายได้รับบาดเจ็บเท่านั้น

ขณะหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บ นอกจากการกระตุ้นการทำงานของกระบวนการแข็งตัวของเลือดแล้ว ร่างกายจะมีการกระตุ้นกระบวนการด้านการแข็งตัวของเลือดภายในร่างกายร่วมด้วย ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของเลือดเฉพาะบริเวณหลอดเลือดที่เกิดการบาดเจ็บ เพื่อป้องกันการสูญเสียเลือด และไม่เกิดการแข็งตัวของเลือดในตำแหน่งอื่น ๆ ของร่างกาย การที่มีปัจจัยบางอย่างไปรบกวนกระบวนการต่าง ๆ เช่นการผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด การบาดเจ็บของหลอดเลือด และการที่เลือดมีการไหลเวียนลดลงจะมีผลทำให้เกิดการสร้างก้อนเลือดที่ผิดปกติจนไปอุดตันหลอดเลือด หรือเกิด emboli หลุดลอยไปอุดตันหลอดเลือดอื่น ๆ ได้ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด (Virchow's Triad)

Clinical presentation and diagnosis

ก้อนเลือด (thrombus) สามารถเกิดขึ้นได้ในทุกส่วนของการไหลเวียนของหลอดเลือดดำ แต่ส่วนมากมักจะเกิดในอวัยวะส่วนปลาย เช่นน่อง หรือต้นขา เมื่อเกิด thrombus ขึ้นในหลอดเลือดดำจะเกิดเหตุการณ์ขึ้นดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยไม่เกิดอาการผิดปกติใด ๆ
2. thrombus หลุดไปได้เองจากการทำงานของร่างกาย
3. เกิดการอุดตันของการไหลเวียนในหลอดเลือดดำ
4. thrombus เคลื่อนที่เข้าสู่หลอดเลือดดำส่วนต้น
5. thrombus เกิดการแตกออกบางส่วนกลายเป็น emboli และลอยไปอุดตันอวัยวะอื่น ๆ
6. เกิดกระบวนการหลาย ๆ ชนิดขึ้นพร้อมกัน

อาการแสดงของภาวะ DVT และ PE ไม่ค่อยมีความจำเพาะ จึงทำให้การแยกภาวะ VTE ออกจากโรคอื่น ๆ สามารถกระทำได้ยาก และจำเป็นต้องได้รับการตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม เพื่อยืนยันการเกิดโรค ผู้ป่วยภาวะ DVT มักจะมีอาการขาข้างหนึ่งปวด บวม แดง ร้อน สีผิวหนังแตกต่างจาก

ขาอึกข้าง หรือเกิดแผลขึ้น สำหรับภาวะ PE อาการที่มักพบได้แก่ dyspnea, tachypnea, tachycardia, dizziness, hemoptysis, chest pain, chest tightness, หรือเกิดภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว เช่น เกิดภาวะ cyanosis, shock หรือ oliguria เป็นต้น

วิธีการวินิจฉัยภาวะ VTE ที่จัดเป็น gold standard คือ การฉีดสาร radiographic contrast ได้แก่การทำ venography ในการวินิจฉัยภาวะ DVT และการทำ pulmonary angiograph ในภาวะ PE ซึ่งสามารถทำให้มองเห็นระบบไหลเวียนของหลอดเลือดดำได้อย่างชัดเจน แต่วิธีดังกล่าวมีข้อจำกัด เช่นราคาแพง และจำเป็นต้องฉีดสารรังสีเข้าไปในร่างกายผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักจะทนไม่ได้ นอกจากนี้สารรังสียังสามารถก่อให้เกิดภาวะ hypotension, cardiac arrhythmias และ nephrotoxicity ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงนิยมใช้วิธีอื่น ๆ เช่น ultrasonography ในการวินิจฉัยภาวะ DVT และใช้วิธี ventilation-perfusion (V/Q) scan หรือ computer tomographic ในการวินิจฉัยภาวะ PE

สำหรับการตรวจภาวะ VTE ทางห้องปฏิบัติการนั้น ไม่มีการตรวจใดที่สามารถใช้ในการยืนยันการเกิดภาวะ VTE ได้ แต่ค่าที่นิยมใช้กันคือการตรวจวัดระดับค่า D-dimer ในกระแสเลือด ระดับ plasma D-dimer ในร่างกายจะขึ้นอยู่กับเกิดการสลาย fibrin ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ VTE ระดับของ plasma D-dimer จะสูงขึ้น แต่ระดับ plasma D-dimer ก็สามารถสูงขึ้นได้ในภาวะอื่น ๆ เช่น โรคมะเร็ง สตรีมีครรภ์ หรือภายหลังการผ่าตัด ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีระดับค่า D-dimer สูงขึ้น และสงสัยว่ามีภาวะ VTE จึงควรมีการส่งผู้ป่วยไปทำการวินิจฉัยเพิ่มเติม แต่ในผู้ที่มีความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะ VTE สูง ไม่จำเป็นต้องตรวจวัดระดับ D-dimer ก่อน สามารถเริ่มให้การรักษาเลย

การดูแลรักษาภาวะ DVT

การรักษาภาวะ DVT มีเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้ thrombus มีการขยายขนาด และเกิดการแตกออกเป็น emboli ไปอุดหลอดเลือดบริเวณอื่น ๆ โดยเฉพาะหลอดเลือดในปอด รวมถึงป้องกันการเกิดภาวะ DVT ซ้ำ และป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของ DVT

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) จัดเป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย DVT โดยก่อนจะมีการใช้ยา novel anticoagulants (NOACs) ผู้ป่วยที่มีภาวะ DVT จะได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด เช่น unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH) หรือ fondaparinux ร่วมกับการให้ warfarin ไม่ควรใช้ warfarin เดี่ยว ๆ ในการรักษาภาวะ acute DVT เนื่องจากยาออกฤทธิ์ช้า ต้องใช้เวลาหลายวันก่อนที่ค่า INR จะอยู่ในระดับเป้าหมาย จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ recurrent thromboembolism ดังนั้นในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ acute DVT จึงควรได้รับ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมกับ warfarin

จนกว่าระดับ INR จะอยู่ในช่วง 2-3 ติดต่อกันอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมง จึงพิจารณาหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดนี้

เนื่องจาก LMWH และ fondaparinux มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างหรืออาจจะดีกว่าการใช้ UFH และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกต่ำกว่า UFH รวมทั้งมีความสะดวกในการให้ยาที่มากกว่า จึงมักพิจารณาใช้ยาดังกล่าวมากกว่า UFH

เนื่องจากการฉีด UFH เข้าใต้ผิวหนังส่งผลให้ยาจะออกฤทธิ์ได้ช้า และการดูดซึมยาไม่แน่นอน ดังนั้นจึงควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ รวมทั้ง UFH มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่สั้น จึงต้องให้ยาแบบ intravenous continuous นอกจากนี้โมเลกุลของ UFH มีขนาดใหญ่สามารถจับกับสารอื่น ๆ ในร่างกายได้หลายชนิด ทำให้ผลที่เกิดจากการใช้ยาที่มีความผันแปรสูง ไม่สามารถคาดการณ์ผลการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายได้ จำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่นิยมใช้ในการติดตามการออกฤทธิ์ของยา UFH คือค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งโดยทั่วไปค่าที่อยู่ในช่วงการรักษาคือ 1.5 – 2 เท่าของค่าปกติ (50-70 วินาที) UFH ยังสามารถก่อให้เกิดภาวะ heparin induced thrombocytopenia ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิด thrombosis และการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

จากการที่ LMWH และ fondaparinux สามารถฉีดยาเข้ายาใต้ผิวหนังและคาดเดาผลการรักษาได้ จึงไม่จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการ และให้ยาทางใต้ผิวหนังเพียงวันละ 1-2 ครั้ง แต่อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดมีการขับออกทางไตที่มากกว่า UFH จึงต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ที่ได้รับ LMWH เป็นการให้ยารวันละครั้งในผู้ที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 30 ml/min และหลีกเลี่ยงการใช้ fondaparinux ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ตารางที่ 2 ขนาดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดนี้ในการรักษาภาวะ acute DVT

ชื่อยา	ขนาดยา
UFH	- 80 unit/kg IV bolus แล้วตามด้วย 18 unit/kg/h จากนั้นให้ทำการตรวจวัด aPTT เพื่อปรับขนาดยาให้ได้ตามเป้าหมาย 50-70 วินาที
Enoxaparin	- 1 mg/kg SC ทุก 12 ชม หรือ 1.5 mg/kg SC ทุก 24 ชม (ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 30 ml/min ปรับขนาดยาเป็น 1 mg/kg ทุก 24 ชม.)
Fondaparinux	- น้ำหนักน้อยกว่า 50 kg ใช้ขนาด 5 mg SC ทุก 24 ชม น้ำหนัก 50-100 kg ใช้ขนาด 7.5 mg SC ทุก 24 ชม น้ำหนักมากกว่า 100 kg ใช้ขนาด 10 mg SC ทุก 24 ชม

ในปัจจุบัน NOACs ทั้ง 4 ชนิดได้แก่ dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban มีบทบาทในการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย DVT เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า warfarin จึงสามารถนำมาใช้ในภาวะ acute DVT ได้ โดยจากการศึกษาทางคลินิกพบว่า NOACs มี

ประสิทธิภาพในการลดการกลับมาเป็นซ้ำของ VTE ไม่ดีไปกว่าการใช้ warfarin ร่วมกับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด รวมทั้งลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้ดีกว่า

ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ NOACs ในการรักษาภาวะ acute DVT

ชื่อยา	ขนาดยา
Dabigatran	- เริ่มการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเป็นเวลาประมาณ 5 วันแล้วปรับมาใช้ dabigatran 150 mg วันละ 2 ครั้ง
Rivaroxaban	- เริ่มการรักษาด้วยขนาด 15 mg วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 21 วัน แล้วปรับขนาดยาเป็น 20 mg วันละครั้ง
Apixaban	- เริ่มการรักษาด้วยขนาด 10 mg วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 7 วัน แล้วปรับขนาดยาเป็น 5 mg วันละ 2 ครั้ง
Edoxaban	- เริ่มการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเป็นเวลาประมาณ 5 วันแล้วปรับมาใช้ edoxaban 60 mg วันละ 1 ครั้ง (หากน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 kg ให้ปรับขนาดยาเหลือ 30 mg วันละครั้ง)

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกชนิด คือการเกิดภาวะเลือดออก จึงควรติดตามการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ที่มีการใช้ยา รวมทั้งติดตามการทำงานของตับและไต โดยเฉพาะยาที่มีการขจัดออกทางไตสูงเช่น LMWH, fondaparinux และ NOACs

การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรพิจารณาให้เร็วที่สุดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะ VTE แต่ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกมีความสัมพันธ์สูงกับการเกิดภาวะ VTE และต้องรอผลการตรวจเพื่อยืนยันการเกิดภาวะ VTE อาจพิจารณาให้การรักษาไปก่อนขณะรอผลการตรวจ และหากผลการตรวจพบว่าไม่ใช่ภาวะ VTE จึงพิจารณาหยุดยา

หากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา anticoagulant ได้เช่นมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงหรือกำลังเกิดภาวะเลือดออก อาจพิจารณาทำ thrombectomy หรือใส่ inferior vena cava filter เพื่อรักษาภาวะ DVT แทนการให้ anticoagulant แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่สามารถให้ anticoagulant ได้

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ acute DVT จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ postthrombotic syndrome และ recurrence DVT ประมาณ 15 – 50% ดังนั้นจึงจำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวเป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือนเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว

การดูแลรักษาภาวะ PE

เนื่องจากภาวะ PE และ DVT มีพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกัน ดังนั้นแนวทางในการรักษา การเลือกให้ยา และระยะเวลาในการให้ยาจะไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะ PE จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า จึงอาจจำเป็นต้องให้การรักษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น

การใช้ thrombolytic นอกจากนี้นี้ภาวะ PE จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ recurrence VTE สูงกว่าใน DVT

ในการรักษาผู้ป่วย acute PE ควรมีการประเมินความรุนแรงของโรค และความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่ 30 วันร่วมด้วยตามตารางที่ 4 และรูปที่ 2 ในการพิจารณาการรักษา และควรเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้เร็วที่สุดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะ acute PE เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่มีภาวะ DVT

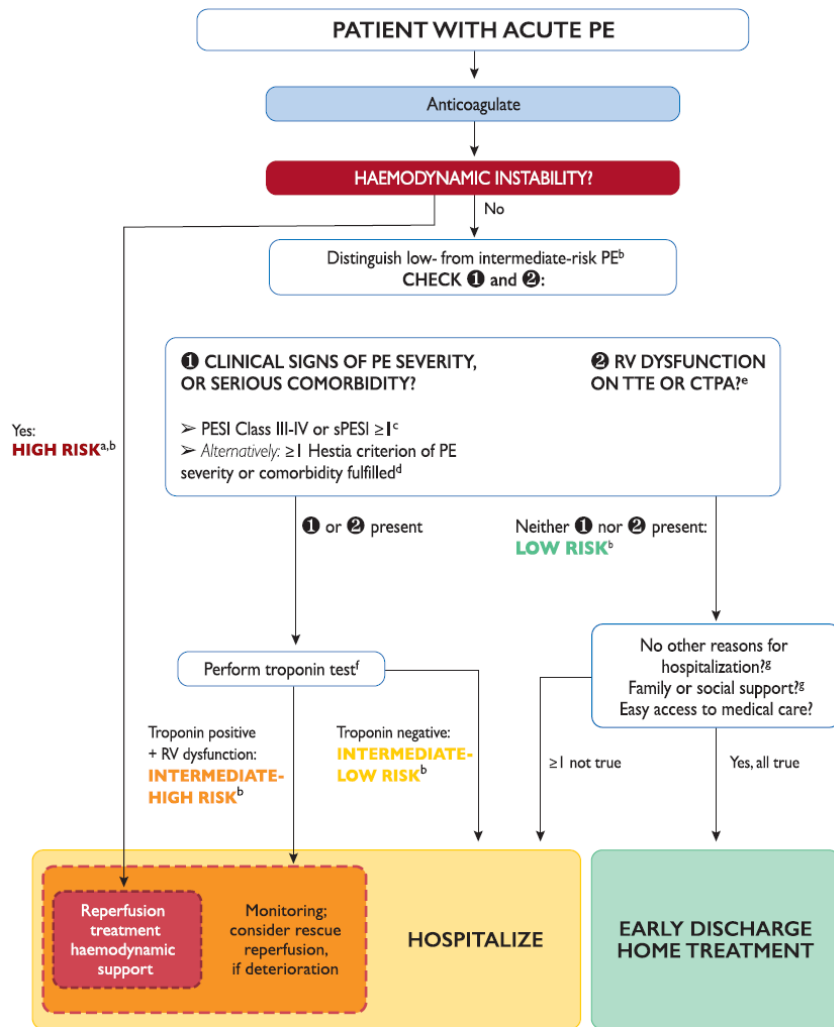
ตารางที่ 4 การแบ่งความรุนแรงและความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 30 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะ acute PE

ความเสี่ยงในการเสียชีวิต	ตัวชี้วัดในการพิจารณาความเสี่ยง			
	Hemodynamic instability	การประเมินความรุนแรงของการเกิด PE และโรคร่วมของผู้ป่วย (PESI class III-IV หรือ sPESI \geq 1)	RV dysfunction	การมีระดับ troponin สูงขึ้น
High	+	+	+	+
Intermediate-high	-	+	+	+
Intermediate-low	-	+	มีเครื่องหมาย + ในข้อใดข้อหนึ่ง	
Low	-	-	-	-

ตารางที่ 5 PESI score และ simplified PESI score (sPESI)

Parameter	PESI score	sPESI
อายุ	อายุตามจำนวนปี	1 คะแนนกรณีอายุมากกว่า 80 ปี
เพศชาย	+10 คะแนน	-
โรคมะเร็ง	+30 คะแนน	1 คะแนน
โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	+10 คะแนน	1 คะแนน
โรคปอดเรื้อรัง	+10 คะแนน	
อัตราการเต้นของหัวใจ \geq 110 ครั้งต่อนาที	+20 คะแนน	1 คะแนน

Systolic blood pressure < 100 mmHg	+ 30 คะแนน	1 คะแนน
อัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที	+20 คะแนน	-
อุณหภูมิต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส	+20 คะแนน	-
Altered mental status	+60 คะแนน	-
Arterial oxyhaemoglobin Saturation <90%	+20 คะแนน	1 คะแนน
ระดับความเสี่ยง		
	<p>Class I: \leq 65 points very low 30 day mortality risk (0-1.6%)</p> <p>Class II: 66-85 points low mortality risk (1.7-3.5%)</p>	<p>0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0-2.1%)</p>
	<p>Class III: 86-105 points moderate mortality risk (3.2-7.1%)</p> <p>Class IV: 106-125 points high mortality risk (4.0-11.4%)</p> <p>Class V: >125 points very high mortality risk (10.0-24.5%)</p>	<p>\geq 1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5-13.2%)</p>



รูปที่ 2 แนวทางการจัดการภาวะ acute PE ตามการประเมินความเสี่ยง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ high-risk PE (ผู้ป่วยมีภาวะ hemodynamic instability) ผู้ป่วยควรได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic) เป็นยาหลักในการรักษา ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการใช้ thrombolytics อาจทำหัตถการอื่นเช่น surgical pulmonary embolectomy หลังจากผู้ป่วยได้รับ thrombolytics และมีอาการที่คงที่มากขึ้น สามารถเปลี่ยนไปใช้ยานต้านการแข็งตัวของเลือดได้ การใช้ยา thrombolytic ในผู้ป่วย high-risk PE ทำให้การอุดตันภายในปอด แรงต้านทานและแรงดันภายในปอดลดลงได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยไม่มีการใช้ thrombolytics รวมทั้งมีผลช่วยลดการเกิด RV dilatation ได้ โดยประโยชน์จะสูงสุดหากผู้ป่วยได้รับยาภายใน 48 ชม. แต่ผู้ป่วย high-risk acute PE ยังคงควรได้รับ thrombolytics แม้ว่าจะมีอาการนานกว่า 48 ชม. แล้ว โดยการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าในผู้ป่วย high-risk PE การใช้ thrombolytics สามารถลดผลรวมของการเสียชีวิตและการเกิด PE ซ้ำ แต่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง และการเกิดเลือดออกในสมองได้

สำหรับผู้ป่วย acute PE ที่มี hemodynamic คงที่ (ผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ผู้ป่วย high-risk) จะไม่มีข้อบ่งชี้ของยา thrombolytics ในการรักษา เนื่องจากผลเสียจากการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงจะ

มากกว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา ยาหลักที่ควรใช้คือยาต้านการแข็งตัวของเลือดเท่านั้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วย acute PE ที่มีภาวะ RV dysfunction ร่วมด้วย ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดเนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะ hemodynamic instability ในผู้ป่วย low-risk PE บางรายแพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก โดยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ตารางที่ 6 ขนาดการใช้ยา thrombolytic ในการรักษาภาวะ PE

ชื่อยา	Dose
Streptokinase	- 250,000 IU loading dose เป็นเวลา 30 นาที ตามด้วย 100 000 IU/h เป็นเวลา 12-24 ชม.
Alteplase (r-tPA)	- 100 mg infused เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
TNK	- น้ำหนัก < 60 kg ใช้ขนาด 30 mg bolus น้ำหนัก 60-70 kg ใช้ขนาด 35 mg bolus น้ำหนัก 70-80 kg ใช้ขนาด 40 mg bolus น้ำหนัก 80-90 kg ใช้ขนาด 45 mg bolus น้ำหนัก \geq 90 kg ใช้ขนาด 50 mg bolus

ในผู้ป่วยภาวะ PE อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวคือภาวะ chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) ซึ่งพบได้ประมาณ 3% ซึ่งการรักษาภาวะ CTPH ในปัจจุบันแนะนำให้ทำการผ่าตัด (pulmonary thromboendarterectomy) ร่วมกับการให้ warfarin ในระยะยาว แต่หากผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการทำ balloon pulmonary angioplasty หรือให้ยา vasodilator

ระยะเวลาในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย VTE

เป้าหมายในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลังจากเกิดภาวะ acute VTE คือการป้องกันการเกิด VTE ซ้ำ ยาที่มีการศึกษาในการใช้ระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับมาเป็น VTE ซ้ำได้แก่ LMWH, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ซึ่งข้อดีของการใช้ยาในกลุ่ม NOACs คือการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้ เมื่อเทียบกับ warfarin สำหรับ aspirin อาจพิจารณาในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ แต่ไม่ควรนำมาใช้เป็นทางเลือกแรกก่อนการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในผู้ป่วย acute VTE ทุกรายควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน เมื่อหยุดการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยจะเริ่มกลับมาที่มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ซ้ำเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นการยืดระยะเวลาการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดให้นานขึ้น จะมีประโยชน์ในการช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะ

VTE อย่างไรก็ตามการยี่ระยะเวลาการใช้ยา จะมีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาระยะเวลาในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

ปัจจุบันการพิจารณาระยะเวลาในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะ VTE จะพิจารณาตามความเสี่ยงในการเกิดภาวะ VTE ซ้ำของผู้ป่วยดังตารางที่ 7 ร่วมกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก เพื่อพิจารณาระยะเวลาในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดดังตารางที่ 8

ตารางที่ 7 การแบ่งกลุ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ซ้ำ

ความเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง
Low (< 3% ต่อปี)	<p>- Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> ● การผ่าตัดมีการดมยาสลบร่วมด้วยนานกว่า 30 นาที ● การต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเจ็บป่วยนานเกิน 3 วัน ● Trauma with fractures
Intermediate (3–8% ต่อปี)	<p>- Transient or reversible factors associated with \leq 10-fold increased risk for VTE ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> ● การผ่าตัดมีการดมยาสลบร่วมด้วยน้อยกว่า 30 นาที ● การต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเจ็บป่วยไม่เกิน 3 วัน ● การรับประทานยาคุมกำเนิด หรือฮอร์โมนเอสโตรเจน ● การตั้งครรภ์หรือช่วงหลังคลอดไม่เกิน 6 สัปดาห์ ● นอนพักรักษาตัวอยู่นอกโรงพยาบาลจากการเจ็บป่วยนานเกิน 3 วัน ● การบาดเจ็บที่บริเวณขา โดยไม่เกิดการแตกหักของกระดูก แต่มีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ตั้งแต่ 3 วันขึ้นไป ● การนั่งเครื่องบินเป็นระยะเวลานาน ๆ <p>- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ หรือตรวจไม่พบปัจจัยเสี่ยง (unprovoked หรือ idiopathic VTE)</p>
High (>8% ต่อปี)	<ul style="list-style-type: none"> ● Active cancer ● เคยมีประวัติเป็น VTE มาก่อน โดยไม่มี major transient

	หรือ reversible factor
	● Antiphospholipid antibody syndrome

ตารางที่ 8 คำแนะนำระยะเวลาในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะ VTE

กลุ่มผู้ป่วย	คำแนะนำ
ผู้ป่วยทุกรายที่เกิดภาวะ acute VTE	≥ 3 เดือน
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VTE จาก major transient/reversible risk factor	3 เดือน
ผู้ป่วยที่มีการเกิดภาวะ VTE ซ้ำ ซึ่งไม่ได้เกิดจาก major transient or reversible risk factor	≥ 3 เดือน (ตลอดชีวิต)
ผู้ป่วยที่มีภาวะ Antiphospholipid antibody syndrome	≥ 3 เดือน (ตลอดชีวิต)
ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้	≥ 3 เดือน
ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบปัจจัยเสี่ยง (unprovoked หรือ idiopathic VTE)	≥ 3 เดือน
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VTE จาก minor transient หรือ reversible risk factor	≥ 3 เดือน

การรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ภาวะ VTE เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง และเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยในผู้ป่วยมะเร็งจะมีความเสี่ยงในการเกิด VTE เพิ่มขึ้นเป็น 3-6 เท่าของคนปกติ อัตราเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะขึ้นกับชนิดตําแหน่ง และระยะของโรคมะเร็ง การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การที่ต้องนอนกัับเตียงนานๆ หรือการที่เคยมีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำมาก่อน

หลักการรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะคล้ายกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ VTE ซึ่งไม่มีโรคมะเร็ง แต่จะมีความยุ่งยากกว่าเนื่องจากอาจต้องหยุดการใช้ยา anticoagulant หากเกิดปัญหาเกร็ดเลือดต่ำหลังให้ยาเคมีบำบัด หรือต้องทำการผ่าตัด ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจรับประทานอาหารได้น้อย เกิดการติดเชื้อ มีความผิดปกติของตับหรือไตร่วมด้วย หรือมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับ warfarin จึงมักนิยมใช้ LMWH เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาวแทน เนื่องจากมีข้อดีกว่าคือไม่ต้องเจาะเลือดตรวจ มี onset และ clearance ของยาเร็วกว่า สามารถทำนายการตอบสนองต่อยาได้ค่อนข้างแน่นอน

ในปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) เกี่ยวกับการป้องกันและรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง แนะนำว่าสามารถให้ยาในกลุ่ม

NOACs เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับใช้ในการป้องกันและการรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้ โดยยาที่มีการทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban

References

1. Haines ST, Zeolla M, Witt DM. Venous thromboembolism. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells GB, Posey ML. eds. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach. 6th edition. New York: Mcgraw – Hill;2005. p. 373-413
2. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:401S–28S.
3. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008;133:454S–545S.
4. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal (2020) 41, 543-603.
5. 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 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7. Erratum in: Chest. 2016 Oct;150(4):988.
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
7. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet. 2021 May 10:S0140-6736(20)32658-1.