



การรับรู้ความรู้สึกในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

เกศลมัย สายแหว^{1*}

นรินทร์ พลายละหาร²

¹ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพฯ ประเทศไทย

² ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: doctor_ketlamai@hotmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(2): 145-58

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.14>

บทคัดย่อ

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ซึ่งประกอบด้วยภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด ถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงและเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดในปัจจุบันนั้น มีบางส่วนที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดร่วมด้วย หรืออาจจะมีภาวะดังกล่าวไปแล้ว ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการบำบัดด้วยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยมีจุดประสงค์เพื่อการป้องกันหรือการรักษา ดังนั้นชนิดหรือความแรงคำนวณของการผ่าตัดรวมทั้งประวัติผู้ป่วยและการรักษาจะเป็นข้อมูลพื้นฐานในการตัดสินใจเลือกวิธีการให้การระงับความรู้สึก วิสัญญีแพทย์จึงควรมีความรู้ในเรื่องนี้เพื่อที่จะช่วยจัดการและป้องกัน หากเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันขึ้น วิสัญญีแพทย์ก็จำเป็นที่จะต้องช่วยวินิจฉัยได้อย่างแม่นยำและให้การรักษาอย่างทันท่วงที ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะช่วยลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตที่จะเกิดขึ้นต่อผู้ป่วยได้



Perioperative Management of Venous Thromboembolism: Role of Anesthesiologists

Ketlamai Saiwaew^{1*}

Narin Plailaharn²

¹ Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

² Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: doctor_ketlamai@hotmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(2): 145-58

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.14>

Abstract

Venous thromboembolism (VTE), consisting of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a severe condition in hospitalized patients. The patients, who have inherited or acquired risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, may present for surgery. Choice of anesthesia may be considered based on history of receiving prophylactic or therapeutic anticoagulants, type and exigency of surgery. Anesthesiologists need to improve their knowledge of prevention, accurate diagnosis and proper management for this fatal situation in order to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, anesthetic management

บทนำ

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) ประกอบด้วยภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตัน (deep vein thrombosis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism)¹ ภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันส่วนใหญ่พบในบริเวณขา²⁻⁴ โดยลิ่มเลือดจะก่อตัวจำกัดอยู่ในบริเวณหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนปลายต่อจากหลอดเลือดดำขาพับ (popliteal vein) และมักไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างรุนแรงตามมา⁵ อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 20 กลับพบลิ่มเลือดก่อตัวในหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนต้นจากหลอดเลือดดำขาพับ ซึ่งในกรณีนี้มักเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดตามมา⁵ โดยพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดมีอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันมาก่อน และมากกว่าครึ่งเป็นลิ่มเลือดที่ก่อตัวในหลอดเลือดดำชั้นลึกส่วนต้นจากหลอดเลือดดำขาพับ⁵

ในปัจจุบันวิสัญญีแพทย์ต้องเผชิญหน้ากับผู้ป่วยที่ประสบเหตุการณ์อันตรายถึงแก่ชีวิตค่อนข้างบ่อย ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันก็ถือว่าเป็นสถานการณ์ดังกล่าวที่เกิดขึ้นได้ทั้งที่ตึกผู้ป่วย และในห้องผ่าตัด แต่กลับพบว่าเมื่อภาวะนี้เกิดขึ้น ผู้ป่วยมักจะมีอาการของโรคที่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิต ทั้งที่ให้การรักษาทันทีที่สงสัย หรือวินิจฉัยได้ ดังนั้นวิสัญญีแพทย์รวมถึงแพทย์ผู้รักษาอื่นควรตระหนักถึงวิธีการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมากกว่า เพื่อลดภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาและการสูญเสียที่จะเกิดขึ้น⁶

อุบัติการณ์

การระบุอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันนั้นค่อนข้างยาก เนื่องจากเกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ไม่มีอาการ² แต่ในปัจจุบันการวินิจฉัยโดยใช้อุปกรณ์ที่มีความละเอียดและแม่นยำสูงร่วมกับนั้นสามารถช่วยเพิ่มจำนวนอุบัติการณ์ได้โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและกลุ่มที่ค้นพบโดยบังเอิญ⁷ ในอดีตเคยมีการสำรวจแบบย้อนหลังในสหรัฐอเมริกา ต่อเนื่อง 25 ปีและรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน 117 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย³ ส่วนในประเทศไทยจากการสำรวจแบบไปข้างหน้า 1 ปีพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.59⁹

ถ้าแบ่งตามประเภทการผ่าตัดพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในศัลยกรรมกระดูกที่ผ่าตัดเข่า

หรือสะโพกร้อยละ 45 - 50 ศัลยกรรมในช่องท้องร้อยละ 26 ศัลยกรรมระบบประสาทร้อยละ 22 และศัลยกรรมโรคทางนรีเวชร้อยละ 14¹⁰

สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยา

ก้อนลิ่มเลือดส่วนใหญ่ประกอบด้วยไฟบริน เม็ดเลือดแดง และมีปริมาณเม็ดเลือดขาวกับเกร็ดเลือดร่วมด้วยเล็กน้อย ในปี พ.ศ. 2399 Rudolph Virchow ได้อธิบายถึงกลไกการเกิดลิ่มเลือดซึ่งกลายเป็นพื้นฐานความรู้สำคัญที่ถูกนำมาใช้ในปัจจุบันประกอบด้วย 3 ปัจจัย (Virchow's triad) ได้แก่ (1) การไหลเวียนของเลือดลดลงเกิดจากร่างกายไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานาน (stasis of blood) (2) มีความผิดปกติของเลือดที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่าย (hypercoagulable states) (3) มีผนังหลอดเลือดดำผิดปกติจากการบาดเจ็บหรือการอักเสบ¹¹ ผลที่ตามมาหลายลักษณะคือมีการละลายของลิ่มเลือดเอง ถ้าไม่มีการละลายเองก็จะเกิดลักษณะของ chronic venous insufficiency หรือลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นมีโอกาสสูงที่จะหลุดเข้าสู่หลอดเลือดเวนาคาวาด้านบน (superior vena cava) หรือหลอดเลือดเวนาคาวาด้านล่าง (inferior vena cava) ผ่านเข้าหัวใจห้องขวาและหลุดมาอุดกั้นที่หลอดเลือดในปอด ทำให้เลือดดำไม่สามารถไปแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจน เกิดภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) และหากเป็นรุนแรงจะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของแรงต้านหลอดเลือดในปอด (pulmonary vascular resistance) ความดันในหัวใจห้องขวาสูงขึ้นร่วมกับปริมาณเลือดที่ผ่านปอดมาสู่หัวใจห้องซ้ายลดลง ทำให้ปริมาตรเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลง ผู้ป่วยจะมีความดันเลือดต่ำลง ซ็อก และเสียชีวิตในที่สุด¹²

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภาวะภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน¹³ แบ่งออกเป็น

ปัจจัยที่มีความสำคัญสูง (odd ratio (OR) มากกว่า 10) ได้แก่ กระดูกหัก (เข่าหรือสะโพก) การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก การผ่าตัดศัลยกรรมทั่วไปขนาดใหญ่ (major general surgery) การบาดเจ็บที่รุนแรง (major trauma) และการบาดเจ็บไขสันหลัง

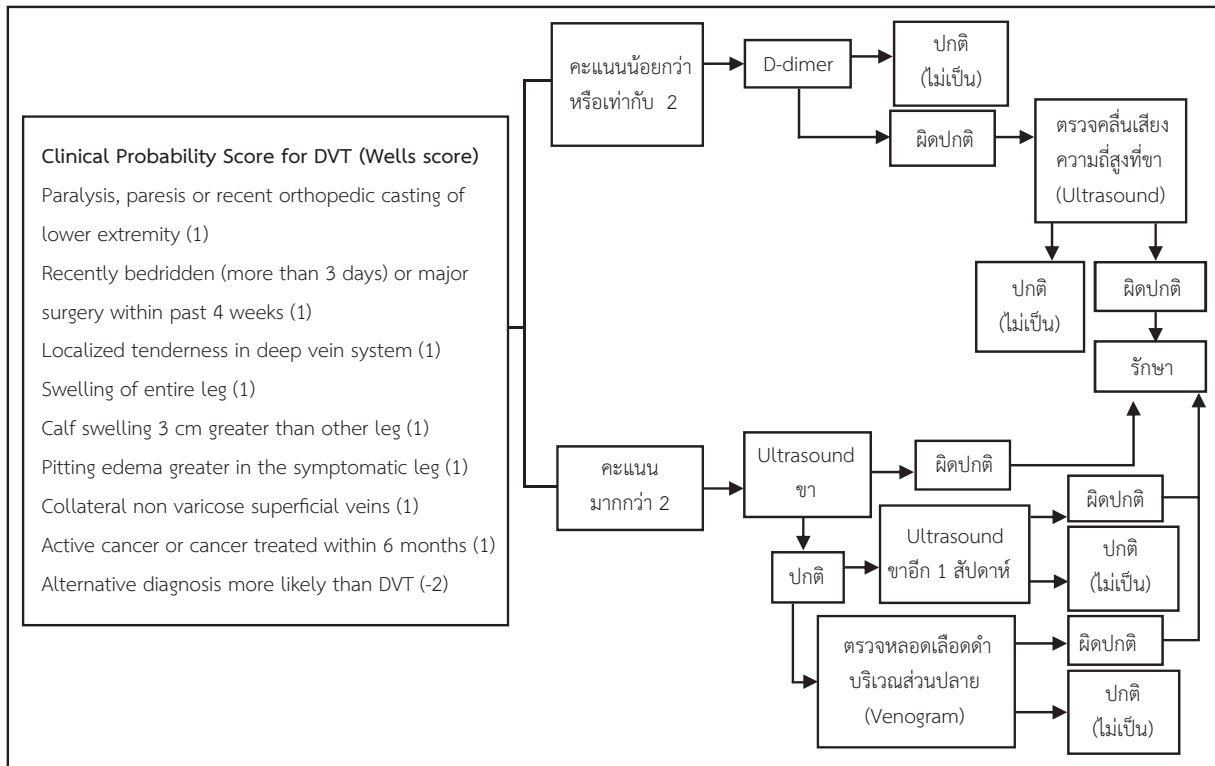
ปัจจัยที่มีความสำคัญปานกลาง (OR 2 - 9) ได้แก่ การผ่าตัดข้อเข้าผ่านกล้อง การใส่สายในหลอดเลือดดำส่วนกลาง การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ภาวะหัวใจหรือระบบหายใจล้มเหลว การรับประทานยาคุมกำเนิด การรักษาที่ให้ออร์โมนทดแทน อาการอ่อนแรงจากความผิดปกติของหลอดเลือดในสมอง (paralytic stroke) ตั้งครรภ์ (ช่วงหลังคลอด) เคยเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน และ thrombophilia

ปัจจัยที่มีความสำคัญต่ำ (OR น้อยกว่า 2) ได้แก่ การพักรักษาอยู่บนเตียงมากกว่า 3 วัน ไม่เคลื่อนไหวอายุมาก การผ่าตัดแบบส่องกล้อง โรควัวน้ำ ตั้งครรภ์ (ช่วงก่อนคลอด) และเส้นเลือดขอด

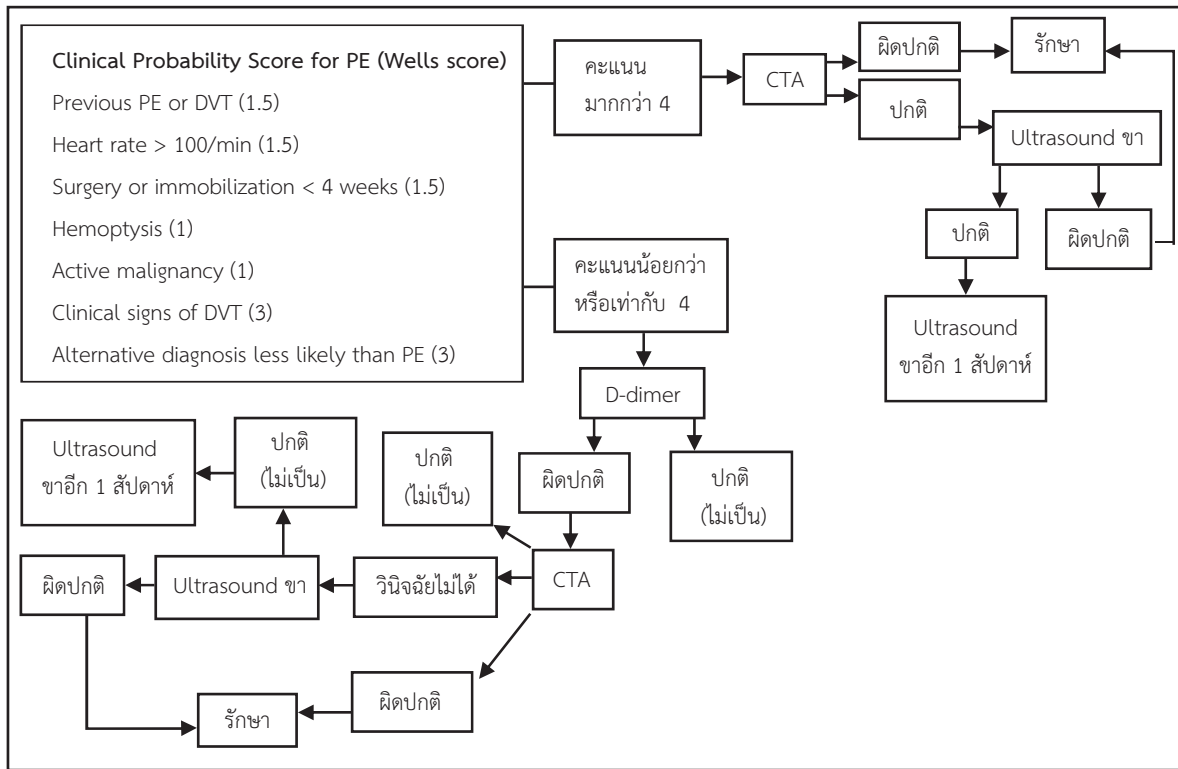
อาการแสดง

ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขาอาจจะมีอาการขาบวม กดบวม คลำผิวหนังบริเวณที่มีอาการอุ่นขึ้น สีผิวบริเวณนั้นมีสีคล้ำขึ้นหรือเขียว กดเจ็บตามแนวหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อข้างที่มีอาการเกร็งตัว ส่วนภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดนั้นจะไม่มีอาการหรือมีอาการแสดงจำเพาะก็ได้ อาจสงสัยภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ประวัติมีความเสี่ยงร่วมกับมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ เช่น ภาวะออกซิเจนในเลือดแดงต่ำ (hypoxemia) หรืออาการเจ็บแน่นหน้าอกอย่างเฉียบพลันโดยที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ว่ามีสาเหตุจากโรคอื่น ๆ

การวินิจฉัย



รูปที่ 1: แนวทางการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตัน¹⁴⁻¹⁶ (ดัดแปลงมาจาก Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2013;11:412-22)¹⁴



รูปที่ 2: แนวทางการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด^{14, 17, 18} (ดัดแปลงมาจาก Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2013;11:412-22)¹⁴

การรักษาภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขาและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด

การรักษาเบื้องต้นแนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ในผู้ป่วยทุกรายถ้าไม่มีข้อห้ามในช่วง 3 เดือนแรกหลังวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน โดยเลือกใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (novel oral anticoagulants, NOACs) มากกว่ายาต้านฤทธิ์วิตามินเค (vitamin K antagonists, VKA) กับเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin, LMWH)¹⁹ ในกรณีที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ คือ Dabigatran หรือ Edoxaban²⁰ นั้นมีความจำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัว

ของเลือดแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมด้วยใน 5 วันแรก¹⁹ ยกเว้นถ้าให้เป็น Rivaroxaban^{21, 22} หรือ Apixaban²³ นั้นไม่จำเป็น¹⁹ แต่ถ้าเลือกใช้ยาด้านฤทธิ์วิตามินเค ควรเริ่มต้นให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมด้วยจนกว่าระดับ international normalized ratio (INR) มากกว่า 2 ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม cancer-associated thrombosis แนะนำให้ใช้ยาเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เพราะสามารถลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มอื่น ๆ¹⁹

การรักษาระยะยาวสำหรับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลังจาก 3 เดือนแรกไปแล้วนั้นขึ้นอยู่กับประเภทของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันและความเสี่ยงต่อเลือดออก (bleeding risk) ของผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่การรักษาแนะนำให้ยาต่อแบบไม่กำหนดเวลาหยุด (extended therapy) เกือบทั้งหมดยกเว้นผู้ป่วยที่เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากสิ่งกระตุ้น ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามการใช้ยาหรือมีภาวะจำเป็นต้องหยุดยา เช่น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกเดิมอยู่แล้ว จะแนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแค่ 3 เดือนแรกเท่านั้น¹⁹

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดเฉียบพลันระหว่างการผ่าตัด

แบ่งเป็นการรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การช่วยฟื้นคืนชีพ (resuscitation) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการช็อก หรือหัวใจวาย โดยการให้ออกซิเจน ถ้าผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้สีกตัวควรใส่ท่อช่วยหายใจให้สารน้ำเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดร่วมกับพิจารณาให้ยาเพิ่มความดันโลหิต (vasopressor) และการรักษาเฉพาะโรค ได้แก่ การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agents) การผ่าตัดเอาก้อนเลือดที่อุดตันออก (embolectomy) การใส่ตะแกรงกรองลิ่มเลือดในหลอดเลือดเวนาควาดำล่าง (Inferior vena cava filter) โดยพิจารณาหากผู้ป่วยมีข้อห้ามในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแนะนำให้ใส่ตะแกรงกรองลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำจนกว่าจะหมดข้อห้ามจึงให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อไป ถ้าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทันที จากนั้นพิจารณาต่อว่าเป็นลิ่มเลือดขนาดใหญ่ไปอุดในหลอดเลือดปอด (massive pulmonary embolism) ที่มีความดันเลือดต่ำ ภาวะช็อก หรือเป็น submassive pulmonary embolism คือความดันเลือดปกติแต่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาผิดปกติ (right ventricular dysfunction) หรือมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายร่วมด้วย โดยตรวจจากคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography) เอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) ระดับ pro-BNP หรือระดับโทรโปนิน (troponin) ที่สูง ถ้าใช้ควรให้ยาละลายลิ่มเลือดยกเว้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกสูง เช่น การผ่าตัด ที่จะ

พิจารณาทำการผ่าตัดหรือใส่สายสวนหลอดเลือด (catheter intervention) เพื่อเอาก้อนเลือดที่อุดตันออกแทน^{24, 25}

การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

แบ่งเป็น 3 ประเภท

1. การป้องกันด้วยวิธีทำกายภาพบำบัด เช่น การยกขาหรือการขยับข้อต่ออย่างช้า ๆ เป็นจังหวะ (mobilization)
2. การป้องกันด้วยกระบวนการทางกายภาพ (mechanical prophylaxis) เช่น การใส่ถุงน่องยางยืด (elastic stocking, ES), การใช้เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (intermittent pneumatic compression, IPC) หรือเครื่องกระตุ้นเท้าเป็นจังหวะ (foot compression device)
3. การป้องกันด้วยยา ได้แก่ เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก (unfractionated heparin, UFH) โดยให้ขนาดต่ำ (low dose unfractionated heparin, LDUH) หรือขนาดปกติ และรักษาระดับ activated partial thromboplastin time (aPTT) มากกว่า 1.5 เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ยาต้านฤทธิ์วิตามินเค โดยรักษาระดับ INR 2 ถึง 3 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ ได้แก่ กลุ่ม factor Xa inhibitors เช่น Rivaroxaban หรือกลุ่ม direct thrombin inhibitors เช่น Dabigatran ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet)

การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัด

ระดับความหนักแน่นของคำแนะนำ: 1 หมายถึงหนักแน่นมาก, 2 หมายถึง หนักแน่นน้อย

ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานเชิงประจักษ์: A เป็นหลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาเชิงอภิมาน (meta-analysis) หรืองานวิจัยเดี่ยวของงานวิจัยประเภททดลองที่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (randomized controlled trials) มีความน่าเชื่อถือสูง, B เป็นหลักฐานที่ได้จากงานวิจัยประเภทกึ่งทดลอง (quasi-experimental design) หรืองานวิจัยเชิงทดลองที่ไม่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (non-randomized controlled trials) มีความน่าเชื่อถือปานกลาง, C เป็นหลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบหาความสัมพันธ์หรือเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive design) มีความน่าเชื่อถือต่ำ

ผู้ป่วยกลุ่มศัลยกรรมทั่วไปและกลุ่มที่ผ่าตัดบริเวณช่องเชิงกราน^{27, 28}

ใช้ Rogers Score²⁹ หรือ Caprini Score³⁰ แบ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตันเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำมาก (Rogers น้อยกว่า 7 หรือ Caprini 0), กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (Rogers 7 ถึง 10 หรือ Caprini 1 ถึง 2), กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (Rogers มากกว่า 10 หรือ Caprini 3 ถึง 4) และกลุ่มความเสี่ยงสูง (Caprini มากกว่าหรือเท่ากับ 5)

กลุ่มความเสี่ยงต่ำมาก: กระตุ้นให้ผู้ป่วยขยับเร็ว (early mobilization)

กลุ่มความเสี่ยงต่ำ: เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 2C)

กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ, เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนักขนาดต่ำ (grade 2B) หรือ เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 2C)

กลุ่มความเสี่ยงสูง: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ หรือเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนักขนาดต่ำ (grade 1B) ร่วมกับเครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะหรืออุ้งน่องยางยืด (grade 2C) ในกรณีเป็นการผ่าตัดมะเร็ง ให้เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำนาน 4 สัปดาห์ (grade 1B) ในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อเลือดออกสูงให้ใช้เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะอย่างเดียวไปจนกว่าจะไม่มีความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกและจะเริ่มต้นให้ยาเฮปาริน (grade 2C)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการบาดเจ็บที่รุนแรง (Major trauma)²⁸

กลุ่มการบาดเจ็บรุนแรงทั่วไป: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก หรือเครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 2C)

กลุ่มการบาดเจ็บรุนแรงที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ได้แก่ การบาดเจ็บสมอง การบาดเจ็บไขสันหลังเฉียบพลัน การผ่าตัดกระดูกสันหลังจากการบาดเจ็บ: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำหรือเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก ร่วมกับเครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 2C) เมื่อไม่มีข้อห้าม

ผู้ป่วยผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (craniotomy) หรือ ผ่าตัดกระดูกสันหลัง²⁸

กลุ่มผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะหรือผ่าตัดกระดูกสันหลังทั่วไป: เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 2C)

กลุ่มผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะหรือผ่าตัดกระดูกสันหลัง

ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ได้แก่ มะเร็ง ผ่าตัดกระดูกสันหลังทั้งด้านหน้าและด้านหลังร่วมกัน: เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะร่วมกับเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ หรือเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก (grade 2C) เมื่อไม่มีข้อห้าม

ผู้ป่วยกลุ่มศัลยกรรมกระดูก^{27, 31}

การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ฟอนดาพารินักซ์ (Fondaparinux) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนักขนาดต่ำ ยาต้านฤทธิ์วิตามินเค แอสไพริน (grade 1B ทั้งหมด) หรือเครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 1C) โดยให้ต่อเนื่องจนถึง 35 วัน (grade 2B)

การผ่าตัดสะโพกหัก: เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ฟอนดาพารินักซ์ เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนักขนาดต่ำ ยาต้านฤทธิ์วิตามินเค แอสไพริน (grade 1B ทั้งหมด) หรือ เครื่องบีบไล่เลือดเป็นจังหวะ (grade 1C) โดยให้ต่อเนื่องจนถึง 35 วัน (grade 2B)

ก่อนผ่าตัดควรหยุดยาต้านเกล็ดเลือด เช่น โคลพิโดเกรล (Clopidogrel) อย่างน้อย 5 วัน แต่ไม่ต้องหยุดแอสไพริน ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก หยุดอย่างน้อย 4 ถึง 6 ชั่วโมงหรือเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ หยุดอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ป้องกันโดยวิธีใส่ตะแกรงกรองลิ่มเลือดในหลอดเลือดเวนาควาด้านล่างหรือทำการคัดกรองโดยการตรวจหลอดเลือดดำด้วยคลื่นความถี่สูง (venous compression ultrasound) (grade 2C)

การระงับความรู้สึกในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน การประเมินและเตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัด (Preoperative evaluation and preparation)

ทบทวนประวัติ โรคประจำตัว ตรวจร่างกาย ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงก่อให้เกิดภาวะภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ควรจัดการให้การป้องกันตามคำแนะนำ ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันแล้วควรดูชนิดและปริมาณของยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ได้รับ การตัดสินใจหยุดยาหรือไม่ขึ้นกับการเปรียบเทียบความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกจากการหยุดยากับความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดจากการหยุดยา

กรณีรับประทานยาต้านฤทธิ์วิตามินเคมาทำหัตถการที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกต่อนั้นไม่ต้องหยุดยา แต่ถ้าทำหัตถการที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกปานกลางหรือสูงต้องหยุดยา 3 ถึง 5 วันก่อนผ่าตัดแล้วพิจารณาต่อว่ามีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดสูงหรือไม่ ถ้าสูงเช่นกันต้องทำ bridging therapy แต่ถ้าต่ำไม่จำเป็นต้องทำ bridging therapy³²

กรณีรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ให้หยุดยาโดยไม่ต้องทำ bridging therapy ระยะเวลาที่หยุดยาก่อนผ่าตัดขึ้นอยู่กับชนิดของยาที่รับประทาน หัตถการที่ทำมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกต่ำหรือสูง และค่าการทำงานของไต^{33, 34}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ bleeding time, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) และปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) ส่วนการตรวจระดับ anti-Xa นั้นไม่แนะนำให้ทำทุกราย ควรจะทำเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น³⁵ การวิเคราะห์ภาวะการแข็งตัวของเลือดด้วย thromboelastography (TEG) พบว่ามีประโยชน์เนื่องจากสามารถวิเคราะห์หาสาเหตุของภาวะเลือดออกได้อย่างแม่นยำและนำมาใช้เป็นแนวทางในการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดได้โดยเฉพาะในระหว่างการผ่าตัด³⁶

วิธีการระงับความรู้สึก

การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) ส่งผลกระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมากกว่าการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน³⁷ สาเหตุเกิดจากการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปกระตุ้นให้มีปัจจัยส่งเสริมการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นแต่มีปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง^{38, 39} ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ thrombin-antithrombin complex และ fibrinopeptide A จากการศึกษาพบว่าการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia) สามารถลดความเสี่ยงการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (ร้อยละ 38) (relative risk, RR เท่ากับ 0.62, 95% CI: 0.53 - 0.73) และความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือด

อุดตันในหลอดเลือดปอด (ร้อยละ 43) (RR เท่ากับ 0.57, 95% CI: 0.35 - 0.91) ได้ดีกว่าการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป⁴⁰

เมื่อพิจารณาเลือกการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนสิ่งที่ควรพิจารณาคือผู้ป่วยอาจได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนทั้งในส่วนของการรักษาหรือการป้องกัน ซึ่งมีแนวทางการจัดการดังตารางที่ 1

การดูแลในระหว่างการผ่าตัด (Intraoperative preparation)

นอกจากการใช้อุปกรณ์เฝ้าระวังทั่วไปแล้ว สิ่งที่สำคัญคือการเฝ้าระวังระบบไหลเวียนเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติมากที่สุด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงอาจจะต้องพิจารณาใช้การวัดความดันหลอดเลือดแดงโดยตรงและความดันหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous pressure) ร่วมด้วย นอกจากนี้การตรวจค่าก๊าซในหลอดเลือดแดง (arterial blood gas) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ในระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึกก็มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดได้ โดยถ้าเกิดภาวะนี้ขึ้นมีหลักการรักษาดังกล่าวข้างต้น

การดูแลหลังผ่าตัด (Postoperative management)

ควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการได้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออก (hematoma) ในบริเวณที่ผ่าตัด หรือบริเวณที่ทำ neuraxial block ได้ นอกจากนี้การสังเกตอาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดก็ยังคงเป็นสิ่งที่จะต้องทำตรวจที่ยังไม่ได้เริ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดใหม่ เมื่อตัดสินใจที่จะเริ่มยาควรแน่ใจว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกแล้ว

กรณีผ่าตัดฉุกเฉิน (Emergency surgery)

กรณีนี้จะไม่มีความเตรียมผู้ป่วย การหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดไม่สามารถช่วยทำให้กลไกการแข็งตัวของเลือดกลับมาปกติได้ทันทีจึงต้องใช้วิธีการแก้ฤทธิ์ยาด้านการแข็งตัวของเลือดดังแสดงในตารางที่ 2 เพื่อให้การแข็งตัวของเลือดกลับมาปกติก่อนการผ่าตัด

ตารางที่ 1:

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและแนวทางการจัดการสำหรับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน⁴¹⁻⁴³ (ดัดแปลงมาจาก HT B. Anticoagulants and neuraxial injections. In: Benzon HT RS, Molloy RE, Liu SS, Fishman FM, editor. Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p. 708-20.)⁴¹

| ยา | แนวทางการจัดการ |
|--|--|
| ยาด้านเกล็ดเลือด | แอสไพริน (aspirin) ต้องหยุดยา 2 ถึง 3 วันกรณีใส่หรือถอดสาย epidural โคลพิโดเกรลและพราซูเกรล (prasugrel) ควรทำ neuraxial block ใส่หรือถอดสาย epidural หลังจากหยุดยา 7 วัน และเริ่มยาใหม่ได้ทันทีแต่พราซูเกรลต้องรอ 6 ชั่วโมง |
| ยาด้านฤทธิ์วิตามินเค | ตรวจระดับ INR ,หยุดยา 4 ถึง 5 วันก่อนทำผ่าตัด ควรรักษาระดับ INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.4 กรณีทำ neuraxial block ก่อนใส่หรือถอดสาย Epidural ออกและเริ่มให้ยาใหม่ได้ทันที |
| เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก ชนิดฉีดชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous) 5000 IU ทุก 12 ชั่วโมง | ถ้าเป็นไปได้ควรทำ neuraxial block ใส่หรือถอดสาย epidural ก่อนเริ่มให้เฮปารินหรือให้ระดับ aPTT น้อยกว่า 40 (การใช้ยาติดต่อกันมากกว่า 5 วันขึ้นไปจะเพิ่มความเสี่ยงของการลดลงของเกล็ดเลือด) |
| เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ | ควรทำ neuraxial block หรือใส่หรือถอดสาย epidural หลังจากให้เฮปาริน 2 ถึง 4 ชั่วโมง และรอน้อย 1 ชั่วโมงจึงเริ่มให้ยาใหม่ได้ |
| เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ | รอน้อย 12 ชั่วโมงก่อนทำ neuraxial block หรือใส่หรือถอดสาย epidural Enoxaparin 0.5 mg/kg BID รอน้อย 24 ชั่วโมงก่อนทำ neuraxial block หรือใส่หรือถอดสาย epidural Enoxaparin 1 mg/kg BID หรือ 1.5 mg/kg QD ควรรอน้อย 2 ชั่วโมงหลังทำ neuraxial block ใส่หรือถอดสาย epidural ออกจึงเริ่มให้ยาได้ |
| ยาด้านการแข็งตัวของเลือด กลุ่มใหม่ | ไม่แนะนำให้ทำ central neuraxial block หากจำเป็นต้องทำควรใช้วิธี single needle และไม่ใส่สายค้างไว้ Dabigatran ควรหยุดยาอย่างน้อย 5 วันส่วน Rivaroxaban และ Apixaban ควรหยุดยาอย่างน้อย 3 วันก่อนทำ neuraxial block ใส่หรือถอด epidural ออกและรอน้อย 6 ชั่วโมงจึงเริ่มให้ยาใหม่ได้ |
| ยาละลายลิ่มเลือด | ไม่แนะนำให้ทำ central neuraxial block |

ตารางที่ 2:

การแก้ฤทธิ์ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁴⁴⁻⁴⁸

| ยา | การแก้ฤทธิ์ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์) |
|---------------------------------------|---|
| ยาด้านเกล็ดเลือด | เกล็ดเลือด หรือ Desmopressin (DDAVP) (15 ถึง 30 นาที) |
| ยาด้านฤทธิ์วิตามินเค | วิตามินเคชนิดกิน (24 ชั่วโมง), วิตามินเคชนิดฉีด (12 ถึง 16 ชั่วโมง) Fresh frozen plasma (1 ถึง 4 ชั่วโมง ขึ้นกับระดับ INR) Prothrombic complex concentrate (PCC) (นาที) Recombinant-activated Factor VII (rFVIIa) (ทันที) |
| เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลหนัก | Protamine sulfate (ทันที) |
| เฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ | Protamine sulfate (ทันที) แก้ฤทธิ์ได้บางส่วน |
| ยาด้านการแข็งตัวของเลือด กลุ่มใหม่ | - Activated charcoal: ถ้าได้รับยามาไม่เกิน 2 ชม. - พิจารณาล้างไตสำหรับ dabigatran เท่านั้นสามารถนำยาออกได้ประมาณ ร้อยละ 62 ถึง 68 - สารห้ามเลือดทั้งหมดนี้ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์รับรอง 1) PCC 25 U/kg 2) Activated prothrombin complex concentrate (aPCC) 50 U/kg แต่ไม่เกิน 200 U/kg/day 3) rFVIIa 90 mcg/kg ต่อครั้ง - ยาด้าน (antidotes) 1) Idarucizumab ใช้กับ Dabigatran 2) Andexanet alfa ใช้กับ factor Xa inhibitors 3) Ciraparantag, Aripazine ใช้กับ Dabigatran และ Factor Xa inhibitors |

สรุป

ปัจจุบันมีการกำหนดแนวทางการวินิจฉัย การรักษา และการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันที่ขาและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดที่ชัดเจน เดิมนอกจากที่วิสัญญีแพทย์จะพบภาวะเหล่านี้เป็นภาวะแทรกซ้อนฉุกเฉิน ในระหว่างการผ่าตัดแล้ว การเตรียมก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมาแล้วและได้รับการรักษาก่อนจะมารับการผ่าตัดก็เป็นสิ่งที่วิสัญญีแพทย์

จะพบบ่อยขึ้น ดังนั้นวิสัญญีแพทย์จำเป็นต้องเตรียมผู้ป่วย โดยนำความรู้เรื่องการจัดการกับยาด้านการแข็งตัวของเลือด ที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อมูลการผ่าตัดและวิธีการระงับความรู้สึกที่เลือกมาใช้ร่วมกันเพื่อวางแผนหาแนวทางการจัดการที่เหมาะสม ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีวัตถุประสงค์คือต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกระหว่างการผ่าตัดและต้องป้องกันไม่ให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำอีกทั้งในช่วงก่อนการเตรียมผ่าตัด ระหว่างการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดไปแล้ว

เอกสารอ้างอิง

- Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol.* 2012;31:203-16.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107:122-30.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370-2.
- Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost.* 2006;95:56-64.
- Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *Can Med Assoc J.* 1982;127:990-5.
- Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123:426-31.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
- Aniwan S, Rojnuckarin P. High incidence of symptomatic venous thromboembolism in Thai hospitalized medical patients without thromboprophylaxis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21:334-8.
- Arcelus JI, Caprini JA, Motykie GD, Reyna JJ. Matching risk with treatment strategies in deep vein thrombosis management. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999;10 Suppl 2:S37-43.
- Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. *Med Hist.* 1957;1:28-37.
- Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *New Engl J Med.* 2008;358:1037-52.
- Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107:19-16.
- Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013;11:412-22.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-8.
- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143:129-39.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129:997-1005.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. 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. *Ann Intern Med.* 2001;135: 98-107.
- 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;149:315-52.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus

- warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15.
21. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
 22. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
 23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
 24. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism. An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:976-90.
 25. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-830.
 26. Asher S DD. Acute pulmonary embolism. In: Butz S, editor. *Perioperative Drill-Based Crisis Management*. Cambridge: Cambridge University; 2015. p. 42-8.
 27. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:7s-47s.
 28. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S-e77S.
 29. Rogers SO, Jr., Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204:1211-21.
 30. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 3:304-12.
 31. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e278S-e325S.
 32. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1392-403.
 33. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 107:838-47.
 34. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.

35. Klein SM, Slaughter TF, Vail PT, Ginsberg B, El-Moalem HE, Alexander R, et al. Thromboelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin: a comparison with anti-Xa concentrations. *Anesth Analg.* 2000;91:1091-5.
36. Narani KK. Thromboelastography in the perioperative period. *Indian J Anaesth.* 2005; 49:89-95.
37. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000; 321:1493.
38. van Beek EJ, Kuyser PM, Schenk BE, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108:170-3.
39. Hatipoglu ON, Hanci E, Tabakoglu E, Altiay G, Cermik TF, Caglar T. A new clinical model in pulmonary embolism and its correlation with V/P scan results. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:344-51.
40. National Clinical Guideline Centre A, Chronic C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. London: Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions.; 2010.
41. HT B. Anticoagulants and neuraxial injections. In: Benzon HT RS, Molloy RE, Liu SS, Fishman FM, editor. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia.* New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p. 708-20.
42. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:64-101.
43. Davies G, Checketts MR. Regional anaesthesia and antithrombotic drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2012;12:11-6.
44. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg.* 1997;85:874-85.
45. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997;77:477-80.
46. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace.* 2016;18:955-64.
47. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, Perazella MA. Dabigatran and kidney disease: a bad combination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8: 1591-7.
48. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12:35-44.