

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและเอ็มโบลิสม

Venous Thromboembolism

สุรพงษ์ พิมพ์เอี่ยม พ.บ.

ว.อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลนครปฐม

Surapong Pim-aim M.D.

Thai Board of Internal Medicine

Division of Internal Medicine

Nakhon Pathom hospital

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 28 ปี ตั้งครรภ์ 26 สัปดาห์ มีอาการเหนื่อยหอบ นอนราบไม่ได้ ไอ ขาขวามวมมีภาวะ hypoxemia, EKG พบ sinus tachycardia, Ultrasound doppler of both legs พบ deep vein thrombosis of right common femoral vein. Echocardiography ตรวจพบ right ventricular dilation และมี pulmonary hypertension. ให้การวินิจฉัยเป็น venous thromboembolism (deep vein thrombosis of right common femoral vein and pulmonary embolism) การรักษาได้ให้ LMWH จนถึงการตั้งครรภ์ 36 สัปดาห์ เปลี่ยนเป็นให้ heparin แทน อาการผู้ป่วยดีขึ้นสามารถคลอดบุตรอย่างปลอดภัย

ABSTRACT

A 28-year-old woman with 26 weeks gestation presented with dyspnea, cough, orthopnea, right calf swelling and hypoxemia. EKG showed sinus tachycardia. Ultrasound doppler of both legs revealed findings of deep vein thrombosis of right common femoral vein. Echocardiography demonstrated right ventricular dilation with pulmonary hypertension. The patient had been diagnosed of venous thromboembolism (deep vein thrombosis of right common femoral vein and pulmonary embolism). LMWH was given until 36 weeks gestation then heparin was given. The patient was improved after treatment and had a normal delivery.

บทนำ

Venous thromboembolism (VTE) หมายถึง ภาวะที่ประกอบด้วยหลอดเลือดดำส่วนลึกมีการอุดตันจากลิ่มเลือด (deep vein thrombosis : DVT) และภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายไปอุดตันหลอดเลือดของปอด (pulmo-

nary embolism : PE) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ภาวะทั้งสองนี้พบได้มากในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ได้รับยันตรายที่หลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่นอนอยู่กับเตียงนาน ๆ หลังผ่าตัดใหญ่ ภาวะตั้งครรภ์ ภาวะหลังคลอด โรคมะเร็งและ antiphospholipid syndrome เป็นต้น

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 28 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนา ตำบลบางแก้วฟ้า อำเภอนครชัยศรี จังหวัดนครปฐม มารับการตรวจที่โรงพยาบาลนครปฐม เมื่อวันที่ 6 กรกฎาคม 2548 ด้วยเรื่องหอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้

ประวัติ

ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบ นอนราบไม่ได้ ไอไม่มีเลือดปน เป็นมา 2 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ไม่มีโรคประจำตัว ผู้ป่วยตั้งครรภ์ได้ 26 สัปดาห์ มาฝากครรภ์สม่ำเสมอไม่พบความผิดปกติ ปฏิเสธสูบบุหรี่ ใช้สารเสพติด ไม่มีประวัติโรคหัวใจ

ตรวจร่างกาย

T = 36.4°C Pulse 120/min RR 30/min BP 110/80 mmHg

Heart : regular, no murmur

Lungs : clear

Abdomen : soft, not tender

: kidneys, liver และ spleen คลำไม่ได้

Extremities : right calf swelling, Homan's sign positive

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hct 35.8% WBC 4,700 / cu.mm. N 80% L18% M 2% platelet adequate

BS 138 mg% BUN 5 mg/dL Cr 0.6 mg/dL Na⁺ 139 mEq/L K⁺ 3.5 mEq/L Cl⁻ 103 mEq/L HCO₃⁻ 19 mEq/L

D-Dimer 0.3, ANA = Negative, Anticardiolipin antibody = Negative, C3 level = Normal

CXR ไม่ได้ส่งตรวจเนื่องจากผู้ป่วยตั้งครรภ์

EKG sinus tachycardia, rate 120/min

Arterial Blood Gas : room air pH 7.45 Po₂

68 mmHg Pco₂ 32 mmHg HCO₃⁻ 22 mEq/L O₂Sat 83%

Echocardiography RV is dilated, good LV contraction (EF 78%), No clot seen in PA, TR1+ TR PG 67 mmHg suggest Pulmonary HT

Ultrasound doppler of both legs : The right common femoral vein(CFV) is fully filled with anechoic content and cannot be compressed. No color flow within right CFV is demonstrated and absence of phasicity of the right CFV is shown.

The left common femoral vein (CFV) is also filled with anechoic content and can be partially compressed. Color flow within left CFV is still demonstrated and spontaneous phasic flow is shown.

Impression-DVT of right common femoral vein is shown.

- Suggestive of venous stasis of left common femoral vein.

Diagnosis : venous thromboembolism (deep vein thrombosis of right common femoral vein and pulmonary embolism)

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการส่งต่อปรึกษาที่โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อพิจารณาตรวจ Ventilation-perfusion scan และ Spiral computed tomography (CT) แต่เนื่องจากผู้ป่วยตั้งครรภ์อยู่ทางโรงพยาบาลราชวิถีจึงแนะนำให้งดทำไว้ก่อน เนื่องจากมีผลต่อทารกในครรภ์ ให้การวินิจฉัยเป็น venous thromboembolism (deep vein thrombosis of right common femoral vein and pulmonary embolism) การรักษาได้ให้ Fraxiparin ซึ่งเป็น LMWH 0.4 cc ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง จนถึงการตั้งครรภ์ 36 สัปดาห์ เปลี่ยนเป็นให้ heparin แทน ผู้ป่วยอาการดี

ขึ้นสามารถลดบุตรอย่างปลอดภัยที่โรงพยาบาลราชวิถี และได้ให้ warfarin รับประทานต่อ ติดตามการรักษา หลังคลอดผู้ป่วยปกติ ไม่มีอาการหอบเหนื่อย

วิจารณ์

อุบัติการณ์ของ venous thromboembolism ใน คนผิวขาวพบ 1.6-1.8/1,000 คน/ปี โดยอุบัติการณ์จะสูงขึ้นตามอายุ¹ สำหรับหญิงที่ตั้งครรภ์ แม้ว่าอุบัติการณ์จะไม่สูงมากนักโดยมีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 0.013-0.029² แต่หากพบโรคนี้ในหญิงตั้งครรภ์จะทำให้เกิดมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น การคลอดก่อนกำหนด หรือมีการเสียชีวิตของทารกในระยะแรกคลอด หากมีการเกิดก้อนลิ่มเลือดหลุดไปอุดที่ปอดเกิดขึ้นอาจทำให้มารดาเสียชีวิตได้ และอาจมีโรคนี้เกิดขึ้นซ้ำใหม่ได้ง่ายขึ้นในการตั้งครรภ์ครั้งถัดไป รายงานในประเทศไทยพบน้อยกว่าต่างประเทศ³ แต่ภาวะ pulmonary embolism ชนิดรุนแรงก็มีผู้ตรวจพบอยู่เสมอ อีกทั้งการวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกนั้นไม่แน่นอน มีอาการของโรคหลายอย่างที่เหมือนกับ DVT ทำให้แพทย์ผู้รักษาเข้าใจผิดว่าเป็นอาการของโรคนั้น ๆ แทนที่จะเป็น DVT นอกจากนี้การตรวจให้ได้การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยการตรวจค้นจำเพาะ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการส่งตรวจเนื่องจากแพทย์ไม่สงสัย เหตุเหล่านี้ทำให้อุบัติการณ์ของ venous thromboembolism ในประเทศไทยต่ำกว่าที่ควรจะเป็น

ภาวะ deep vein thrombosis (DVT) มักจะเริ่มเป็นที่หลอดเลือดดำบริเวณน่องก่อน⁴ ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ DVT พบว่ามากกว่าร้อยละ 80 มี DVT ของ popliteal vein หรือของหลอดเลือดดำที่อยู่สูงขึ้นไป (proximal DVT)⁵ ผู้ป่วยที่มี DVT เฉพาะที่หลอดเลือดดำบริเวณน่อง (distal DVT) พบว่าประมาณร้อยละ 20 จะมีการอุดตันของหลอดเลือดดำส่วนที่อยู่สูงขึ้นไปภายใน 1 สัปดาห์หลังจากที่มีอาการ⁵ ผู้ป่วยที่เป็นเฉพาะ distal DVT มักไม่ทำให้เกิดภาวะ pulmonary embolism (PE)⁶ ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย PE ที่มีอาการพบว่ามี DVT ร่วมด้วยโดยเฉพาะ

ที่ proximal vein⁷ อย่างไรก็ตามพบว่าน้อยกว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วย PE มีอาการแสดงของ DVT ที่ขา⁸

พยาธิกำเนิดของ venous thromboembolism^{9,10} ประกอบด้วยปัจจัย 3 ประการ

1. venous stasis พบในผู้ป่วยที่อยู่กับที่นาน ๆ เช่น ในผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม ได้แก่ ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure), stroke หรือการตั้งครรภ์

2. intimal injury พบได้ในภัยอันตรายต่อหลอดเลือดดำจากสาเหตุต่าง ๆ รวมทั้งการคลอดบุตร การผ่าตัดใหญ่และการผ่าตัดกระดูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนข้อสะโพกและเข่า เป็นต้น

3. hypercoagulability เช่น ภาวะ primary polycythemia, protein C deficiency, protein S deficiency เป็นต้น

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่เป็น deep vein thrombosis จะมีอาการปวดที่น่อง (calf pain), อาการกดเจ็บที่น่อง (calf tenderness), อาการบวมของน่อง (swelling of the calf) ตรวจพบ Homan's sign (เป็นการตรวจโดยให้ผู้ป่วยกระดกข้อเท้าขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดบริเวณน่องแสดงถึงให้ผลบวก) สำหรับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย pulmonary embolism จะมีอาการหอบเหนื่อยที่ไม่ทราบสาเหตุ เจ็บหน้าอก ไอเป็นเลือด หายใจเร็ว หัวใจเต้นเร็ว เวียนศีรษะ หน้ามืดเป็นลม รวมทั้งมีออกซิเจนในเลือดต่ำ ในรายที่เป็น massive pulmonary embolism จะมีภาวะ cardiogenic shock ได้ อาการและอาการแสดงเหล่านี้เพียงแค่นี้ก็นำไปสู่การวินิจฉัยเพิ่มเติมไม่สามารถตัดสินหรือยืนยันการวินิจฉัย DVT ได้อย่างแน่นอน¹¹

ผู้ป่วยที่สงสัยเป็น DVT ควรได้รับการวินิจฉัยยืนยันโดย วิธีการตรวจสอบที่ทำกันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่

- Venography ถือเป็นบรรทัดฐาน (gold standard) และถือเป็นมาตรฐานพิเศษทางหลอดเลือดดำที่ให้ความแม่นยำที่สุดในการวินิจฉัยภาวะ DVT คือพบมี

intraluminal filling defect แต่มีข้อเสียคือเป็นการตรวจที่ invasive รังสีแพทย์ต้องมีความชำนาญสูง ผู้ป่วยอาจแพ้สารทึบรังสีที่ใช้ในการตรวจ หรือเกิดภาวะ phlebitis ตามมา¹²

- **Venous ultrasound** เป็นการตรวจแบบ noninvasive เพื่อดู compressibility ของหลอดเลือดดำ ตั้งแต่ common femoral vein ลงมาจนถึงส่วนปลายของ popliteal vein⁵ โดยอาศัยหลักการของคลื่นเสียงที่กระทบวัตถุ ที่มีความหนาแน่นไม่เท่ากันหรือมีการเคลื่อนไหวในความเร็วที่ต่างกัน จะสะท้อนกลับด้วยความถี่ที่แตกต่างกันออกไปโดยคลื่นความถี่ที่กลับมานี้สามารถบันทึกออกมาได้ การตรวจโดยวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูงในผู้ป่วย proximal DVT ที่มีอาการ (ร้อยละ 95 และ 96 ตามลำดับ)¹³ ในปัจจุบันจึงนิยมใช้เป็นการตรวจอย่างแรกในการวินิจฉัยภาวะ DVT ในผู้ป่วยที่มีเฉพาะ distal DVT พบว่าความไวของการตรวจโดยวิธีนี้จะต่ำ(ประมาณร้อยละ 73)⁵ เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วย distal DVT ที่จะมีการอุดตันของหลอดเลือดดำมากขึ้น มักจะเกิดภายในสัปดาห์แรกหลังมีอาการ จึงแนะนำให้ทำการตรวจซ้ำอีกครั้งใน 1 สัปดาห์ต่อมา¹⁴

- **Duplex ultrasound** เป็นการตรวจที่รวมเอา real-time B-mode ultrasound และ Doppler เพื่อดูลักษณะการไหลของเลือดร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอน (validated diagnostic criteria) สำหรับการใช้อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ DVT พบว่าการใช้ color-duplex ultrasound ไม่ได้เพิ่มความไวหรือความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะ DVT มากขึ้นกว่าการใช้ compression ultrasound^{15,16}

- **Impedance plethysmography** เป็นการตรวจเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงปริมาณเลือดที่น่องหลังจากมีการรัดและคลาย pneumatic cuff ที่พันรอบขาอ่อน โดยใช้ electrode ที่วางอยู่ที่น่องเป็นตัววัด¹⁷ ความไวและความจำเพาะของการตรวจโดยวิธีนี้ยังพบว่าด้อยกว่าการ

ตรวจด้วย venous ultrasound จึงเป็นที่นิยมใช้น้อยลงในปัจจุบัน

- **¹²⁵I fibrinogen leg scan** เป็นการตรวจหาบริเวณที่กำลังมีการสร้างลิ่มเลือดโดยใช้ fibrinogen เป็นตัวติดตาม เนื่องจากการตรวจโดยวิธีนี้ดีเฉพาะสำหรับ distal DVT และต้องใช้เวลากว่าที่จะรู้ผลการตรวจ นอกจากนี้สารที่ใช้ตรวจเตรียมจากเลือดจึงอาจเกิดผลเสียได้เช่นเดียวกับการให้เลือด จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน¹⁷

- **Magnetic resonance imaging (MRI)** การใช้ MRI ในการวินิจฉัยภาวะ DVT มีการศึกษาพบว่าการตรวจโดยวิธีนี้เป็นวิธีที่ไวและมีความจำเพาะสูง^{18,19} อย่างไรก็ตามการตรวจโดยวิธีนี้มีราคาแพงจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ MRI เป็นการตรวจเพื่อการวินิจฉัยเป็นอันดับแรก

สำหรับผู้ป่วยที่สงสัยเป็น pulmonary embolism มีวิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะ PE ที่ทำกันอยู่ในปัจจุบันได้แก่

- **Electrocardiography (EKG)**²⁰ ผู้ป่วยที่มี pulmonary embolism EKG สามารถตรวจพบ sinus tachycardia, S1Q3T3 pattern, right bundle branch block, P-pulmonale, right axis deviation

- **Arterial blood gas analysis** ตรวจพบระดับออกซิเจนในเลือดแดงต่ำอาจเป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึงภาวะ pulmonary embolism ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยซึ่งไม่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคปอดมาก่อน

- **D-Dimer** การตรวจหา D-dimer ซึ่งเป็น degradation product ของ cross-linked fibrin มีราคาแพงและไม่จำเพาะ โดยอาจเพิ่มขึ้นในภาวะอื่น เช่น ภายหลังการผ่าตัด ภายหลังเลือดออก trauma โรคเมะเร็ง และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น ดังนั้นจึงนิยมใช้ร่วมกับอย่างอื่น มากกว่ายืนยันการวินิจฉัย pulmonary embolism^{21,22}

- **Ventilation-perfusion scan (V/Q scan)**^{23,24} เป็นวิธีวินิจฉัย pulmonary embolism ที่สำคัญ แต่ปัญหา

ก็คือ การใช้ V/Q scan สามารถวินิจฉัยได้ในผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้น โดยเฉพาะกลุ่มที่ได้ผล V/Q ปกติ (normal) และกลุ่มที่มีความเป็นไปได้สูง (high probability) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะอยู่ในกลุ่มที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่นอน (nondiagnostic) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะต้องอาศัยการตรวจวัด DVT ที่ขาช่วย ซึ่งถ้าตรวจพบก็สามารถให้การรักษาได้เลย

- **Echocardiography** ผู้ป่วยที่มี pulmonary embolism ขนาดใหญ่มักเสียชีวิตจากหัวใจข้างขวาล้มเหลว การตรวจพบหัวใจข้างขวาโต หัวใจข้างขวาบีบตัวไม่ดีหรือไม่ทำงาน อาจสนับสนุนการวินิจฉัย pulmonary embolism ได้ (ตารางที่ 1)⁹

- **Pulmonary angiogram** จัดเป็นบรรทัดฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคการเปลี่ยนแปลงที่ใช้ในการวินิจฉัย คือพบมี intraluminal filling defect ใน pulmonary artery แต่ข้อเสียคือเป็นการตรวจที่ invasive ต้องอาศัยความชำนาญในการทำ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้²⁵

- **Spiral (helical) computed tomography (CT)** วิธีนี้ให้ sensitivity และ specificity สูงกว่าร้อยละ 95 โดยเฉพาะในลิ้มเลือดที่อยู่ในเส้นเลือดแดงใหญ่ในปอดในระดับ main lobar และในระดับ segmental แต่ sensitivity ของ CT จะลดลงถ้ามี emboli ในระดับ

subsegmental ปัจจุบันแนะนำให้เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยในผู้ป่วย ที่สงสัย pulmonary embolism²⁶

- **Magnetic resonance imaging (MRI)**²⁷ ให้ sensitivity ร้อยละ 73 และ specificity ร้อยละ 95-100 ในการวินิจฉัย lobar และ segmental PE แต่การแปลผลยังขึ้นกับความชำนาญของผู้อ่านค่อนข้างมาก

การรักษา

1. การให้ยา anticoagulant

ในปัจจุบันจะเริ่มให้การรักษาด้วย unfractionated heparin (UFH) เป็นเวลา 5-10 วันร่วมกับ oral anti-coagulant เป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน การให้ unfractionated heparin (UFH) ต้องให้ได้ therapeutic range คือให้ค่า APTT อยู่ระหว่าง 1.5-2.5 เท่าของค่า control หรือให้ระดับของ heparin อยู่ระหว่าง 0.2-0.4 U/มล. โดยใช้วิธีการตรวจ protamine titration หรืออยู่ระหว่าง 0.3-0.6 anti-factor Xa U/มล.²⁸ ในปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงว่าการใช้ low molecular weight heparin (LMWH) อย่างน้อยได้ผลดีและปลอดภัยเมื่อเทียบกับการใช้ unfractionated heparin (UFH) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ VTE²⁹

การรักษาโดยใช้ UFH หรือ LMWH ควรให้นานอย่างน้อย 5 วัน โดยมี 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ heparin นาน 4-5 วันเทียบกับ 9-10 วันพบว่าผลไม่แตกต่าง

ตารางที่ 1 Echocardiographic Signs of Pulmonary Embolism

- Direct visualization of thrombus (rare)
- Right ventricular dilation
- Right ventricular hypokinesis (with sparing of the apex)
- Abnormal interventricular septal motion
- Tricuspid valve regurgitation
- Pulmonary artery dilatation
- Lack of decreased inspiratory collapse of inferior vena cava

ต่างกัน^{30,31} โดยจะเริ่ม warfarin ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเริ่ม heparin จนกระทั่งค่า INR มากกว่า 2.0 ติดต่อกัน 2 วันซึ่งโดยปกติจะใช้เวลา 4-5 วัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มี extensive iliofemoral thrombosis หรือ massive PE อาจได้ประโยชน์จากการให้ heparin นานขึ้น สำหรับขนาดของ warfarin ที่เริ่มให้มีการศึกษาในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ 5 มิลลิกรัมแทนที่จะใช้ 10 มิลลิกรัม³² การที่ไม่ใช้ loading dose 10 มิลลิกรัม พบว่าจะลดการเกิดภาวะที่มี anticoagulation มากเกินไป โดยไม่ทำให้มีความล่าช้าในการที่จะทำได้ค่า INR 2.0 นอกจากนี้การเริ่ม warfarin ในขนาดต่ำยังหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะที่ระดับของ protein C จะต่ำลงมากในช่วงแรกซึ่งอาจทำให้เกิดมี hypercoagulable state ชั่วคราวได้ภายหลังการเริ่มให้การรักษาด้วย heparin แล้วจำเป็นต้องให้ long-term oral anticoagulant ต่อเพื่อป้องกันการเกิด recurrent VTE

สำหรับระยะเวลาที่จะให้ warfarin จะขึ้นกับอัตราเสี่ยงของการเกิดภาวะ recurrent VTE และภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยแต่ละคน ในผู้ป่วยที่เกิด symptomatic calf DVT ภายหลังการผ่าตัดหรือการเจ็บป่วย ควรได้รับการรักษานาน 6 สัปดาห์ถึง 3 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี proximal DVT ควรได้รับการรักษานาน 3 เดือน หรือ จนกระทั่งปัจจัยเสี่ยงหายไป และผู้ป่วยสามารถลุกเดินได้ปกติโดยดูระยะเวลาที่นานกว่า³³

UFH และ LMWH ไม่ผ่านรกจึงสามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์^{34,35} ไม่ควรใช้ warfarin เนื่องจากสามารถผ่านรกได้และทำให้เกิด fetal malformations (ถ้าให้ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์) ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลาง และเพิ่มอัตราเสี่ยงของภาวะเลือดออกใน fetus ในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์³⁶ ภาวะ VTE ในหญิงตั้งครรภ์จึงควรได้รับการรักษาด้วย UFH ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 วันตามด้วยการฉีด UFH เข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้งในขนาดที่เพียงพอที่จะทำให้ค่า mid-interval APTT อยู่ระหว่าง 1.5-2.5 เท่าของค่า control³⁷ หรืออาจใช้เป็น LMWH ซึ่งมีข้อดีคือฉีดแค่วันละ

ครั้งได้และมีแนวโน้มว่าการเกิดภาวะ heparin-induced osteoporosis จะต่ำกว่า ภายหลังคลออดอาจเริ่ม warfarin ได้และหยุด heparin เมื่อค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 โดยทั่วไปแนะนำให้ warfarin ต่ออีก 4-6 สัปดาห์ หรือจนกระทั่งผู้ป่วยได้ anticoagulant เป็นเวลาอย่างน้อยรวม 3 เดือน warfarin ไม่ขับออกทางน้ำนมจึงปลอดภัยสำหรับทารก³⁸

2. การใช้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)

มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วย massive PE ที่มี syncope, hypotension, severe hypoxemia หรือมีอาการของ right heart failure นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วย sub-massive PE^{39,40} ที่มีความผิดปกติของโรคหัวใจหรือปอดอยู่ก่อน และในผู้ป่วยที่มี extensive iliofemoral thrombosis (phlegmasia cerulea dolens) บางรายที่มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่ายต่ำ

วัตถุประสงค์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มี PE ก็เพื่อทำให้มีการย่อยสลายอย่างรวดเร็วของลิ่มเลือดที่ไปอุดตันหลอดเลือดดำของปอด ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปที่ปอดดีขึ้น และเพื่อแก้ไขความผิดปกติในการทำงานของ right ventricle

ขนาดของยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาภาวะ PE มีดังนี้ :

- ถ้าใช้ streptokinase (SK) ให้ 250,000 IU ทางหลอดเลือดดำในเวลา 30 นาที ตามด้วย 100,000 IU ต่อชั่วโมง infusion เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- ถ้าใช้ urokinase (UK) ให้ 4,400 IU/kg ทางหลอดเลือดดำในเวลา 30 นาที ตามด้วย 2,200 IU/kg ต่อชั่วโมง infusion เป็นเวลา 12 ชั่วโมง
- ถ้าใช้ tissue-plasminogen activator (t-PA) ให้ 100 มก. ทางหลอดเลือดดำในเวลา 2 ชั่วโมง

สำหรับการรักษาภาวะ DVT โดยใช้ SK หรือ UK ให้ใช้ขนาดยาดังกล่าวข้างต้น แต่ให้นานขึ้นคือ 48-72 ชั่วโมง

เนื่องจากยาละลายลิ่มเลือดทั้งหลายที่กล่าวมา

แล้วทำให้มีการกระตุ้น fibrinolysis ทั่วร่างกายแม้ในขนาดต่ำ การให้ยาเข้าไปที่หลอดเลือดดำของปอดหรือหลอดเลือดดำของขาโดยตรงทาง catheter ไม่พบว่ามีประโยชน์มากกว่าการให้ยาทาง systemic ในแง่ของการดูว่ามี lytic state เกิดขึ้นหรือไม่ อาจสังเกตจาก thrombin time หรือ APTT 2-4 ชั่วโมงหลังให้ยา ถ้าค่า thrombin time หรือ APTT ยาวกว่าค่าปกติตั้งแต่ 10 วินาทีขึ้นไป บ่งว่ามีการกระตุ้นกระบวนการ fibrinolysis ในร่างกาย ไม่จำเป็นต้องส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการอีก ในกรณีที่ให้ยา tPA ไม่จำเป็นต้องส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังจากที่ได้รับยาแล้วละลายลิ่มเลือด สามารถให้ heparin ทางหลอดเลือดดำต่อเมื่อค่า thrombin time หรือ APTT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ⁴¹

3. Vena-caval filter

แนะนำให้พิจารณาใส่ vena-caval filter เฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้คือ^{42,43} ผู้ป่วยที่มี proximal DVT หรือ PE ซึ่งมีข้อห้ามในการใช้ยา anticoagulant เช่น กำลังมีภาวะเลือดออกร่วมด้วยหรือมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกสูง นอกจากนี้อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา anticoagulant อย่างไม่สม่ำเสมอ ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ PE ทั้งที่ได้ therapeutic dose ของ anticoagulants และในผู้ป่วย chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension ซึ่งไม่สามารถทนต่อการเกิด emboli ซ้ำอีก อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ vena-caval filter อาจเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด recurrent VTE ได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา anticoagulant แล้ว จึงควรเริ่มให้ยา anticoagulant ร่วมด้วย⁴⁴

4. Surgical thrombectomy หรือ embolectomy

เป็นการผ่าตัดด่วนเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยที่เกิด massive pulmonary embolism ที่มีอาการรุนแรง⁴⁵⁻⁴⁷ เช่น cardiogenic shock, circulatory collapse และ ตรวจ pulmonary angiography พบลิ่มเลือดขนาดใหญ่อุดตันหลอดเลือดแดงปอดหรือในรายที่ประสพความล้มเหลวจาก

การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดค่อนข้างสูง (ร้อยละ 28-38) เนื่องจากความรุนแรงของโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิด cardiac arrest ก่อนที่จะได้รับการผ่าตัด จะพบอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 64-75

ผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการหอบเหนื่อย ชีพจรเต้นเร็ว ระดับออกซิเจนในเลือดแดงต่ำ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบ sinus tachycardia, echocardiography พบหัวใจข้างขวาโต และความดันในหลอดเลือดแดงในปอดสูง ซึ่งสนับสนุนว่าผู้ป่วยมี pulmonary embolism นอกจากนี้ได้ทำ Ultrasound doppler of both legs พบ DVT of right common femoral vein ดังนั้นจึงคิดถึง venous thromboembolism มากที่สุด แม้ว่าจะไม่ได้รับการตรวจ ventilation-perfusion scan และ spiral CT เนื่องจากผู้ป่วยตั้งครบกจะมีผลเสียต่อทารกในครรภ์ การรักษาในผู้ป่วยรายนี้ ได้ให้ Fraxiparin ซึ่งเป็น LMWH 0.4 cc ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง จนถึงการจัดครบก 36 สัปดาห์ เปลี่ยนเป็นให้ heparin แทน ผู้ป่วยสามารถคลอดบุตรอย่างปลอดภัยและได้ให้ warfarin รับประทาน ต่อ ติดตามการรักษาหลังคลอด ผู้ป่วยปกติดี ไม่มีอาการหอบเหนื่อย

สรุป

ภาวะ venous thromboembolism อันประกอบด้วย pulmonary embolism(PE) และ deep vein thrombosis (DVT) นั้นเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรม ทำให้การเกิด ventilation-perfusion mismatch, right ventricular outflow tract obstruction (RVOT), มีการลดลงของ cardiac output, cor pulmonale ตลอดจน cardiogenic shock ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ การวินิจฉัยมักจะเริ่มจากข้อสงสัยในผู้ป่วยที่มาด้วยหอบเหนื่อย, มีภาวะ hypoxemia การตรวจสืบค้นพิเศษขึ้นกับขีดความสามารถของโรงพยาบาลแต่ละแห่งว่าสามารถส่งตรวจได้มากน้อยเพียงใด และการรักษาจำเพาะยังขึ้นกับประสพการณ์ของ

แพทย์ผู้รักษาแต่ละคน ดังนั้นการที่แพทย์มีความเข้าใจในโรคดังกล่าวนี้จะทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้รวดเร็ว ให้การรักษาอย่างถูกต้องส่งผลให้การรักษาโดยรวมดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Hansson PO, Werlin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1665-70.
2. Brickner LA, Scannell KA, Ackerson L. Pregnancy-related thromboembolism. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 164.
3. Atichartakarn V, Pachetchotiphong K, Keorajana S, et al. Deep vein thrombosis after hip surgery among Thai. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1349-53.
4. Cogo A, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis : Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2777-80.
5. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 663-77.
6. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969 ; 2 : 230-2.
7. Kruit WHJ, de Boer AC, Sing AK, et al. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991 ; 230 : 333-9.
8. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 864-71.
9. Samuel Z. Goldhaber. *Pulmonary embolism: Braunwald's heart disease : A text book of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia. Saunders. 2005 ; 1789-806.*
10. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1-14.
11. Kahn SR. The Clinical Diagnosis of Deep Venous Thrombosis integrating incidence, risk factors, symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2315-23.
12. Lensing AW, Pandoni P, Buller HR, et al. Lower extremity venography with inohexol : results and complications. *Radiology* 1990 ; 177 : 503-5.
13. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995 ; 345 : 1326-30.
14. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 1-7.
15. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, et al. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999 ; 353 : 479-85.
16. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992 ; 15 : 32-6.
17. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and ¹²⁵I-fibrinogen leg scanning : a less invasive approach. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 : 12-5.

18. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al. Detection of deep venous thrombosis : prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *Am J Roentgenol* 1993 ; 161 : 131-39.
19. Fraser DG, Mody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lower limb deep venous thrombosis. A prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 89.
20. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA : Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12 lead ECG. *Chest* 2001 ; 120 : 474.
21. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1475.
22. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: A multicenter US study. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 : 144.
23. Hull RD, Raskob GE, Coates G, et al. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990 ; 97 : 23-6.
24. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1387-93.
25. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism : Indication, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971 ; 81 : 175-85.
26. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral CT for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004 ; 109 : 2160.
27. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism : A prospective study. *Lancet* 2002 ; 359 : 1643.
28. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 104-9.
29. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 800-9.
30. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986 ; 2 : 1293-6.
31. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1260-4.
32. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 133-6.
33. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal

- duration of oral anticoagulant therapy : a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 606-11.
34. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, et al. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965 ; 93 : 570-3.
35. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy : a systematic review. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 668-72.
36. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae or anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980 ; 68 : 122-40.
37. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998 ; 114 : 524S-530S.
38. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Ped* 1983 ; 103 : 325-7.
39. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism : A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999 ; 115 : 1695.
40. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1143.
41. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998 ; 114 : 561S-578S.
42. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 409.
43. White RH, Zhou H, Kim J, Romano PS. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2033.
44. Plate G, Akesson H, Einarsson E, et al. Long-term results of venous thrombectomy combined with temporary arterio-venous fistula. *Eur J Cardiovasc Surg* 1990 ; 4 : 483-9.
45. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operation over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 116-26.
46. Grag HH, Morgan JM, Paneth M, et al. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1988 ; 60 : 196-200.
47. Samuel Z. Goldhaber. Pulmonary thromboembolism. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed., Dennis L Kasper et al (eds). New York, Mc Graw-Hill, 2005 ; 1561-65.