

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง

ณิชาพันธ์ ธนปฐมสินชัย¹
 อรุณี เดชาพันธุ์กุล²
 จิรวดี สถิตย์เรืองศักดิ์^{2*}

Cancer-associated Thromboembolism.

Nichanan Tanapathomsinchai¹, Arunee Dechaphunkul², Chirawadee Sathitruangsak²

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Medical Oncology,

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

*E-mail: sjirawadee@gmail.com

Songkla Med J 2014;32(3):185-193

บทคัดย่อ:

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงและการให้ยาละลายลิ่มเลือดจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงรวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งได้

คำสำคัญ: มะเร็ง, ลิ่มเลือดอุดตัน, หลอดเลือดดำขาอุดตัน, หลอดเลือดแดงปอดอุดตัน

Abstract:

Cancer-associated thromboembolism is a common complication seen in cancer patients and associated with morbidity and mortality. Identifying patients at risk for thromboembolism and utilizing available anticoagulations for primary or secondary prophylaxis is crucial to reduce morbidity, improve quality of life and survival.

Keywords: cancer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thromboembolism

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ ²หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2556 รับลงตีพิมพ์วันที่ 26 ตุลาคม 2556

บทนำ

ในผู้ป่วยมะเร็งจะพบภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ได้ทั้งในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งมีรายละเอียดการวินิจฉัย และแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน ในบทความนี้จะเน้นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอดและขาเป็นหลัก โดยกล่าวถึงระบาดวิทยาของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง กลไกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดในผู้ป่วยมะเร็ง แนวทางการวินิจฉัยและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การป้องกันและแนวทางการรักษาที่เหมาะสม

การศึกษาความชุกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีหลายการศึกษา โดยการศึกษา MEGA study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis)¹ มีผู้ป่วยจำนวน 5,300 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งประมาณ 7 เท่า และหากดูชนิดของมะเร็งพบว่า มะเร็งเม็ดเลือดเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุด (ประมาณร้อยละ 28) รองลงมา ได้แก่ มะเร็งปอด (ร้อยละ 22.2) มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 20.3) มะเร็งระยะกระจาย (ร้อยละ 19.8) และมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 4.9) ตามลำดับ โดยภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณร้อยละ 70 จะเกิดขึ้นภายใน 12 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยมะเร็ง

กลไกการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

พบว่ามีหลายปัจจัยร่วมกันที่ทำให้เกิดภาวะนี้ตาม Virchow's triad³ ได้แก่

1. ภาวะที่ทำให้มีการไหลเวียนเลือดช้าลง (venous stasis) โดยมะเร็งจะทำให้ความหนืดของการไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้น หรือเกิดจากการที่ก้อนมะเร็งกดการไหลเวียนของเลือดหรือการที่มะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือด และการที่ผู้ป่วยไม่เคลื่อนไหวหรืออยู่นานกว่า 48 ชั่วโมง

2. ภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state) โดยมะเร็งจะทำให้มีการกระตุ้นกระบวนการเกิดลิ่มเลือดมากขึ้น ลดการทำงานของ

ตัวละลายลิ่มเลือดและเพิ่มการทำงานของเกล็ดเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันตามมา

3. ภัยอันตรายต่อผนังหลอดเลือด (endothelial injury) เกิดจากการที่มะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดหรือเกิดจากการรักษาของตัวมะเร็ง รวมถึงการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติจากตัวมะเร็งเอง

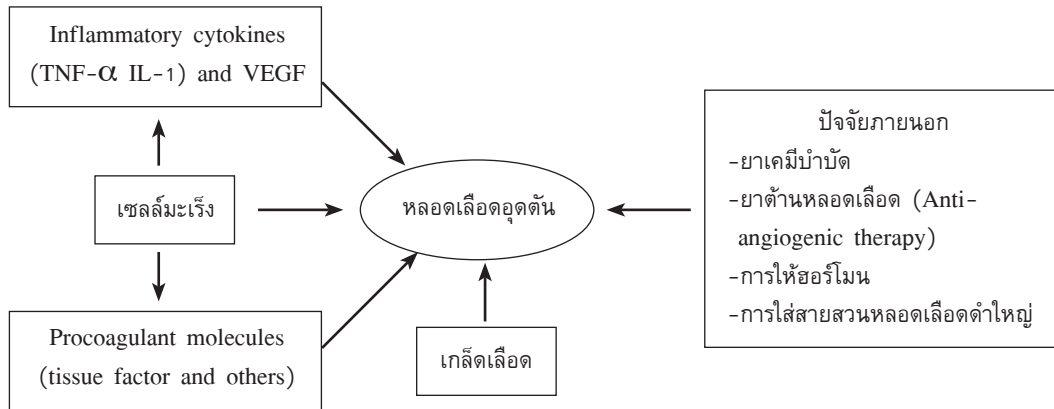
สรุปกลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง⁴ (รูปที่ 1)

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 43,808 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็ง 11 ชนิด (เต้านม มดลูก ต่อมลูกหมาก ลำไส้ใหญ่ กระเพาะอาหาร ปอด ตับ ตับอ่อน กระเพาะปัสสาวะ หลอดอาหาร และไต) พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ อายุมาก ใช้สารสเตียรอยด์ ภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัม/ตารางเมตร) มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ซึ่งได้แก่ แผลติดเชื้อ ใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ ภาวะหัวใจหยุดเต้น ติดเชื้อในกระแสเลือด และการนอนโรงพยาบาลนานกว่า 1 สัปดาห์⁵

นอกจากปัจจัยที่กล่าวไปแล้วข้างต้น พบว่าปัจจัยภายนอกที่มีผลต่อภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด การให้ยาต้านการสังเคราะห์หลอดเลือดที่ผิดปกติ การรักษาโดยการใส่ฮอร์โมน การใส่สายสวนหลอดเลือด ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น^{6,7} (ตารางที่ 1)

สำหรับการรักษาด้วยการใช้ยาเคมีบำบัด มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันถึง 6.5 เท่าจากการศึกษาของ Khorana และคณะ⁸ พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับยาเคมีบำบัดประมาณร้อยละ 1.9 เมื่อติดตามไปที่ระยะเวลา 2.4 เดือน (ประมาณร้อยละ 0.8 ต่อเดือน)

การรักษาโดยการใส่ฮอร์โมนพบการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณร้อยละ 5.4 และจากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม⁹ พบว่า การให้ยา tamoxifen มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่ายากลุ่ม aromatase inhibitor และพบว่าเมื่อให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาฮอร์โมนทั้งสองชนิดจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



TNF=tumor necrosis factors, IL=interleukin, VEGF=vascular endothelial growth factor

รูปที่ 1 กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง⁵

ปัจจัยด้านผู้ป่วย	ปัจจัยจากมะเร็ง	ปัจจัยจากการรักษา
<ul style="list-style-type: none"> -อายุมาก -เพศหญิง -เชื้อชาติ (แอฟริกัน อเมริกัน) -โรคประจำตัวต่างๆ -ภาวะติดเชื้ โรคไต โรคปอด อ้วน -ความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือดแต่กำเนิด -เคยมีประวัติเป็นหลอดเลือดอุดตันมาก่อน 	<ul style="list-style-type: none"> -มะเร็งต้นกำเนิดที่สมอง ตับอ่อน ไต กระเพาะอาหาร ปอด ระบบสืบพันธุ์ เพศหญิง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองและ มะเร็งเม็ดเลือดขาว -มะเร็งระยะลุกลาม -ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งในระยะเวลานั้น 	<ul style="list-style-type: none"> -การผ่าตัดใหญ่ -นอนโรงพยาบาล -การรักษามะเร็ง เช่น ยาเคมีบำบัด การรักษาโดยใช้ฮอร์โมน การให้ยา ด้านการสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติ เช่น thalidomide, lenalidomide, bevacizumab -ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง -ได้รับส่วนประกอบของเลือดทดแทน -ใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดพบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงถึง 20 เท่า และพบในชนิด adenocarcinoma มากกว่า squamous cell carcinoma¹⁰ นอกจากนี้พบว่ายาเคมีบำบัดชนิดแพลตินัม (platinum-based) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้มากกว่ายากลุ่มอื่น¹¹

นอกจากนี้ยากลุ่มที่ด้านการสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติ ได้แก่ thalidomide, lenalidomide และ bevacizumab จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการอุดตันของหลอดเลือด โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด¹²⁻¹⁵

การวินิจฉัย

1. ภาวะหลอดเลือดดำขาอุดตัน (deep vein thrombosis; DVT)

อาการและอาการแสดงประกอบด้วย อาการปวดบวม คลำได้หลอดเลือดดำที่อุดตันแข็งเป็นลิ่ม หรือ กดเจ็บตามหลอดเลือดดำที่อุดตัน ซึ่งเป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้ต้องใช้ข้อบ่งชี้อื่นร่วม ได้แก่ Wells score (ตารางที่ 2)¹⁶ เพื่อช่วยพิจารณาว่ามีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ขาอย่างน้อยเพียงใด โดยพบว่า Wells score สามารถช่วยวินิจฉัยแยกภาวะนี้ออกไปได้ถึงร้อยละ 96 และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับระดับ D-dimer ในเลือดแล้วจะทำให้วินิจฉัยแยกภาวะนี้ออกไปได้ถึงร้อยละ 99

การตรวจสืบค้นของภาวะหลอดเลือดดำขาอุดตัน

1. การตรวจหา D-dimer ในเลือด ถ้ามีค่า >500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (นก./มล.) จะช่วยบ่งชี้ภาวะนี้ โดยการทดสอบนี้มีความไวสูงแต่ความจำเพาะต่ำ
2. การฉีดสีหลอดเลือดดำ (venography) ถือเป็นมาตรฐาน (gold standard) ของการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำขาอุดตัน แต่มีข้อเสียคือ เป็นวิธี invasive ต้องใช้แพทย์ที่มีความชำนาญในการฉีดสี และผู้ป่วยอาจเกิดอาการแพ้สารทึบแสงที่ฉีดได้
3. อัลตราซาวด์หลอดเลือดดำที่ขา ถือเป็นวิธี non-invasive และสามารถตรวจหลอดเลือดดำตั้งแต่ common femoral vein จนถึง popliteal vein ได้ โดยมีความไวและความจำเพาะค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่หลอดเลือดดำส่วนต้นอุดตัน

2. ภาวะหลอดเลือดปอดอุดตัน (pulmonary embolism; PE)

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำขาอุดตันจะพบมีภาวะหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตันร่วมด้วย¹⁷ โดยอาจจะไม่มีอาการแสดงของหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตันแต่อย่างใด อาการแสดง

ที่พบได้ ได้แก่ หายใจลำบาก (ร้อยละ 73) pleuritic chest pain (ร้อยละ 66) ไอ (ร้อยละ 37) ฟังได้ยินเสียงหัวใจ S4 (ร้อยละ 24) เสียงลิ้นหัวใจ P₂ ดัง (ร้อยละ 23) ความดันเลือดต่ำ (ร้อยละ 8) การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การวิเคราะห์แก๊สในหลอดเลือดแดง และถ่ายภาพรังสีของทรวงอกประกอบกัน โดยความผิดปกติที่พบจากคลื่นไฟฟ้าของหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน ได้แก่ S1Q3T3 pattern, right ventricular strain pattern, new incomplete right bundle branch block เป็นต้น ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวพบได้ไม่บ่อยและส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ปอดอย่างมาก (massive PE) จนทำให้หัวใจซีกขวาภายในผู้ป่วยบางรายจะพบความผิดปกติของผลการวิเคราะห์แก๊สในหลอดเลือดแดง ได้แก่ respiratory alkalosis, hypoxemia และ wide A-a gradient ได้ สำหรับภาพถ่ายรังสีทรวงอกของผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดที่ปอดอุดตันนั้นมักพบมีความผิดปกติได้บ่อย แต่ก็มีความผิดปกติที่ไม่จำเพาะเช่นกัน ดังนั้นจึงได้มีแนวทางช่วยวินิจฉัยโรคโดยอาศัย clinical pretest probability (ตารางที่ 3) ร่วมกับระดับ D-dimer ในเลือด เพื่อประเมินโอกาสเกิดภาวะนี้ของผู้ป่วย ก่อนที่จะส่งตรวจสืบค้นเพิ่มเติมต่อไปด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดที่มีการฉีดสีหลอดเลือด (computed tomography angiography; CTA) หรือ V/Q scan (รูปที่ 2 และ 3)

การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

1. การป้องกันโดยการไม่ใช้ยา ได้แก่ electrical calf stimulation (ECS), intermittent pneumatic compression (IPC) devices, graduated static compression stocking (GCS), venous foot pump (VFP) devices¹⁸ เพื่อให้การไหลเวียนของหลอดเลือดดำดีขึ้น ป้องกันการเกิดภาวะเลือดคั่ง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการรับประทานยา เช่น มีปัญหาเลือดออกผิดปกติ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น

ตารางที่ 2 อาการที่บ่งชี้ว่าจะเป็นภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (pretest probability for DVT, Wells scores)

- มะเร็งที่กำลังได้รับการรักษาภายใน 6 เดือน (1 คะแนน)
- อัมพาต อัมพฤกษ์ หรือไม่ขยับขาเลยจากการใส่เฝือก (1 คะแนน)
- ผู้ป่วยที่นอนติดเตียงนาน >3 วัน หรือเพิ่งได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน (1 คะแนน)
- มีอาการปวดขาไปตามหลอดเลือดดำที่อุดตัน (1 คะแนน)
- ขาบวมทั้งข้าง (1 คะแนน)
- ขาบวม >3 เซนติเมตร เมื่อเปรียบเทียบกับขาข้างที่ปกติ (1 คะแนน)
- มีหลอดเลือดดำชั้นตื้นโต [collateral superficial veins (nonvaricose)] (1 คะแนน)
- มีโรคอื่นที่สามารถอธิบายอาการของผู้ป่วยได้ (-2 คะแนน)

Pretest probability:

High: score ≥ 3

Intermediated: 1-2

Low: 0 or less

Modified:

Add previously DVT as score 1

DVT likely: ≥ 2

DVT unlikely: ≤ 1

ตารางที่ 3 Modified Wells score เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตัน

- อาการแสดงของหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (3 คะแนน)
- ไม่มีโรคอื่นที่สามารถอธิบายอาการของผู้ป่วยได้ (3 คะแนน)
- อัตราการเต้นของชีพจร >100 ครั้ง/นาที (1.5 คะแนน)
- นอนติดเตียงโดยที่ไม่มีการเคลื่อนไหวเลยหรือเพิ่งได้รับการผ่าตัดภายใน 1 เดือน (1.5 คะแนน)
- เคยเกิดภาวะหลอดเลือดที่ปอดหรือขาอุดตันมาก่อน (1.5 คะแนน)
- ไอเป็นเลือด (1 คะแนน)
- มะเร็ง (1 คะแนน)

Dichotomized Wells clinical Pretest Probability Assessment (for computed tomography angiography)

PE unlikely: ≤ 4

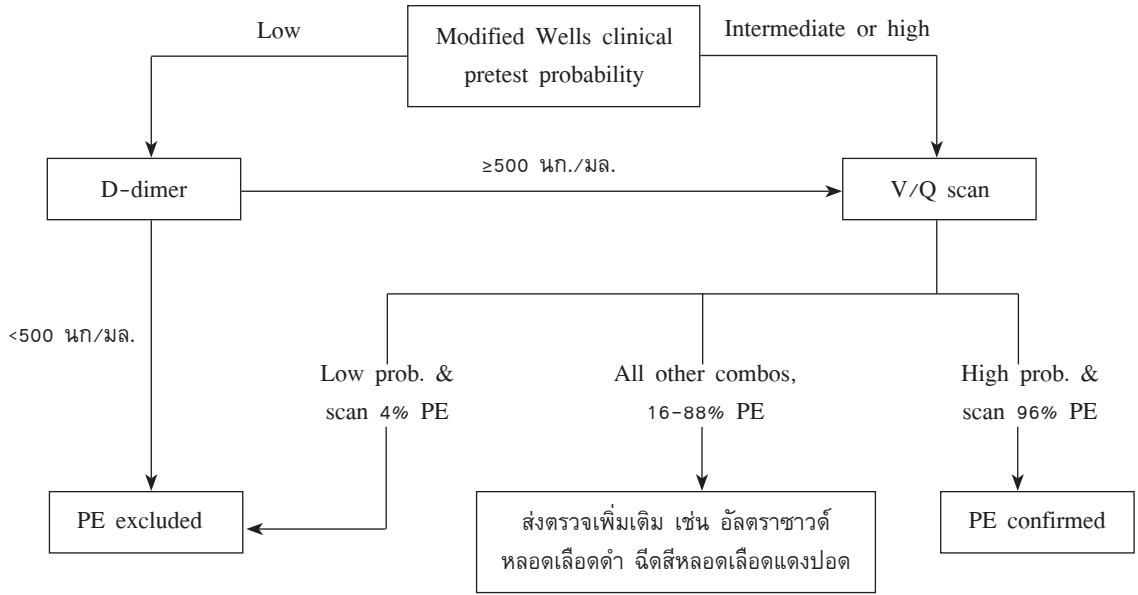
PE likely: >4

Modified Wells clinical Pretest Probability Assessment (for V/Q scan)

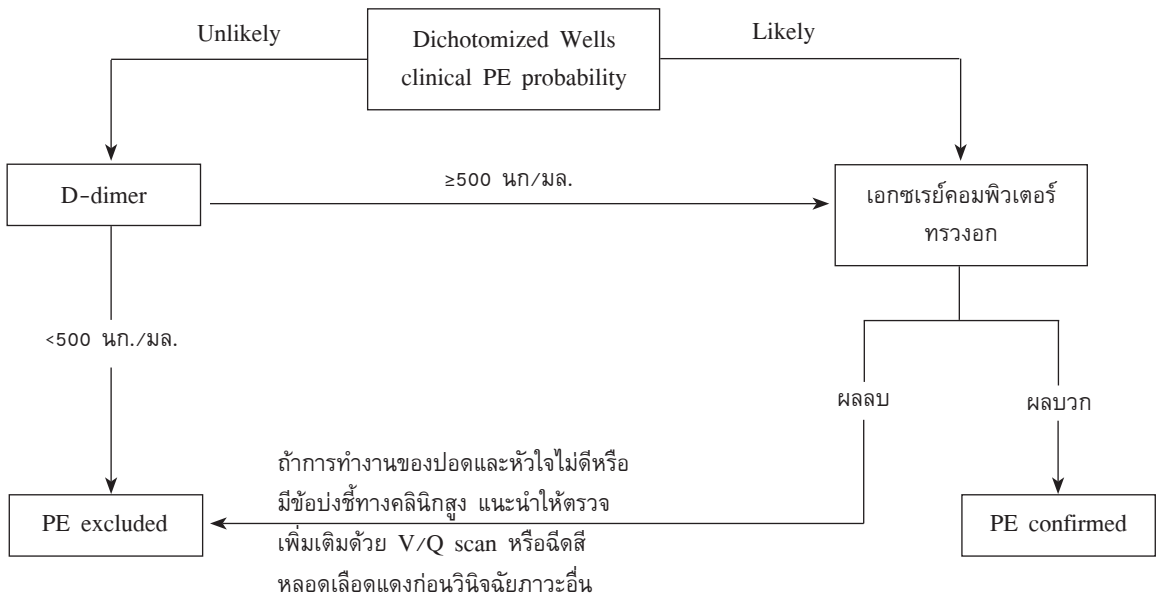
Low: <2

Intermediate: 2-6

High: >6



รูปที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงที่ปอดอุดตันโดยใช้ V/Q scan



รูปที่ 3 แนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงปอดอุดตันโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดที่มีการฉีดสีหลอดเลือด (CTA chest)

2. การป้องกันโดยการให้ยา เช่น low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH), Fondaparinux หรือ oral anticoagulant แนะนำให้ในผู้ป่วยมะเร็งที่นอนโรงพยาบาลกรณีที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันหรือข้อห้ามในการให้ยา ผู้ป่วยมะเร็งที่นอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายที่มีน้ำท่วมปอด ระบบหายใจล้มเหลว ภาวะโรคทางระบบหายใจรุนแรง ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันอื่น เช่น เคยมีประวัติเป็นหลอดเลือดอุดตันมาก่อน มีภาวะติดเชือรุนแรง โรคทางระบบประสาทเฉียบพลันหรือโรคไตเสื่อม^{19,20}

สมาคมมะเร็งวิทยาคลินิกของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Society of Clinical Oncology; ASCO) ได้เสนอแนวทางในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง²¹ ดังนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่นอนโรงพยาบาลร่วมกับมีภาวะเจ็บป่วยทางอายุรกรรมหรือมีการจำกัดการเคลื่อนไหว ควรได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในกรณีที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน แต่ข้อมูลไม่เพียงพอในการให้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่นอนโรงพยาบาลเพื่อการผ่าตัดเล็ก ให้ยาเคมีบำบัดหรือในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ยาละลายลิ่มเลือดในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มผู้ป่วยนอกทั่วไป แพทย์อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม LMWH ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดบางรายที่มีความเสี่ยงสูง แต่ต้องให้ข้อมูลเรื่องประโยชน์และความเสี่ยงของการให้ยาละลายลิ่มเลือด เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มในปัจจุบันไม่เพียงพอ รวมไปถึงยังไม่ทราบถึงปริมาณยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยา

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาทางสมาคมมะเร็งวิทยาคลินิกของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ โดยอาจใช้ UFH หรือ LMWH ยกเว้นในรายที่มีข้อห้ามของการให้ยา เพราะมีเลือดออกหรือมีความเสี่ยงของเลือดออกสูง และ

ควรเริ่มให้ยาตั้งแต่ก่อนผ่าตัด แนะนำให้ใช้การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันโดยการไม่ใช้ยา ร่วมกับไปกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ไม่ควรใช้การป้องกันวิธีอื่นที่ไม่ใช่ยาเพียงอย่างเดียว ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ของมะเร็งควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันต่อไปอย่างน้อย 7-10 วันหลังการผ่าตัด และอาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม LMWH หลังการผ่าตัดได้นานถึง 4 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งบริเวณช่องท้องหรือเชิงกรานที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ได้แก่ จำกัดการเคลื่อนไหว อ้วน มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยควรพิจารณาระยะเวลาการให้ยาเป็นรายๆ ไป

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

เป้าหมายของการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา ซึ่งทำให้มีโอกาเสียชีวิตได้

การรักษาเมื่อเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เริ่มด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิดฉีด ได้แก่ LMWH (เช่น dalteparin 200 ยูนิต/กิโลกรัม/วัน enoxaparin 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) หรือ UFH ฉีด 5,000 International Units (IU) ทางหลอดเลือดดำและให้ต่อเนื่องขนาดประมาณ 30,000 IU ใน 24 ชั่วโมง สำหรับยา LMWH ต้องปรับลดขนาดยาหากผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องไตวายร่วมด้วย โดยระยะเวลาให้ยาชนิดฉีดอย่างน้อย 5-10 วัน²¹ และแนะนำให้เริ่มยาละลายลิ่มเลือดแบบรับประทานทันทีหลังจากเริ่มยาฉีด 24 ชั่วโมง ซึ่งยาละลายลิ่มเลือดแบบรับประทานที่ช้กันทั่วไป ได้แก่ warfarin โดยจะต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดอย่างสม่ำเสมอ กล่าวคือมีระดับ International Normalized Ratio (INR) เท่ากับ 2.0-3.0

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจมีปัญหาในการปรับยาให้ได้รับระดับยาในเลือดที่เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยอาจได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีผลต่อระดับยาละลายลิ่มเลือด มีภาวะขาดสารอาหารหรือมีการทำงานของตับผิดปกติ

ซึ่งจำเป็นต้องติดตามระดับยาละลายลิ่มเลือดอย่างใกล้ชิด สำหรับระยะเวลาของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ปัจจุบันแนะนำให้ทานประมาณ 6 เดือน แต่อาจพิจารณาให้ทานกว่า 6 เดือนในผู้ป่วยบางรายที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เช่น มะเร็งระยะแพร่กระจาย หรือผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด บางชนิด²¹ นอกจากนี้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง

ภาวะแทรกซ้อนของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ เลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีไตวาย ต้องปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องเลือดออกหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง ซึ่งไม่สามารถให้ยาได้อาจพิจารณาใส่ inferior vena cava filter เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดแดงในปอด และหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงลดลงให้พิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือด^{19,20}

สรุป

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งเป็นภาวะที่พบได้บ่อย แพทย์ผู้รักษาจึงควรให้ความสำคัญให้การวินิจฉัยและการรักษาได้อย่างเหมาะสม เพื่อช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต รวมไปถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245 - 48.
2. White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005; 93: 298 - 305.
3. Virchow R. Thrombose und Embolie. *Gefässentzündung und septische infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin.* Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn; 1856;

- p.219 - 732. Translation in Matzdorff AC, Bell WR (1998). *Thrombosis and emboli (1846-1856)*. Canton, Massachusetts: Science History Publications.
4. Abhay RS, Alok AK. Cancer-associated thrombosis: an update. *Haematology* 2011; 8: e39 - 45.
5. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1035 - 40.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585 - 93.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809 - 15.
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484 - 90.
9. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60 - 2.
10. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1760 - 5.
11. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 297 - 303.
12. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492 - 4.
13. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431 - 6.

14. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100: 2272 - 3.
15. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614 - 5.
16. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 31 - 40.
17. Chesnutt MS, Murray JA, Prendergast TJ. "Chapter 9. Pulmonary disorders". In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr, editors. *Current medical diagnosis and treatment* 2009. 48th ed: New York: McGraw-Hill Professional; 2009.
18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 13 (Suppl 6): S381 - 453.
19. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490 - 505.
20. Mandala M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): S126 - 7.
21. Gary HL, Alok AK, Nicole MK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update: venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189 - 204.