

# โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน

บุรพา ปุสธรรม

ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Acute Pulmonary Embolism

Burabha Pussadhamma

Queen Sirikit Heart Center of the Northeast and Srinagarind Hospital, Department of medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดเฉียบพลัน นับเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบบ่อย เป็นลำดับที่สามรองจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมองซึ่งส่งผลให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง สาเหตุส่วนใหญ่ของโรคเกิดจากการหลุดลอยของลิ่มเลือดจากหลอดเลือดดำที่ขา การอุดตันในหลอดเลือดปอดอย่างเฉียบพลันจะทำให้แรงต้านทานของหัวใจห้องล่างขวาสูงขึ้น ส่งผลให้หัวใจห้องล่างขวาทำงานผิดปกติ กระทั่งต่อระบบไหลเวียนโลหิตและการแลกเปลี่ยนก๊าซซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในเวลาอันสั้น การวินิจฉัยอาศัยการประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดโรคร่วมกับลักษณะทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับโรคและระดับความรุนแรงหลักการรักษาในระยะสั้นคือการสลายหรือยับยั้งการอุดตันของลิ่มเลือดซึ่งวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของผลกระแทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตและการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา ส่วนหลักการรักษาในระยะยาวคือการป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำซึ่งขึ้นอยู่กับความเสี่ยง ในการเกิดโรคซ้ำในผู้ป่วยแต่ละราย โดยการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติซึ่งเป็นผลข้างเคียงหลักของการรักษา จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกรายและทุกขั้นตอนของการรักษา

Acute pulmonary embolism (PE) is the third most common cardiovascular emergency condition; following acute myocardial infarction and acute stroke, which the mortality rate is still high. The most common etiology of acute PE is thromboembolism from deep vein thrombosis. An acute occlusion of pulmonary vascular bed leads to the increasing of right ventricular (RV) afterload, and resulting into RV dysfunction, alveolar gas exchange disturbance, and hemodynamics collapse, which may causes sudden death in affected patients. Diagnostic strategies include evaluation of clinical probability, clinical presentation, and disease- and severity-related investigations. Initial treatment is upon the hemodynamics compensation and RV function, aims to restore the pulmonary vascular patency and flow. Long-term treatment is upon the risk of recurrence, aims to prevent another episode. Careful evaluation of bleeding, which is the most concern complication of treatment, should be warranted in all individual patients and all steps of treatment.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (5): 485-496. ♦ Srinagarind Med J 2014; 29 (5):485-496.

### บทนำ

Acute pulmonary embolism (PE) นับเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้ค่อนข้างบ่อย และแม้ความสามารถในการวินิจฉัยและการรักษาจะพัฒนาไปมาก แต่อัตราการเสียชีวิตจากโรคในปัจจุบันยังคงค่อนข้างสูง การเพิ่มขึ้นของประชากรสูงอายุนับเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่ง

ที่ทำให้อุบัติการณ์และความสำคัญของโรคเพิ่มมากขึ้น บทความเรื่องนี้จึงได้ทำการเรียบเรียงเกี่ยวกับ acute PE ในประเด็นระบาดวิทยา การดำเนินโรค ความเสี่ยงของการเกิดโรค พยาธิสรีรวิทยา การประเมินความรุนแรงของโรค ขั้นตอนการวินิจฉัย การรักษาโรคทั้งในระยะเบื้องต้น และในระยะยาว และตลอดจนการป้องกันโรค

## Epidemiology

Acute PE นับเป็น acute cardiovascular disease ที่พบบ่อยเป็นลำดับที่สามรองจาก coronary artery disease และ stroke<sup>1</sup> อุบัติการณ์ของ PE อาจมีประมาณ 60 ถึง 70 รายต่อแสนประชากร<sup>2</sup> หรืออุบัติการณ์รวมของ venous thrombosis และ PE อาจมีประมาณ 0.5 ถึง 1.0 รายต่อประชากร 1,000 ราย<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม คาดว่าอุบัติการณ์ของ PE น่าจะสูงกว่าที่ได้ประมาณไว้ เนื่องจากสามารถพบ silent PE ได้สูงถึงร้อยละ 40-50 ในผู้ป่วย deep vein thrombosis (DVT)<sup>4</sup> อุบัติการณ์ของ PE เพิ่มขึ้นตามอายุและเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีทั้งเพศชายและหญิง<sup>5</sup> และไม่พบความแตกต่างอย่างแน่ชัดของอุบัติการณ์การเกิด venous thromboembolism (VTE) ระหว่างทั้งสองเพศ

อัตราการเสียชีวิต ณ เวลา 3 เดือนของผู้ป่วย acute PE โดยรวมมีประมาณร้อยละ 17.4<sup>6</sup> ผู้ป่วย acute PE ซึ่งลิ่มเลือดที่อุดตันมีขนาดเล็กมักจะมียอัตราการเสียชีวิตไม่เกินร้อยละ 1 ส่วนผู้ป่วย submassive PE จะมียอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5-25 ในขณะที่ผู้ป่วย massive PE ที่มี cardiogenic shock จะมียอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25-30 และหากผู้ป่วยได้รับการช่วยกู้ชีพมาก่อน (cardiopulmonary resuscitation) จะมียอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 65<sup>1</sup> และคาดว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วย PE มาด้วยอาการ sudden death<sup>7</sup> อย่างไรก็ตาม รายงานอัตราการเสียชีวิตจาก acute PE อาจจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากข้อมูลจากการทำ autopsy พบว่ามีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก acute PE โดยไม่ทราบ pre-mortem diagnosis สูงถึงร้อยละ 55<sup>8</sup>

## Natural history

PE และ DVT จัดเป็นโรคในกลุ่ม VTE ซึ่งพบรวม กันได้บ่อย อันที่จริงแล้วสาเหตุของการเกิด PE ส่วนใหญ่ มาจาก DVT พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย proximal DVT จะมี PE ซึ่งมักไม่แสดงอาการร่วมด้วย<sup>9</sup> และพบว่า ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย PE จะตรวจพบ DVT ที่ขา หากตรวจด้วยวิธีที่มีความไว<sup>10</sup> และเนื่องจากทั้ง PE และ DVT ต่างก็มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคร่วมกัน ดังนั้นในการพิจารณา natural history ของโรคจึงควรพิจารณาในภาพรวมของ VTE แทนการพิจารณาเฉพาะโรคใดเพียงโรคหนึ่ง

รายงานจากผู้ป่วยผ่าตัดกระดูกและข้อพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 30 จะเกิด DVT ที่ปลายขา ซึ่ง DVT ดังกล่าวจะหายไปเองภายในระยะเวลาไม่กี่วันในผู้ป่วยหนึ่งในสาม หรืออาจจะอยู่คงที่ในผู้ป่วยร้อยละ 40 หรืออาจจะลุกลามมากขึ้นกลายเป็น proximal DVT และ PE ในผู้ป่วยส่วนที่เหลือ<sup>11</sup> ผู้ป่วย symptomatic DVT ส่วนใหญ่มักจะพบ proximal clot ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยดังกล่าวจะเกิด PE โดยมักไม่

## แสดงอาการ

PE มักเกิดตามหลัง DVT ประมาณ 3-7 วัน โดยประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยอาจเสียชีวิตภายในเวลา 1 ชั่วโมง หลังเกิด PE ประมาณร้อยละ 5-10 จะมีภาวะ shock หรือ hypotension และประมาณร้อยละ 50 จะพบภาวะ right ventricular dysfunction หรือ injury โดยที่ไม่มีภาวะ shock ผู้ป่วย PE ที่เสียชีวิตมากกว่าร้อยละ 90 ส่วนมากไม่ได้รับการรักษา เนื่องจากยังไม่ทราบการวินิจฉัย<sup>12</sup> ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะยังคงมี residual PE เป็นเวลาเกือบหนึ่งปี<sup>13</sup> ประมาณร้อยละ 0.5-5 ของผู้ป่วยจะกลายเป็น chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)<sup>3</sup> และร้อยละ 50 ของผู้ป่วย symptomatic proximal DVT และ PE ที่ไม่ได้รับ anticoagulant จะกลับเป็นโรคซ้ำภายในระยะเวลา 3 เดือน<sup>10,14</sup>

## Risk factors

ปัจจัยซึ่งทำให้เลือดเป็นลิ่มง่ายและเกิด VTE นั้น ประกอบไปด้วยปัจจัยทางพันธุกรรม (inherited thrombophilias) และปัจจัยที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired conditions)<sup>15,16</sup> (ตารางที่ 1) โดย inherited thrombophilias นั้น มักพบในผู้ป่วย VTE อายุน้อยหรือเป็นร่วมกับสมาชิกหลายคนในครอบครัว เป็น idiopathic หรือ recurrent VTE หรือมี recurrent spontaneous abortion ซึ่งความชุกของ inherited thrombophilias นั้น จะแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร

## ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด venous thromboembolism

Inherited conditions	Acquired conditions
Factor V Leiden mutation	Age
Prothrombin gene mutation	Smoking
Deficiency of antithrombin III	Obesity
Deficiency of protein C or protein S	Malignancy
	Antiphospholipid antibody syndrome
	Hyperhomocysteinemia
	Oral contraceptive pills
	Hormone replacement therapy
	Atherosclerotic disease
	Personal or family history of VTE
	Recent trauma, fracture, surgery, or hospitalization
	Immobilization
	Pregnancy
	Long-haul air travel
	Pacemaker or implantable cardiac defibrillator leads and indwelling venous catheters

VTE indicates venous thromboembolism

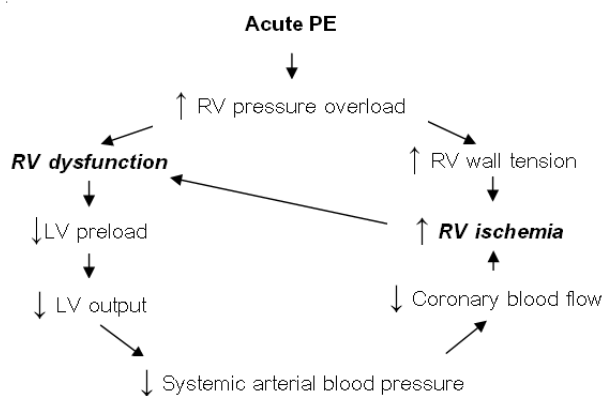
ส่วน acquired conditions นั้นเป็นปัจจัยที่เกิดจาก endothelial injury, blood flow stasis หรือ hypercoagulability (Virchow's triad) ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังและพบได้บ่อยกว่า inherited thrombophilias

ผู้ป่วยซึ่งเกิด VTE โดยไม่พบปัจจัยกระตุ้น (idiopathic หรือ unprovoked VTE) พบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย VTE ทั้งหมด<sup>6</sup> เป็นที่น่าสนใจว่าพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด VTE และ atherosclerosis risk factors<sup>17</sup> รวมทั้งยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด idiopathic PE และ myocardial infarction หรือ stroke อีกด้วย<sup>18</sup>

**Pathophysiology**

ผลกระทบหลักของ acute PE คือผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อหลอดเลือดแดงในปอด (pulmonary arterial bed) ถูกอุดตันโดยลิ่มเลือดมากกว่าร้อยละ 30-50<sup>19</sup> และผลกระทบที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือผลต่อการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอด (gas exchange)

ในแง่ของระบบไหลเวียนโลหิตนั้น เมื่อเกิดการอุดตันใน pulmonary artery โดยเฉียบพลัน จะทำให้ right ventricular (RV) afterload สูงขึ้นอย่างรวดเร็วและส่งผลให้เกิด RV dilatation, tricuspid regurgitation และ RV dysfunction ในที่สุด นอกจากนี้ RV dilatation เองยังทำให้เกิด interventricular septal bulging ซึ่งจะไปรบกวน left ventricular (LV) diastolic filling ทำให้ systemic cardiac output ลดลง ส่งผลให้ coronary artery blood flow ลดลงตามมา ซึ่งจะทำให้ RV ขาดเลือดมากยิ่งขึ้นและกระทบต่อการทำงานของ RV เป็น vicious cycle ในท้ายที่สุด<sup>15</sup> (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Pathophysiology ของ acute pulmonary embolism ต่อระบบไหลเวียนโลหิต (PE indicates pulmonary embolism; LV, left ventricle; RV, right ventricle.)

ในแง่ของการแลกเปลี่ยนก๊าซซึ่งเป็นผลที่ต่อเนื่องมาจากปัญหาของระบบไหลเวียนโลหิตนั้น ปัญหาหลักที่พบคือ arterial hypoxemia ซึ่งเกิดจาก ventilation-perfusion mismatch, การลดลงของ cardiac output, การเพิ่ม dead space และการเกิด right-to-left shunt ผ่านทาง patent foramen ovale (PFO) และในช่วงแรกจะพบ hypocapnia และ respiratory alkalosis ซึ่งเป็นผลจาก alveolar hyperventilation นอกจากนี้ การอุดตันในหลอดเลือดปอดขนาดเล็กสามารถทำให้เกิด pulmonary infarction ซึ่งจะทำให้เกิด alveolar hemorrhage, pleuritis และ pleural effusion ตามมา

**Severity of acute PE**

ความรุนแรงของ acute PE ไม่ได้ถูกแบ่งตามขนาดลักษณะหรือปริมาณของลิ่มเลือดที่อุดตันใน pulmonary arterial bed หากแต่ขึ้นอยู่กับอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้น (in-hospital or 30-day mortality) ซึ่งขึ้นอยู่กับความสามารถของ RV ในการปรับตัวต่อ afterload ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากในทันที ในปัจจุบันได้ทำการแบ่งความรุนแรงของ acute PE ออกเป็นสามระดับดังนี้<sup>20</sup>

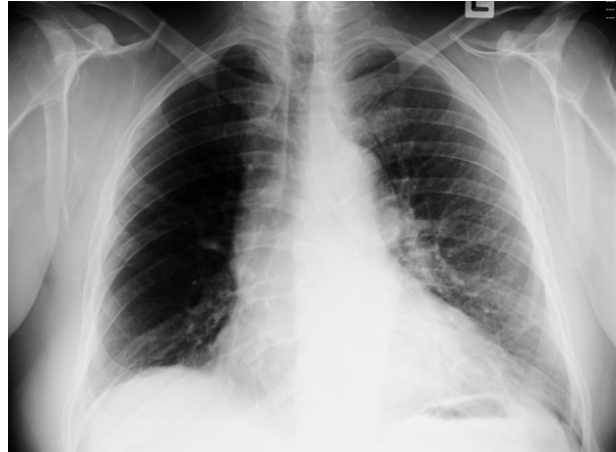
- 1. Low risk PE** หมายถึง ผู้ป่วย PE ที่ไม่มี hypotension และไม่มี RV dysfunction หรือ RV injury ซึ่งอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้นของผู้ป่วยในกลุ่มนี้น้อยกว่าร้อยละ 1
- 2. Submassive PE** หมายถึงผู้ป่วย PE ที่ไม่มี sustained hypotension แต่พบ RV dysfunction (พบ RV dilatation จากการทำ transthoracic echocardiography (TTE) หรือ computed tomography (CT) หรือพบ RV systolic dysfunction จากการทำ TTE หรือพบระดับของ brain natriuretic peptides (BNP) สูงเกินกว่า 90 pg/ml หรือพบระดับของ N-terminal pro-brain natriuretic peptides (NT-proBNP) สูงเกินกว่า 500 pg/ml หรือพบลักษณะ right bundle branch block (RBBB), anteroseptal ST-segment elevation, depression, or T-wave inversion จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ) หรือพบ myocardial necrosis (ระดับของ cardiac troponin T หรือ I สูงเกินเกณฑ์ปกติ) ซึ่งอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้นของผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ที่ร้อยละ 3-15
- 3. Massive PE** หมายถึงผู้ป่วย PE ที่มี sustained hypotension (systolic blood pressure ต่ำกว่า 90 มม.ปรอท นานเกินกว่า 15 นาทีหรือจำเป็นต้องได้ inotropic support เนื่องจาก PE โดยไม่เกี่ยวข้องกับภาวะอื่น) หรือมี persistent profound bradycardia (ชีพจรน้อยกว่า 40 ครั้งต่อนาที ร่วมกับมีลักษณะ shock) หรือเกิด cardiac arrest ซึ่งอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้นของผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงมากกว่าร้อยละ 15<sup>6,21</sup>

## Diagnosis

### Clinical presentation

อาการที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย acute PE คืออาการหายใจไม่อิ่มและรองลงมาก็คืออาการเจ็บหน้าอก โดยจะพบทั้งสองอาการดังกล่าวร่วมกันในผู้ป่วย acute PE มากกว่าร้อยละ 90<sup>22,23</sup> อาการหายใจไม่อิ่มมักเป็นขึ้นโดยทันทีในขณะที่พักหรือในบางรายอาจค่อยๆ เป็นมากขึ้นทีละน้อยหรือมีอาการในขณะออกกำลังกาย อาการเจ็บหน้าอกอาจเป็นแบบ pleuritic chest pain ซึ่งเกิดจาก pulmonary infarction หรืออาจเป็นแบบ angina-like ซึ่งเป็นผลจาก RV ischemia อาการไอหรือไอเป็นเลือดซึ่งเป็นผลจาก pulmonary infarction พบได้น้อย ส่วนอาการ syncope พบไม่บ่อยแต่เป็นอาการสำคัญเนื่องจากบ่งชี้ว่า PE ส่งผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิต และในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงสามารถมาด้วยอาการ shock, arterial hypotension หรือ cardiac arrest

อาการแสดงผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือ tachypnea รองลงไปคือ tachycardia อาจพบอาการแสดงของ DVT ได้ในบางรายและส่วนน้อยที่จะตรวจพบ cyanosis และอาจตรวจพบลักษณะของ RV pressure overload เช่น jugular vein engorgement, RV heaving, loud P<sub>2</sub> sound, RV gallop และ tricuspid regurgitation murmur นอกจากนี้แม้ผู้ป่วยโดยทั่วไปจะมีภาวะ hypoxemia แต่พบว่าผู้ป่วย acute PE ประมาณร้อยละ 20 ที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของ PaO<sub>2</sub> และ alveolar-arterial oxygen gradient จาก arterial blood gas (ABG)<sup>24</sup>

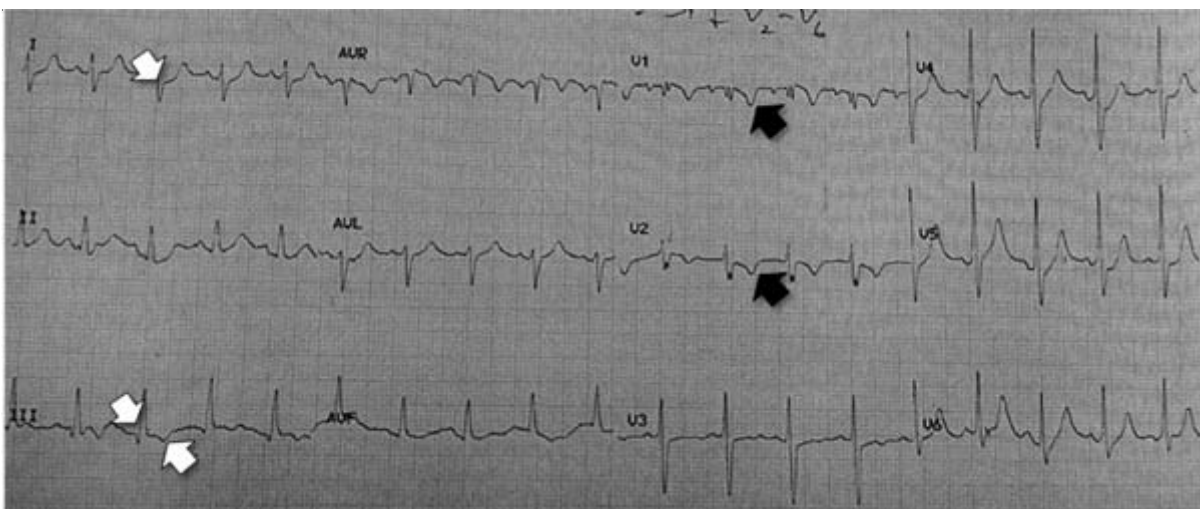


รูปที่ 2 แสดง right lung oligemia

### Initial investigation

ภาพถ่ายรังสีทรวงอกอาจพบลักษณะผิดปกติที่ไม่จำเพาะกับ acute PE เช่น plate-like atelectasis, pleural effusion หรือ elevation of hemidiaphragm<sup>25</sup> หรืออาจพบลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะแต่พบได้ไม่บ่อยเช่น lung oligemia (Westermark sign) และ prominence of pulmonary artery (รูปที่ 2) อย่างไรก็ตาม ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมักเป็นประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของอาการหายใจไม่อิ่มและเจ็บหน้าอก

คลื่นไฟฟ้าหัวใจมักพบลักษณะ sinus tachycardia และอาจพบลักษณะของ RV pressure overload เช่น T wave inversion ใน leads V1-V4, S1Q3T3 และ RBBB<sup>26</sup> (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วย acute pulmonary embolism (ลูกศรสีขาวแสดงลักษณะ S1Q3T3 ลูกศรสีดำแสดงลักษณะ right ventricular pressure overload)

ซึ่งลักษณะดังกล่าวมักพบใน PE ที่ค่อนข้างรุนแรงและอาจพบได้ในโรคอื่นที่ทำให้เกิด RV pressure overload นอกเหนือไปจาก PE นอกจากนี้อาจพบลักษณะ ST-segment elevation ซึ่งมักพบบ่อยใน lead V1 และทำให้สับสนกับภาวะ acute myocardial infarction (pseudoinfarction pattern)<sup>27</sup>

**Clinical probability**

ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นแม้ไม่มีความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัย acute PE แต่ข้อมูลดังกล่าวเป็นสิ่งสำคัญสำหรับการประเมิน clinical probability ซึ่งเป็นขั้นตอนจำเป็นเพื่อนำไปสู่ diagnostic strategy ในลำดับถัดไป การประเมิน clinical probability ที่เป็นที่ยอมรับและใช้อย่างกว้างขวางในปัจจุบันคือ Canadian rule (Wells score)<sup>28</sup> (ตารางที่ 2) โดยอาจแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่มคือ low, intermediate หรือ high probability หรือแบ่งออกเพียงสองกลุ่มคือ PE unlikely และ PE likely ซึ่งโอกาสที่จะพบผู้ป่วย PE ในกลุ่ม low, intermediate หรือ high probability อยู่ที่ประมาณร้อยละ 10, 30 และ 65 ตามลำดับ<sup>3</sup>

**D-dimer**

D-dimer ซึ่งเป็น degradation product ของ crosslinked fibrin และสามารถตรวจพบได้เมื่อมี acute clot เกิดขึ้นในร่างกายได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางในการใช้เพื่อวินิจฉัยภาวะ VTE<sup>29</sup> เนื่องจาก D-dimer เป็นการตรวจที่มีความไวสูง ดังนั้นจึงสามารถทำการวินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้หากระดับของ D-dimer ปกติ แต่ระดับของ D-dimer สามารถสูงขึ้นได้ในโรคอื่นที่มีการสร้าง fibrin นอกเหนือจาก VTE เช่น cancer, inflammation, infection, aortic dissection หรือ pregnancy ดังนั้นการตรวจพบ D-dimer สูงผิดปกติจึงไม่สามารถใช้ยืนยันการเป็น PE ได้ ประโยชน์ทางคลินิกของ D-dimer จำกัดอยู่เฉพาะในผู้ป่วย low หรือ intermediate clinical probability

หรือ PE unlikely โดยสามารถทำการวินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวหากพบระดับของ D-dimer อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>3</sup>

**Compression ultrasonography**

เนื่องจากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย PE พบว่าลิ้มเลือดเกิดมาจาก DVT<sup>30</sup> ที่ขาและร้อยละ 70 ของผู้ป่วย PE สามารถตรวจพบ DVT<sup>31</sup> ที่ขาจากการทำ venography และปัจจุบันการตรวจ compression ultrasonography (CUS) มีความไวและความจำเพาะที่สูง ดังนั้นการทำ CUS เพื่อประเมิน DVT จึงมีส่วนในการช่วยวินิจฉัย PE และได้เข้ามาแทนที่การทำ conventional venography โดยสามารถพบ DVT จากการตรวจด้วย CUS ร้อยละ 30-50 ในผู้ป่วย PE<sup>32,33</sup> โดยสรุป CUS ใช้ช่วยวินิจฉัย PE ในกรณีที่ต้องการลด false-negative rate จากการทำ single-detector CT หรือใช้แทนการตรวจ CT ในกรณีที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของสารทึบรังสีหรือรังสี<sup>3</sup>

**Ventilation-perfusion scintigraphy**

การตรวจพบ ventilation-perfusion mismatch จากการทำ ventilation-perfusion scintigraphy (V/Q scan) บ่งบอกว่าการอุดตันในหลอดเลือดปอด ผลการตรวจ V/Q scan แบ่งออกเป็น 4 แบบได้แก่ normal หรือ near-normal, low, intermediate (non-diagnostic) และ high probability<sup>34</sup> โดยสรุปแล้วสามารถทำการวินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้หากผลการตรวจ normal หรือพบผลการตรวจ non-diagnostic ในผู้ป่วย low clinical probability และสามารถให้การวินิจฉัย PE ได้หากพบผลการตรวจ high probability ในผู้ป่วย high clinical probability ในกรณีอื่นๆ นอกเหนือจากนี้ V/Q scan ไม่สามารถยืนยันหรือแยกโรค PE ออกไปได้อย่างแน่ชัด และจำเป็นต้องอาศัยการตรวจอื่นๆ เพิ่มเติม<sup>3</sup>

ตารางที่ 2 Wells score สำหรับ pulmonary embolism

Variables	Points	Clinical probability	Total point
Clinical signs of DVT	+3	<b>3 levels</b>	0-1
Alternative diagnosis less likely than PE	+3		
Previous PE or DVT	+1.5		
Heart rate > 100 bpm	+1.5	Intermediate	2-6
Recent surgery or immobilization	+1.5		
Hemoptysis	+1	High	>7
Cancer	+1		
		<b>2 levels</b>	
		PE unlikely	0-4
		PE likely	>4

DVT indicates deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

### Computed tomography

การตรวจด้วย single-detector CT (SDCT) มีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 90 ในการวินิจฉัย PE<sup>35</sup> และด้วยข้อจำกัดทางเทคนิคทำให้อัตราการตรวจ SDCT ไม่สามารถทำได้สมบูรณ์ ดังนั้นจึงไม่สามารถทำการวินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้โดยอาศัยการตรวจ SDCT เพียงลำพังแม้ผลตรวจจะปกติ ส่วนการตรวจด้วย multi-detector CT (MDCT) ซึ่งพัฒนาในลำดับถัดมาพบว่ามีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90<sup>36</sup> และด้วยลักษณะของภาพที่ดูว่าจึงทำให้ MDCT ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายในการวินิจฉัย PE

โดยสรุปพบว่าในผู้ป่วย low หรือ intermediate clinical probability หากผลการตรวจ MDCT ปกติ สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้ แต่ในผู้ป่วย high clinical probability ซึ่งมีผลการตรวจ MDCT ปกตินั้น กรณีนี้ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าควรทำการตรวจอื่นๆ เช่นการตรวจด้วย CUS, V/Q scan หรือ pulmonary angiography เพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยหรือไม่ และหากพบลิ่มเลือดตั้งแต่ในระดับ segmental ขึ้นไปสามารถให้การวินิจฉัยยืนยัน PE ได้ไม่ว่าจะเป็นการตรวจด้วย SDCT หรือ MDCT (รูปที่ 4) แต่หากพบ thrombus ตั้งแต่ระดับ subsegmental ลงมาโดยที่ตรวจไม่พบ proximal DVT ร่วมด้วย กรณีเช่นนี้ไม่สามารถสรุปได้ว่าควรให้การวินิจฉัยหรือรักษาแบบ PE<sup>3</sup>

### Echocardiography

ลักษณะที่พบจากการทำ TTE โดยทั่วไปในผู้ป่วย PE คือ RV dilatation ซึ่งพบได้อย่างน้อยในผู้ป่วยร้อยละ 25 เนื่องจากเกณฑ์ในการวินิจฉัย PE จากการทำ TTE โดยอาศัย tricuspid regurgitation jet และ RV dimension ยังไม่มีความแน่นอนและความไวของเกณฑ์ดังกล่าวมีเพียงประมาณร้อยละ 60-70<sup>37</sup> ดังนั้นผลการตรวจ TTE ที่ปกติจึงไม่สามารถใช้วินิจฉัยแยกโรค PE ออกไปได้ และถึงแม้ว่า PE จะทำให้เกิด RV pressure overload และ RV dysfunction แต่ภาวะดังกล่าวสามารถพบได้เนื่องจาก cardio-respiratory disease อื่นๆ ที่ไม่ใช่ PE เช่นกัน<sup>38</sup> นอกจากนี้ลักษณะที่จำเพาะกับ acute PE เช่น McConnell sign (RV free wall hypokinesia เมื่อเปรียบเทียบกับ RV apex) ไม่มีความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัยและสามารถพบได้ในภาวะอื่นๆ เช่น RV infarction<sup>39,40</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตคงที่จึงไม่แนะนำให้ใช้ TTE ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคเพราะจะทำให้เกิดทั้ง false negative และ false positive diagnosis แต่ในทางตรงกันข้าม สำหรับผู้ป่วยซึ่งมี high clinical probability และมีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่มีภาวะ shock หรือ hypotension หากเป็น acute PE จริงควรตรวจพบ

ลักษณะ RV dilatation หรือ RV dysfunction จากการทำ TTE ดังนั้นการไม่พบลักษณะดังกล่าวในทางปฏิบัติจึงสามารถใช้วินิจฉัยแยกโรค acute PE ออกไปได้ในผู้ป่วย high clinical probability ที่มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่

นอกจากนั้น การตรวจพบลิ่มเลือดในหัวใจห้องขวา ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 4-18 จากการทำ TTE<sup>41</sup> และการพบลิ่มเลือดใน main pulmonary artery จากการทำ transesophageal echocardiography (TEE)<sup>42</sup> สามารถช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย acute PE ได้เช่นกัน โดยสรุปแล้วการตรวจ bedside echocardiography สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรค acute PE ออกไปได้ในผู้ป่วยซึ่งกำลังอยู่ในภาวะวิกฤตและมีระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่หากตรวจไม่พบ RV dilatation, RV dysfunction หรือไม่พบลิ่มเลือดในหัวใจห้องขวาและใน pulmonary artery สำหรับผู้ป่วย low หรือ intermediate clinical probability การตรวจ echocardiography มีประโยชน์เฉพาะสำหรับการแบ่งระดับความรุนแรงและพยากรณ์โรคแต่ไม่มีบทบาทในการตัดสินใจวินิจฉัย<sup>3</sup>

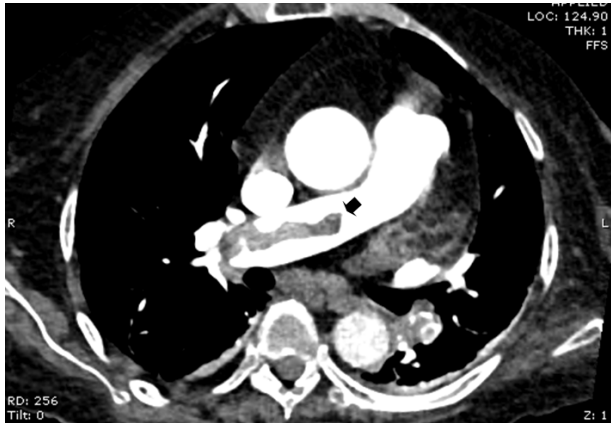
### Pulmonary angiography

ลักษณะซึ่งถือเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย acute PE จาก pulmonary angiography คือการพบ filling defect หรือ amputation ของ pulmonary artery โดยสามารถตรวจพบได้แม้ในลิ่มเลือดขนาดเล็กประมาณ 1-2 มิลลิเมตรในหลอดเลือดแขนงระดับ subsegmental<sup>43</sup> ลักษณะอื่นที่อาจพบได้เช่น slow flow of contrast, regional hypoperfusion และ delayed pulmonary vein flow

Pulmonary angiography ถือเป็นมาตรฐาน definitive standard ในการวินิจฉัย PE อย่างไรก็ตามเนื่องจากการตรวจที่ invasive การแปลผลทำได้ลำบาก<sup>44</sup> และปัจจุบันเทคนิคการตรวจ CT ได้พัฒนาขึ้นอย่างมากและเข้ามาแทนที่ ดังนั้นการตรวจ pulmonary angiography เพื่อวินิจฉัย PE จึงทำน้อยลงเฉพาะในกรณีที่ผลการตรวจ non-invasive ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้

### Diagnostic strategies

ขั้นตอนการวินิจฉัย acute PE เริ่มต้นด้วยการประเมินภาวะของระบบไหลเวียนโลหิต ในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตคงที่ให้ทำการประเมิน clinical probability เป็นลำดับถัดไป หาก clinical probability อยู่ในกลุ่ม low หรือ intermediate ให้ประเมิน D-dimer ซึ่งหากระดับ D-dimer ปกติสามารถวินิจฉัยแยกโรค acute PE ออกไปได้ แต่หากระดับ D-dimer สูงผิดปกติให้ทำการตรวจยืนยันต่อด้วย MDCT หากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม high clinical probability ควรทำการตรวจยืนยันด้วย MDCT เลยโดยไม่จำเป็นต้องอาศัย



รูปที่ 4 แสดงลักษณะลิ่มเลือดใน right main pulmonary artery จากการทำ computed tomography (ลูกศร)

ผลการตรวจ D-dimer

ในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ซึ่งสงสัย acute PE ให้ทำการประเมินเบื้องต้นว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤต (critical ill) หรือไม่ หากผู้ป่วยอาการไม่ได้อยู่ในภาวะวิกฤตและสามารถเคลื่อนย้ายได้ ให้ทำการตรวจยืนยันด้วย MDCT ก่อน ยกเว้นหากไม่สามารถตรวจด้วย CT ได้ในขณะนั้นสามารถทำการตรวจด้วย echocardiography แทนได้ แต่หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤตหรือไม่สามารถเคลื่อนย้ายได้ร่วมกับมี high clinical probability สามารถทำการตรวจด้วย echocardiography เพื่อประเมิน RV dysfunction หรือ RV overload แทนการตรวจด้วย CT ได้ ขั้นตอนการประเมินผู้ป่วยแสดงดังรูปที่ 5<sup>45</sup>

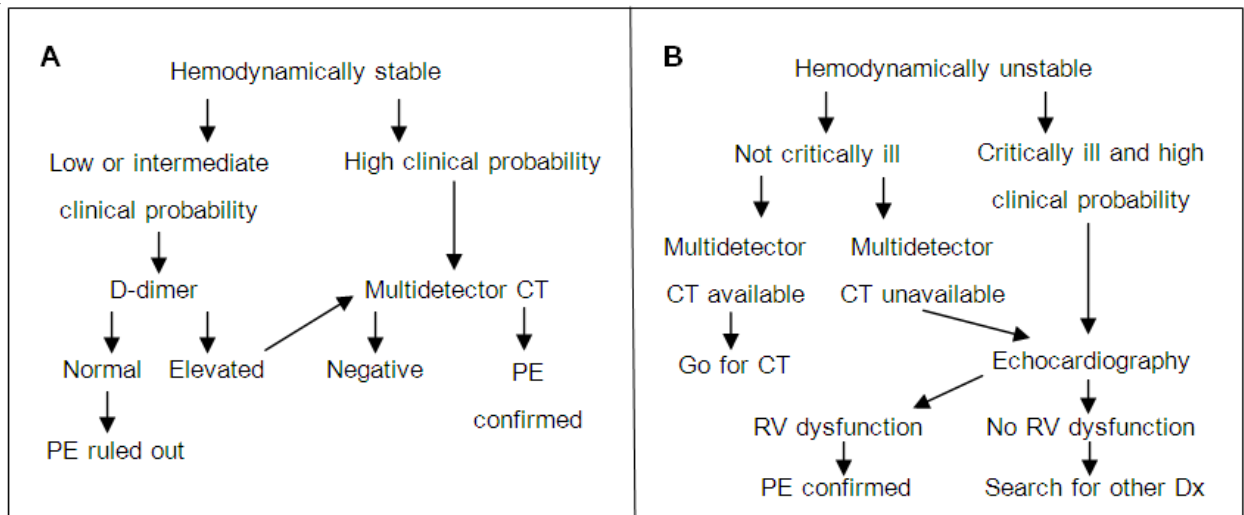
Treatment

การรักษา acute PE แบ่งออกเป็นสามระยะคือ acute phase, early maintenance phase และ long-term secondary prevention<sup>46</sup> โดยมีรายละเอียดดังนี้

Acute phase

การรักษาใน acute phase สำหรับผู้ป่วย low risk และ submassive PE นั้นปัจจุบันนั้นเริ่มต้นด้วย bridging therapy ระหว่าง parenteral anticoagulation (ประกอบด้วย unfractionated heparin, low-molecular-weighted heparin (LMWH) และ fondaparinux) และ vitamin K antagonist (VKA) (ประกอบด้วย acenocoumarol, warfarin, fluindione และ phenprocoumon) โดยควรให้ parenteral anticoagulation เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 วันและจนกระทั่งค่า international normalized ratio (INR) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 จากนั้น จึงสามารถให้การรักษาด้วย VKA เพียงอย่างเดียว โดยปรับให้ระดับ INR อยู่ในช่วง 2-3 ยกเว้นในกรณีผู้ป่วย cancer ควรได้รับ parenteral anticoagulation ไปอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 3 เดือน

สำหรับผู้ป่วย massive PE การรักษาใน acute phase ควรเริ่มต้นด้วย systemic thrombolysis (ตารางที่ 3) เมื่อพิจารณาแล้วว่าไม่มีข้อห้ามโดยต้องหยุด parenteral anticoagulant ก่อนเริ่ม thrombolytic agent หลังจากให้ยาครบแล้วให้ทำการติดตามดูระดับ partial thromboplastin time (PTT) โดยหากระดับ PTT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติและไม่มี bleeding complication เกิดขึ้น จึงค่อยเริ่มให้การรักษาด้วย parenteral anticoagulant และ bridging therapy ต่อ



รูปที่ 5 Diagnostic strategies ในการวินิจฉัย acute pulmonary embolism สำหรับผู้ป่วยที่ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตคงที่ (A) และผู้ป่วยที่ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (B) (Dx indicates diagnosis; CT, computed tomography; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle.)

ตารางที่ 3 Pharmacological profile ของยาละลายลิ่มเลือดในการรักษา acute pulmonary embolism

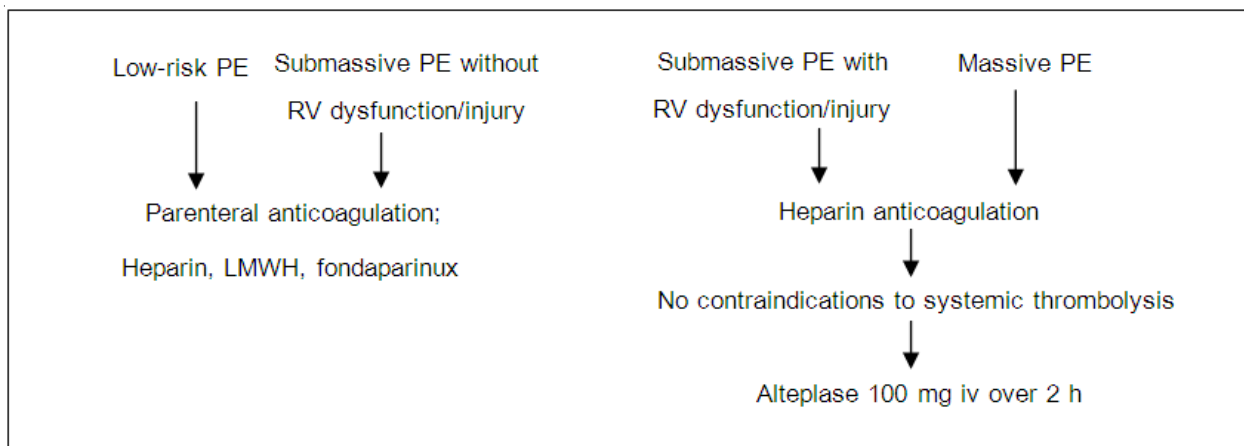
Fibrinolytic agent	Fibrinolytic dose	FDA indication for PE?
Streptokinase	250,000 IU iv bolus followed by 100,000 IU/h infusion for 12-24 h	Yes
Urokinase	4,400 IU/kg bolus followed by 4,400 IU/kg/h for 12-24 h	Yes
Alteplase	100 mg iv infusion over 2 h	Yes
Reteplase	Double 10 U iv bolus 30 min apart	No
Tenecteplase	Weight-adjusted iv bolus over 5 s (30-50 mg with a 5 mg step every 10 kg from <60 to >90 kg)	No

FDA indicates US Food and Drug Administration; PE, pulmonary embolism; IV, intravenous

ไป โดยข้อมูล systematic review และ meta-analysis จากการศึกษาเฉพาะแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized-controlled study) พบว่าการให้ systemic thrombolysis เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย heparin ในผู้ป่วย massive หรือ high-risk PE สามารถลดอัตราการตายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากขึ้นโดยเฉพาะ fatal และ intracranial hemorrhage<sup>47</sup> ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย thrombolytic agent แต่ละชนิดในผู้ป่วย acute PE อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย alteplase 100 มก. ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมงเป็นที่แนะนำมากกว่า เนื่องจากพบว่าทำให้ลิ่มเลือดสลายได้เร็วกว่าการรักษาที่ใช้เวลานานและอาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกน้อยกว่า<sup>48</sup> และในกรณีที่มีข้อห้ามในการให้ thrombolytic agent หรือภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่ดีขึ้นภายหลังให้ยาควรพิจารณาให้การรักษาด้วย catheter-based intervention หรือ surgical embolectomy เป็นลำดับถัดไป

สำหรับผู้ป่วย submassive PE รายที่มี evidence of

shock (any hypotension หรือ shock index >1.0) หรือ respiratory failure ( $\text{SaO}_2 < 95\%$  ร่วมกับ Borg score >8 หรือระดับการรู้สึกเปลี่ยนแปลง หรือ appearance of suffering) หรือมี moderate to severe RV dysfunction (RV hypokinesia หรือ estimated RV systolic pressure >40 mmHg หรือ troponin > borderline value หรือ BNP >100 pg/ml หรือ NT-proBNP >900 pmg/ml) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย systemic thrombolysis ได้เช่นกัน<sup>20</sup> อย่างไรก็ตาม ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมรวมทั้งข้อมูลจาก systematic review และ meta-analysis พบว่าการให้ systemic thrombolysis ในผู้ป่วย submassive หรือ intermediate-risk PE เมื่อเปรียบเทียบกับ heparin สามารถลดอัตราการเกิด PE ซ้ำและลดการเกิดภาวะไม่คงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic decompensation) ได้ อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายในระยะสั้น รวมทั้งยังเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกและ stroke โดยเฉพาะ hemorrhagic stroke มากขึ้น<sup>47,49</sup> แนวทางการรักษา acute PE ใน acute phase สรุปได้ดังรูป (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute pulmonary embolism ใน acute phase treatment (LMWH indicates low-molecular weight heparin; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle; iv, intravenous.)



ข้อควรทราบสำคัญคือในผู้ป่วยที่สงสัย acute PE ซึ่งมี clinical probability อยู่ในระดับ intermediate หรือ high ควรเริ่มการรักษาด้วย heparin ไปก่อนแม้ในขณะที่กำลังดำเนินการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยเมื่อพิจารณาแล้วว่าไม่มีข้อห้ามในการให้ยา<sup>20</sup> และหากจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย systemic thrombolysis ควรเลือกใช้ heparin เป็น parenteral anticoagulant ในการรักษาร่วมกัน<sup>50</sup>

**Early maintenance phase and long-term secondary prevention**

Early maintenance phase เป็นการรักษาด้วย anticoagulant ต่อเนื่องจนกระทั่งครบ 3 เดือนซึ่งต้องให้ในผู้ป่วยทุกราย หลังจากนั้นจึงจะเข้าสู่ long-term secondary prevention ซึ่งเป็นการรักษาด้วย VKA โดยปรับให้ระดับของ INR อยู่ระหว่าง 2-3 การพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องในระยะสุดท้ายนี้หรือไม่หรือยาวนานเท่าใดขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการเกิด VTE ซ้ำหากผู้ป่วยหยุด anticoagulant และความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติหากผู้ป่วยยังคงได้รับ anticoagulant ต่อไป รวมไปถึงความต้องการของตัวผู้ป่วยเอง (patient preference)<sup>45</sup>

ในรายที่ acute PE เกิดจากปัจจัยกระตุ้นที่ทราบแน่ชัด และเป็นเพียงชั่วคราว (transient, reversible risk factor) เช่น hormone replacement therapy, oral pills หรือ immobilization จาก hospital admission กรณีนี้อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ long-term secondary prevention หากผลของปัจจัยกระตุ้นนั้นหมดไปแล้ว แต่หากไม่พบปัจจัยกระตุ้นชัดเจน (idiopathic or unprovoked PE) กรณีนี้อาจต้องได้รับ long-term anticoagulation จนกระทั่งเริ่มพบความเสี่ยงจากการใช้ยาหากผู้ป่วยเกิด PE เนื่องจาก cancer กรณีนี้จำเป็น

ต้องได้รับ long-term anticoagulant จนกระทั่ง cancer หายหรือควบคุมได้ และหากผู้ป่วยเกิด PE ซ้ำภายหลังหยุด anticoagulant หรือเกิด PE เนื่องจาก strong thrombophilia เช่น antiphospholipid syndrome กรณีนี้จำเป็นต้องได้รับ long-term anticoagulant (ตารางที่ 4)<sup>48</sup>

**Novel anticoagulants**

ปัจจุบันมีข้อมูลของ oral anticoagulant ชนิดใหม่ที่สามารถใช้ในการรักษา acute PE อาทิเช่น dabigatran ซึ่งเป็น direct thrombin inhibitor สามารถใช้ได้ภายหลัง bridging therapy ใน acute phase treatment และยังใช้ต่อเนื่องได้ใน early maintenance phase และ long-term prevention เพื่อป้องกันการกลับเป็น VTE ซ้ำโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกเมื่อเทียบกับ warfarin<sup>51-53</sup> ส่วน rivaroxaban และ apixaban เป็นยาในกลุ่ม direct factor Xa inhibitor ซึ่งสามารถใช้แทน bridging therapy ได้และยังสามารถใช้ต่อเนื่องได้ใน early maintenance phase กระทั่งถึง long-term prevention โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเช่นกัน<sup>54-57</sup> ในขณะนี้ The United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) ได้ให้การรับรอง dabigatran, rivaroxaban และ apixaban เพื่อใช้ในการรักษา acute PE และป้องกันการเกิด VTE ซ้ำ ข้อดีของยากลุ่มใหม่นี้คือเป็น oral therapy ที่ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจเพื่อติดตามระดับของยา แต่ยังมีข้อจำกัดสำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องค่อนข้างรุนแรง หรือผู้ป่วยล้างไต และในปัจจุบันยังไม่มียาข้อมูลของการใช้ยาเหล่านี้ใน acute phase treatment สำหรับผู้ป่วย massive PE ซึ่งได้รับ systemic thrombolysis

**ตารางที่ 4** ระยะเวลาในการให้ long-term secondary prevention

Conditions	Recommended treatment duration
First DVT or PE secondary to a transient (reversible) risk factor (provoked event)	3 months
First idiopathic (unprovoked) DVT or PE	At least 3 months
At the end of the initial 3-month period	Assess for long-term treatment
In the absence of contraindication	Long-term treatment
During long-term treatment	Assess risk-benefit balance periodically
Recurrent DVT or PE or strong thrombophilia	Long-term treatment
DVT or PE secondary to cancer	Long-term treatment, preferentially with LMWH during the first 3-6 months, then anticoagulate as long as the cancer is considered active

DVT indicates deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular weight heparin; PE, pulmonary embolism.

### Inferior vena cava filter

พบว่าการใช้ inferior vena cava filter (IVC filter) ในผู้ป่วย proximal DVT ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด PE สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด PE ลงได้ อย่างไรก็ตามกลับทำให้การเกิด DVT ซ้ำเพิ่มมากขึ้นรวมทั้งไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้<sup>58</sup> ข้อบ่งชี้ของการใช้ IVC filter ในปัจจุบันคือใช้กับผู้ป่วย acute PE ที่มี active bleeding หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา anticoagulant หรือใช้ในผู้ป่วยซึ่งเกิด PE ซ้ำในขณะกำลังได้รับการรักษาด้วย anticoagulant ตามมาตรฐานไม่แนะนำให้ใช้ IVC filter เพื่อเป็นการรักษาเสริมร่วมกับ systemic thrombolysis หรือ anticoagulant ในผู้ป่วย PE ทุกราย<sup>20</sup>

### Prevention

การป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด symptomatic VTE ลงได้จริง<sup>59</sup> วิธีที่ใช้ในการป้องกันประกอบไปด้วย mechanical modalities เช่น graduated compression stockings หรือ intermittent pneumatic compression ซึ่งช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดดำและอาจกระตุ้นการเกิด endogenous fibrinolysis<sup>60</sup> และ pharmacologic modalities เช่นการให้ยา heparin, enoxaparin, dalteparin, fondaparinux หรือ warfarin ในระหว่างที่ปัจจัยกระตุ้นต่อการเกิด VTE ยังคงอยู่<sup>50</sup> อย่างไรก็ตาม แม้จะพบว่าป้องกันการเกิด VTE นั้นมีประโยชน์และทำได้ไม่ยาก แต่ในเวชปฏิบัติโดยทั่วไป กลับพบว่า การป้องกัน VTE ด้วยวิธีดังกล่าวยังคงได้รับการปฏิบัติน้อยกว่าที่ควร<sup>61</sup>

### References

1. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:129-38.
2. Orger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galis N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
4. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:159-64.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-9.
8. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791-5.
9. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5.
10. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl. 1):I22-I30.
11. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230-2.
12. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-16.
13. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006;129:192-7.
14. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
15. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:e28-32.
16. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl. 1):I9-16.
17. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
18. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-9.
19. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-94.

20. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 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.
21. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
22. 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.
23. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
24. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.
25. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-8.
26. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-9. A10.
27. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-35.
28. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
29. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
30. Seviit S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
31. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
32. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
33. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-5.
34. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753-9.
35. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:293-8.
36. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;233:806-15.
37. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;331:259.
38. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21:180-3.
39. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-11.
40. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:11-4.
41. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
42. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.

43. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:587-633.
44. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism—a critical review. *Clin Radiol* 2001;56:838-42.
45. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010;363:266-74.
46. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
47. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;ehu218. [Epub ahead of print]
48. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008;133:Suppl:454S-545S.
49. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
50. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114:e42-7.
51. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
52. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
53. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
54. 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.
55. EINSTEIN-PE Investigators, 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.
56. 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.
57. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
58. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis: Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
59. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969-77.
60. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention: a meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost.* 2005;94:1181-5.
61. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93:259-62.

