

## บทบรรณาธิการ

# ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในชาวตะวันตกและตะวันออก: ความเหมือนในความแตกต่าง

พลภัทร โรจน์นครินทร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism) เป็นโรคที่พบบ่อยมากในชาวตะวันตก โดยมีอุบัติการณ์สูงถึง 1 รายในประชากร 1000 คน ต่อปี นอกจากนี้ถ้าลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันที่ปอดปริมาณมาก (Massive pulmonary embolism) อาจนำไปสู่ความตายในเฉียบพลันทันทีก่อนที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาได้ทัน และ ในระยะยาวอาจทำให้เกิดอาการขาบวมปวดและมีแผลเรื้อรัง (Post-thrombotic syndrome) หรือ ความดันในหลอดเลือดแดงที่ปอดสูง (Pulmonary hypertension) ได้ ดังนั้นในทางสาธารณสุข การมุ่งป้องกันภาวะนี้ก่อนเมื่ออาการจึงเป็นเรื่องสำคัญมากกว่าการรักษาหลังผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเท่านั้น โดยเป็นที่ทราบโดยทั่วไปว่าผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล เพื่อการผ่าตัด หรือ มีโรคทางอายุรกรรมต่างๆ ล้วนมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน แนวทางปฏิบัติทางคลินิก (Clinical practice guideline) ในต่างประเทศจึงแนะนำให้ทำการประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยเหล่านี้ทุกราย รวมทั้งให้การป้องกันภาวะนี้ด้วย low molecular weight heparin หรือ mechanical prophylaxis ในรายที่มีความเสี่ยงสูง หรือ มีความเสี่ยงสูงแต่มีข้อห้ามการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือด ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษา ENDORSE study: Thailand subgroup analysis โดย นพ. พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริและ คณะ ที่ตีพิมพ์ในวารสารฉบับนี้ พบว่าประเทศไทยให้การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันน้อยมากเพียง ร้อยละ 0.5 และ 3.7 ของผู้ป่วยศัลยกรรม และ อายุรกรรมที่ควรได้รับการป้องกันตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิก ตามลำดับ<sup>1</sup> สาเหตุหนึ่งที่เป็นเช่นนี้ เพราะแพทย์ส่วนใหญ่ยังเชื่อว่าอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ในคนไทยต่ำกว่าชาวตะวันตก

การศึกษาเมื่อ 20-30 ปีก่อนได้แสดงให้เห็นชัดว่า อุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันทั้งหมด หลังผ่าตัดทางนรีเวช<sup>1</sup> และหลังผ่าตัดสะโพก<sup>2</sup> ในคนไทยต่ำกว่าชาวตะวันตกมากกว่า 10 เท่า (ร้อยละ 3-4 เทียบกับ ร้อยละ 40-60) แต่การศึกษาเร็วๆ นี้ในชาวเอเชีย ซึ่งมีผู้ป่วยไทยรวมอยู่ด้วย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน หลังผ่าตัดข้อสะโพก และข้อเข่าสูงขึ้นกว่า

อดีตอย่างชัดเจน (ทั้งหมดเกิดร้อยละ 41 และ เกิดแบบมีอาการ ร้อยละ 2.8)<sup>4,5</sup> จากข้อมูลดังกล่าวชี้บ่งว่าอุบัติการณ์ของโรคนี้เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในชาวเอเชีย โดยกลไกยังไม่ทราบแน่นอน อาจเกี่ยวข้องกับสิ่งแวดล้อม หรือ อาหารการกินที่เปลี่ยนไป และต้องการการศึกษาต่อไป อย่างไรก็ตามมีข้อควรคำนึงบางประการ ได้แก่ การศึกษาอุบัติการณ์เหล่านี้ทำในผู้ป่วยเอเชียหลายประเทศซึ่งมีความแตกต่างในด้านสิ่งแวดล้อม และ อาหารการกิน ไม่ใช่ข้อมูลในผู้ป่วยไทยโดยตรงจะสามารถนำมาประยุกต์กับคนไทยได้หรือไม่, การศึกษาทำเฉพาะในการผ่าตัดกระดูกซึ่งมีความเสี่ยงสูงมากจะนำมาประยุกต์กับการผ่าตัดชนิดอื่นหรือ ผู้ป่วยอายุรกรรมซึ่งมีความเสี่ยงต่ำกว่า ได้หรือไม่ อย่างไรก็ตาม ความเห็นของผู้เขียนคิดว่าผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่า และ สะโพก ควรได้รับการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง อีกสิ่งที่จะต้องคำนึงในการให้ยาป้องกันทางคลินิก คือ ผลลัพธ์ (Outcome) ของผู้ป่วย เนื่องจากภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจากการศึกษาข้างต้นส่วนใหญ่ไม่มีอาการใดๆ การศึกษาในผู้ป่วยศัลยกรรมในชาวตะวันตก พบว่าการให้ยา เฮปาริน แบบป้องกันสามารถลดอัตราการตายจากหลอดเลือดที่ปอดอุดตัน<sup>6</sup> แต่ในทางตรงข้ามการป้องกันนี้ไม่ลดอัตราการตายในผู้ป่วยอายุรกรรม<sup>7,8</sup> ซึ่งผู้ป่วยอายุรกรรมมักเป็นผู้ป่วยอายุมาก และมีโรคหลายโรคอยู่แล้ว การให้ยาในผู้ป่วยอายุรกรรมจึงต้องชั่งระหว่างความเสี่ยงของหลอดเลือดดำอุดตัน กับผลข้างเคียงของยา และ ราคายาด้วย

ลักษณะของ thrombosis ที่แตกต่างกันระหว่างชาวตะวันตกและตะวันออกที่ชัดเจนคือ สาเหตุของหลอดเลือดดำอุดตันที่เกิดจากความผิดปกติที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายแต่กำเนิด (Hereditary thrombophilia) โดยชาวไทย พบภาวะขาด โปรตีน เอส และ โปรตีน ซี บ่อยที่สุด<sup>9</sup> ส่วนชาวตะวันตก พบ factor V Leiden และ prothrombin mutation มากที่สุด แม้จะดูแตกต่างกัน แต่ผลที่ได้ มีความเหมือนกัน คือ การเพิ่มการเกิด ทรอมบิน (Increased thrombin generation) กล่าวคือ โปรตีน ซี หลังจากถูกกระตุ้นเป็น activated protein C โดยมีโปรตีน เอส เป็นปัจจัย

ร่วม (Cofactor) ทำหน้าที่ทำลาย factor Va และ factor VIIIa ทำให้การเกิด ทรอมบินลดลง การขาดปัจจัยเหล่านี้ตัวใดตัวหนึ่งจึงมี ทรอมบินมากขึ้น ส่วน factor V Leiden มีการกลายพันธุ์ของ factor V ทำให้ไม่ถูกทำลายด้วย activated protein C และ prothrombin mutation ทำให้มีระดับ prothrombin สูง ซึ่งทั้ง 2 ตัว นำไปสู่การเกิดทรอมบินมากขึ้นเช่นกัน

ความแตกต่างที่สำคัญอันสุดท้าย คือ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา วอร์ฟาริน โดยในทางคลินิก พบว่า ชาวเอเชียมักต้องการขนาดยาวอร์ฟาริน ต่อน้ำหนักตัว ที่น้อยกว่าชาวตะวันตก เพื่อให้ได้ระดับ INR ที่เท่ากัน ปัจจัยแรกที่ยังค้นพบว่ามีผล คือ polymorphism ของ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่ ทำลายยา วอร์ฟาริน กล่าวคือชนิด CYP2C9\*2 และ CYP2C9\*3 ต้องการขนาดยาวอร์ฟารินต่ำกว่า Wild type คือ CYP2C9\*1 อย่างไรก็ตาม การแปรผัน 2 ชนิดนี้ (\*2, \*3) พบได้บ่อยทั้งในชาวตะวันตก และ ชาวไทย (น้อยกว่าร้อยละ 10)<sup>10</sup> จึงไม่อธิบายความแตกต่างของขนาดยาวอร์ฟารินที่ต้องการระหว่างเชื้อชาติทั้ง 2 นี้ จนต่อมาในปี 2005 มีการค้นพบ polymorphism ของ โปรตีนเป้าหมาย (Target protein) ของ วอร์ฟาริน อันได้แก่ vitamin K epoxide reductase complex (VKORC1) ซึ่งสามารถ อธิบายขนาดยาวอร์ฟารินที่ต้องการในชาวเอเชีย เมื่อเทียบกับชาวตะวันตกได้<sup>11</sup> ดังเห็นได้ จากผลการศึกษาเรื่องความถี่ของยีน VKORC1 ในผู้บริจาคโลหิตชาวไทยและผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา วอร์ฟาริน โดย สุมลมาลย์ คัลลีซัน และ คณะ ที่ตีพิมพ์ในวารสารฉบับนี้ พบว่า ความถี่ของยีน VKORC1 polymorphism ที่ทำให้ต้องการขนาดยาวอร์ฟารินน้อย (ตำแหน่ง -1639 ชนิด AA) พบเป็นส่วนใหญ่ในประชากรไทย (มากกว่าร้อยละ 60)<sup>12</sup> แต่พบเป็นส่วนน้อยในชาวผิวขาว (ร้อยละ 12)<sup>13</sup> ทำให้ชาวไทยต้องการขนาดยาเฉลี่ยที่ต่ำกว่า นอกจากนี้ ถ้าเราสามารถตรวจยีน VKORC1 และ CYP2C9 ในผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่ต้นในอนาคต อาจใช้ทำนายขนาดยาวอร์ฟารินที่ต้องการได้ โดยไม่จำเป็นต้องลองผิดลองถูกตามที่ปฏิบัติในปัจจุบัน ในวารสารฉบับนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่ต้องการขนาดยา warfarin ขนาดสูง ซึ่งอธิบายได้จาก VKORC1 genotype H7 โดย พญ. นงนุช สิริชัยนันท์ และ คณะ<sup>14</sup>

กล่าวโดยสรุป สาเหตุ และการตอบสนองต่อการรักษา ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในชาวตะวันตกและตะวันออก มีความแตกต่างกันหลายประการในทางพันธุกรรม ได้แก่ ภาวะ hereditary thrombophilia ที่เป็นสาเหตุ และ VKORC1 polymorphism ในการตอบสนองต่อยาวอร์ฟาริน แต่ก็มีมีความคล้ายคลึงกันอยู่ด้วยอันได้แก่ สาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดทรอมบินมากขึ้น (In-

creased thrombin generation) และ CYP2C9 polymorphism นอกจากนี้ ข้อมูลใหม่ๆ ยังชี้บ่งว่า อุบัติการณ์ ของภาวะนี้ในชาวเอเชียรวมทั้งชาวไทยสูงขึ้น ใกล้เคียงกับชาวตะวันตก อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลในประเทศเรามากกว่านี้ เพื่อสร้าง แนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะนี้สำหรับคนไทยต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Chumnijarakij T, Poshychinda V. Postoperative thrombosis in Thai women. *Lancet*. 1975;1:1357-8.
2. Atichartakam V, Pathepochitwong K, Keorochana S, Eurvilaichit C. Deep vein thrombosis after hip surgery among Thai. *Arch Intern Med*. 1988;148:1349-53.
3. Angchaisuksiri P, Nawarawong W, Insiripong S, Chueamuangphan N, Chetanachan M. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): Thailand subgroup analysis. *J Hematol Transfusion Med* 2008;18:297-306.
4. Piovella F, Wang CJ, Lu H, et al. AIDA investigators. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2664-70.
5. Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. SMART Study Group. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost*. 2005;3:28-34.
6. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988;318:1162-73.
7. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146:278-88.
8. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1476-86.
9. Angchaisuksiri P, Atichartakam V, Aryurachai K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. *Int J Hematol*. 2007;86:397-402.
10. Busakornrungrat S, Chaunsumrit A, Angchaisuksiri P, Sasanakul W, Kadekasem P. Frequencies of Polymorphism Associated with Cytochrome P450 2C9 in Thais. *Thai J Hematol Transfusion Med* 2006;16:213-20.

11. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93.
12. Klamchuen S, Chuansumrit A, Angchaisuksiri P, Sasanakul W. Frequency of Polymorphisms associated with VKORC 1 in Thai Blood Donors and Patients Receiving Warfarin. *J Hematol Transfusion Med* 2008;18:307-13.
13. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358:999-1008.
14. Sirachainan N, Chuansumrit A, Sasanakul W, Pienvichit P, Treepongkaruna S, Wongwerawattanakoon P. High Dose Warfarin Requirement in a Girl with Polymorphisms in VKORC1 Gene. *J Hematol Transfusion Med* 2008;18:315-9.

