

Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis

พญ. ศิริณา เอกปัญญาพงศ์

พศ.นพ. เฉลิมรัฐ บัญชรทอกุล

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลราชวิถี

บทนำ (Introduction)

ภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำ (Venous thromboembolism: VTE) เดิมเคยเป็นโรคที่เชื่อว่ามักไม่เกิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งเนื่องจากผู้ป่วยจะมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันกลับพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำได้เช่นกัน^{1,2} โดยสามารถเกิดการอุดตันได้ทั้งของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein thrombosis :PVT) หลอดเลือดดำที่ขา (Deep vein thrombosis :DVT) และหลอดเลือดดำที่ปอด (Pulmonary embolism :PE) ความรู้ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการเสียสมดุลระหว่างสารก่อการแข็งตัวของเลือดและสารต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการสร้าง factor VIII มากขึ้นแต่จะมีระดับ protein C ต่ำลง³ อันจะนำมาซึ่งการอุดตันของหลอดเลือดดำ ได้มากกว่าปกติ จึงนำมาสู่แนวคิดใหม่ของการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งกลุ่ม Heparin และ Vitamin K antagonist (VKA) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ ซึ่งแตกต่างจากแนวทางการรักษาในสมัยก่อน

Portal vein thrombosis (PVT) คือโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือแขนงด้วยลิ่มเลือด อาการมาได้หลากหลายตั้งแต่แบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง เป็นที่ทราบกันดีว่าสาเหตุของการอุดตันของหลอดเลือดดำ



พอร์ทัลมักสัมพันธ์กับโรคเลือดคั่งกลุ่ม myeloproliferative disease (MPD) อย่างไรก็ตาม ภาวะตับแข็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้เช่นกัน ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเพิ่มอุบัติการณ์การเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เช่น การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจาก esophageal varices bleeding หรือลำไส้ขาดเลือด (acute intestinal ischemia) เป็นต้น⁴⁻⁶ เนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก จึงมีข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินโรคและแนวทางการรักษาค่อนข้างน้อย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลสำคัญและทันสมัย สำหรับอธิบายกลไกการดำเนินโรค อาการ การวินิจฉัย สืบค้นสาเหตุ และแนวทางการรักษาเพื่อการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมาะสมต่อไป

อุบัติการณ์และความชุก (Incidence and prevalence of PVT in cirrhosis)

Portal vein thrombosis (PVT) คือโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ซึ่งเป็นการอุดตันของหลอดเลือดที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็งอุบัติการณ์ 2.1-23.3% ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับที่ไม่มีมะเร็งตับ⁷ ส่วนอุบัติการณ์ในผู้ป่วยตับแข็งทั่วไป 0.6-15.8%⁸⁻¹⁴ โดย 0.6% จากการวินิจฉัยด้วย angiogram⁸, 4.4% จากการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์⁹ และ 10-12% จากการวินิจฉัยด้วย CT หรือ MRI¹⁰ โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุของผู้ป่วยและความรุนแรงของโรคตับ โดยพบได้ถึง 15% ในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงที่เข้าคิวรอการเปลี่ยนตับ¹¹⁻¹⁴ มีการศึกษาขนาดวิทยาแบบ cohort พบว่าอุบัติการณ์การอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งประมาณ 7.4-11% ต่อปี¹⁵⁻¹⁶ ในประชากรผู้ป่วยตับแข็งทั่วไป จะมี relative risk 7.3 เท่าในการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลเมื่อเทียบกับประชากรปกติ¹⁷

นิยามคำศัพท์ (Definitions)

การอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล สามารถแบ่งได้ 2 ชนิด คือ การอุดตันแบบเฉียบพลัน และ การอุดตันแบบเรื้อรัง ซึ่งเป็นการดำเนินโรคที่ต่อเนื่องกัน

สาเหตุมักคล้ายคลึงกัน แต่แนวทางการรักษาแตกต่างกัน¹⁸

Acute Portal Vein Thrombosis คือ การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลแบบเฉียบพลัน (ทั้งนี้ยังไม่มีข้อสรุปเรื่องระยะเวลาที่แน่นอน) โดยลิ่มเลือดสามารถอุดตันไปถึงตำแหน่ง mesenteric vein และ/หรือ splenic vein ได้ โดยการอุดตันอาจเป็นแบบ complete หรือ partial ก็ได้¹⁹

Chronic Portal Vein Thrombosis คือ การที่หลอดเลือดดำพอร์ทัลมีการอุดตันแบบเรื้อรังจนทำให้เกิด hepatopetal collateral แทนที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำพอร์ทัลเดิม หรือเกิดเป็น Portal cavernoma¹⁹

อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งซึ่งมีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลมากและมี collateral circulation อยู่เดิม อาจแยกระยะเวลาการอุดตันแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังได้ยาก²⁰⁻²¹

กลไกการดำเนินโรค (Pathophysiology)

การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยโรคตับแข็งเป็นกลไกที่เกิดได้จากหลายสาเหตุร่วมกัน ส่งผลให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนเลือดที่ไปยังหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเกิดการแข็งตัวของเลือดได้ง่าย ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการสร้างสารก่อการแข็งตัวของเลือด (procoagulant) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ลดลง²² (ตารางที่ 1) สารก่อการแข็งตัวของเลือดทุกชนิดจะถูกสร้างลดลงยกเว้น factor VIII และ Von Willebrand factor (vWF) ที่ถูกสร้างมากขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็ง²³⁻²⁴ ส่วนสารต้านการแข็งตัวของเลือดที่สร้างลดลงได้แก่ protein C, protein S²⁵⁻²⁶ ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักเกิดสมดุลของภาวะการแข็งตัวของเลือด แต่หากเกิดความไม่สมดุลจะกระตุ้นให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและหลอดเลือดบริเวณอื่นๆได้ เช่น หลอดเลือดดำที่ขา (DVT) และ หลอดเลือดดำที่ปอด (PE) โดยพบอุบัติการณ์ของ DVT/PE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งประมาณ 0.5-1.87%²⁷⁻²⁹ ซึ่งสารก่อการแข็งตัวของเลือดที่มีการศึกษาพบว่ามีผลสำคัญและสัมพันธ์กับการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลมากที่สุด คือ factor VIII โดยระดับที่มากขึ้นของ factor VIII จะยิ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับที่



ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของสารก่อการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง²²

Factors promoting bleeding	Factors promoting thrombosis
<p>Decreased levels of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Coagulation factors II, V, VII, IX, X, XI ● α2-antiplasmin ● Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor ● Histidine-rich glycoprotein <p>Platelet abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Thrombocytopenia ● Impaired platelet function ● Impaired platelet-wall interaction ● Enhanced platelet inhibition by nitric oxide and prostacyclin <p>Fibrinogen abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Qualitative ● Quantitative <p>Nutritional deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vitamin K ● Folate <p>Increased level of plasma tissue-type plasminogen activator</p>	<p>Decreased levels of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Protein C ● Protein S ● Protein Z ● Antithrombin α2-macroglobulin ● Heparin cofactor II ● Plasminogen <p>Increased levels of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Factor VIII ● von Willebrand factor

มากขึ้น (Child-Pugh class)³⁰ (ตารางที่ 1)

สาเหตุ (etiology)

เป็นที่ทราบกันดีว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับแข็งที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล สาเหตุมักเกิดจากโรคกลุ่ม myeloproliferative disease

และโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้สร้างสารต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง¹⁹ (ตารางที่ 2) แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง กลไกที่สำคัญต่อการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ได้แก่การมี portal flow velocity ที่ลดลง ตามระยะโรคตับแข็งที่เป็นมากขึ้น เนื่องจาก intrahepatic vascular resistance ที่มากขึ้น^{16,31} และ independent risk factor อื่นๆ ได้แก่ภาวะกรดเลือดต่ำ^{16,32} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของยีนส์ ได้แก่ G20210A prothrombin gene ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด รวมไปถึงโรคตับแข็งระยะที่รุนแรงขึ้น (Child-Pugh C) การมีภาวะแทรกซ้อนของ portal hypertension³³⁻³⁴ และมีรายงานว่าอาจสัมพันธ์กับประวัติที่เคยได้รับการทำ endoscopic sclerotherapy⁷ (ตารางที่ 2)

อาการและอาการแสดง (Clinical Manifestations)

อาการของผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (PVT) โดยทั่วไปสามารถมาได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงขั้นรุนแรงเป็นเหตุแก่การเสียชีวิตได้ กรณีที่เป็น Partial portal vein thrombosis ผู้ป่วยมักไม่มีอาการและพบได้โดยบังเอิญจากการทำอัลตราซาวด์หรือ CT แต่หากเป็นชนิด Complete portal vein thrombosis สามารถเกิดอาการปวดท้องอย่างรุนแรงในเวลาไม่กี่วัน หากการอุดตันของเส้นเลือดลูกลามไปถึง mesenteric veins จะทำให้เกิดการปวดท้องแบบ colicky pain ผู้ป่วยมักมีอาการถ่ายเหลว หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงเช่นลำไส้ขาดเลือดอันเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้⁴⁻⁶

สำหรับในผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันนั้น มักไม่มีอาการและพบการอุดตันของหลอดเลือดโดยบังเอิญจากการตรวจคัดกรองอัลตราซาวด์ หรืออาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งขณะที่มี decompensation ค่าผลทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ใน acute PVT เช่น serum aminotransferases, fibrin, fibrinogen degradation products และ d-dimers มักยังคงเป็นปกติ การมีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วยตับแข็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) หนึ่งของการเกิด variceal bleeding ความล้มเหลวในการรักษาด้วยการส่อง



ตารางที่ 2 สาเหตุของ Portal vein thrombosis³⁵

Hypercoagulable States

Antiphospholipid syndrome
Antithrombin deficiency
Factor V Leiden mutation
Methylenetetrahydrofolate reductase
TT677 polymorphism
Myeloproliferative neoplasm
Nephrotic syndrome
Oral contraceptives
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Pregnancy
Prothrombin gene mutation G20210A
Protein C deficiency
Protein S deficiency
Sickle cell disease

Infections

Appendicitis
Cholangitis
Cholecystitis
Diverticulitis
Liver abscess (amebic or pyogenic)
Schistosomiasis
Umbilical vein infection

Inflammatory Diseases

Behçet's disease
IBD
Pancreatitis

Complications of Therapeutic Interventions

Alcohol injection
Colectomy
Endoscopic sclerotherapy
Fundoplication
Gastric banding
Hepatic chemoembolization
Hepatobiliary surgery
Islet cell injection
Liver transplantation
Peritoneal dialysis
Radiofrequency ablation of hepatic tumor(s)
Splenectomy
TIPS procedure
Umbilical vein catheterization

Impaired Portal Vein Flow

Budd–Chiari syndrome
Cirrhosis
Cholangiocarcinoma
Hepatocellular carcinoma
Nodular regenerative hyperplasia
Pancreatic carcinoma
Sinusoidal obstruction syndrome

Miscellaneous

Bladder cancer
Choledochal cyst
Living at high altitude

กล็อง และการเกิดเลือดออกซ้ำ ซึ่งเพิ่มอัตราการตายที่ 6 สัปดาห์ (36% ในกลุ่ม PVT เทียบกับ 16% ในกลุ่ม non-PVT)³⁶⁻³⁸ จากการศึกษาของ Englesbe และคณะ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันชนิด complete PVT จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ (HR 1.99)³⁹ และสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันและ 1 ปีหลังการปลูกถ่ายตับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตัน⁷

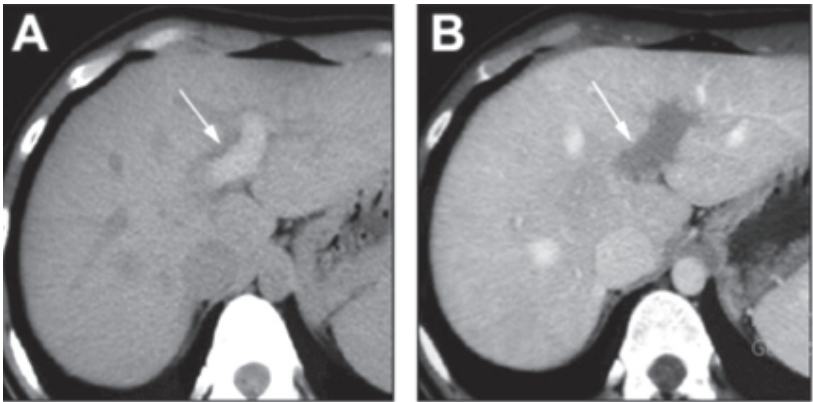
สำหรับ chronic PVT โดยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรืออาจมาด้วยอาการของ hypersplenism หรือ portal hypertension เช่นเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนน้ำในช่องท้องหรือภาวะ hepatic encephalopathy นั้นพบได้น้อย 6 ค่าผลทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ใน chronic PVT เช่น ในผู้ป่วยที่มี portal cavernoma แต่ยังไม่มีการตีบตันค่าการทำงานของตับมักยังปกติ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการกดเบียดท่อน้ำดีเช่น portal cholangiopathy พบได้น้อย ผู้ป่วยมักมาด้วยตัวเหลือง ปวดท้องแบบ biliary pain ท่อน้ำดีอักเสบหรือตับอ่อนอักเสบได้⁴⁰ ภาวะแทรกซ้อนแบบ hepatopulmonary syndrome พบได้ประมาณ 10%

การวินิจฉัย (Diagnosis)

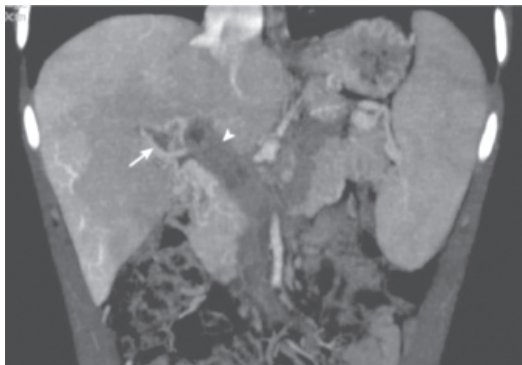
ปัจจุบันสามารถวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันได้บ่อยขึ้น เนื่องจากเทคนิคภาพทางรังสีที่ดีขึ้น จึงสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ โดยตรวจพบจากการคัดกรองอัลตราซาวด์ตามปกติในผู้ป่วยตับแข็ง การทำอัลตราซาวด์และอัลตราซาวด์ Doppler นั้นเพียงพอในการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วย acute PVT อัลตราซาวด์จะพบลักษณะ hyperechoic ของลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทัล และ อัลตราซาวด์ Doppler จะเห็นลักษณะการขาดการไหลเวียนของเลือดไปยังหลอดเลือดดำพอร์ทัลและแขนงภายในตับได้⁴¹⁻⁴² โดยอัลตราซาวด์ Doppler ถือเป็นทางเลือกแรกที่เหมาะสมในการวินิจฉัยโดยมีความไว 90% ใน complete PVT และความจำเพาะ 50% ใน partial PVT⁷

Multiphasic CT จะเห็นลักษณะการไม่มี enhancement ของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ใน arterial phase จะพบการเพิ่มขึ้นของ hepatic enhancement

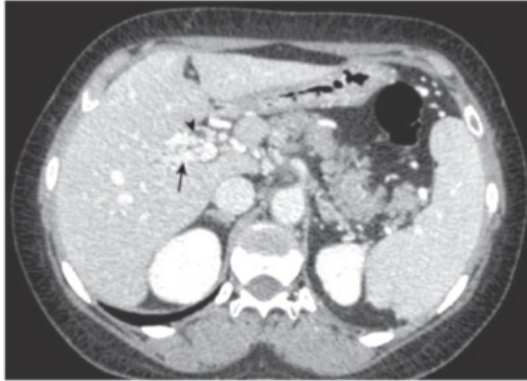
แต่จะลดลงใน portovenous phase⁴³ (รูปที่ 1-2) การใช้ CT และ MRI จะสามารถบอกตำแหน่งของเส้นเลือดที่มีการอุดตันได้ดีกว่า อัลตราซาวด์ Doppler เช่นการประเมินว่ามีลิ้มเลือดอุดตันใน mesenteric vein ร่วมด้วยหรือไม่ (ความไว และความจำเพาะ 98-100%) สามารถดู collateral circulation และหลอดเลือด inferior vena cava รวมถึงการประเมินภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ลำไส้ขาดเลือดหรือก้อนมะเร็งตับ⁴⁴ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงต้องแยกจากการอุดตันของหลอดเลือด



รูปที่ 1 CT Acute portal vein thrombosis (A: non-contrast, B: portovenous phase)



รูปที่ 2 CT Acute portal vein thrombosis (portovenous phase) จะเห็นลักษณะการอุดตันของ main portal vein และ superior mesenteric vein³⁵



รูปที่ 3 CT Chronic portal vein thrombosis (portovenous phase) แสดงลักษณะ portal cavernoma³⁵

เลือดดำพอร์ทัลนั้นเกิดจากลิ่มเลือดหรือเนื้อเยื่อมะเร็ง (tumor thrombus) ซึ่งสามารถแยกโดยการมี enhancement ของ tumor thrombus ใน arterial phase⁴⁵ การวินิจฉัยภาวะ cavernoma ใน chronic PVT สามารถเห็นได้จากทั้งอัลตราซาวด์ CT หรือ MRI โดยจะเห็นเป็นลักษณะของเส้นเลือดที่คดเคี้ยว (serpiginous) แทนที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำพอร์ทัลตามปกติ (**รูปที่ 3**)

การรักษา (Treatment)

ยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulants)

มีการศึกษาของ Maruyama และคณะ ที่มีการติดตามผู้ป่วยที่เกิดการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลขึ้นใหม่ในระยะยาว 150 ราย พบว่าภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันสามารถสลายได้เอง (spontaneous resolution) 47.6% ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง 45.2% และลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น 7.2% การดำเนินโรคไม่ขึ้นกับตำแหน่งของการอุดตัน การเกิดการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลพบได้ 21.4%³² หากไม่รักษาภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วยตับแข็งจะสามารถเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และควบคุมภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก

variceal bleeding ได้ยากขึ้น รวมถึงเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ³⁸ นอกจากนี้ การเกิดภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับ³⁹

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยตับแข็ง จะมีอัตราการสลายลิ่มเลือดได้ทั้งหมด (complete resolution) 33-45% และสลายได้เพียงบางส่วน (partial resolution) 15-35%⁴⁹ โดยการเลือกชนิดของยาละลายลิ่มเลือดนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ในแง่ของประสิทธิภาพของทั้ง Low-molecular weight heparin (LMWH) และ Vitamin K antagonist (VKA) นั้นไม่แตกต่างกัน แต่ข้อดีของการให้ LMWH คือไม่มีผลรบกวนค่า INR จึงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า MELD หรือ Child Pugh Score แต่ข้อเสียคือยากต่อการบริหารยาเนื่องจากเป็นยาฉีดและการประเมินระดับยาด้วย Anti-Xa ซึ่งทำได้ยาก ส่วนการให้ VKA นั้นมีข้อดีคือสามารถบริหารยาด้วยการกินได้ แต่ข้อเสียคือมีผลเปลี่ยนแปลงระดับ INR และขนาดยาที่สามารถรักษาระดับยาละลายลิ่มเลือดให้ได้ค่าที่เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งมักมีค่า INR ที่ไม่ปกติอยู่เดิม แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่มักรักษาระดับ INR ที่ 2-3^{49,52} ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ๆ เช่น Dabigatran และ Rivaroxaban นั้นมีข้อมูลเบื้องต้นว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยตับแข็ง แต่ยังไม่มีความชัดเจนโดยตรงมากนักถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็ง⁵³

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันแต่ไม่มีอาการนั้นยังไม่มีข้อมูลในแง่ประโยชน์ที่แน่ชัด^{19,52} แต่ถ้าผู้ป่วยตับแข็งเข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับอยู่นั้นควรให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากจะทำให้อัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับดีขึ้น (2-year survival 82-83% versus 50%)¹⁵ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ superior mesenteric หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดได้ง่าย (hypercoagulable state) ก็ควรให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในระยะยาว มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ในช่วงที่ผ่านมาพบว่ากรฉีด Enoxaparin 4,000 IU วันละครั้งเป็นเวลา 1 ปีนั้นเพียงพอแก่การป้องกันการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดย

ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เลือดออก⁴⁶ และมีการศึกษา cohort study 5 การศึกษา^{15,47-50} รวบรวมคนไข้ 163 รายซึ่งส่วนใหญ่เป็น partial PVT ได้การรักษาทั้ง LMWH หรือ VKA พบว่าการสลายของลิ่มเลือดใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 55-75% ที่ 6 เดือน ระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อผลการตอบสนองต่อการรักษา โดยเมื่อหยุดยาละลายลิ่มเลือดพบว่าเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ใหม่ถึง 38% ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติพบได้ 5% โดยสัมพันธ์กับปริมาณเกร็ดเลือดที่ต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มี chronic PVT และมี cavernous transformation แล้ว ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในเรื่องการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องแบ่งการรักษาเป็น 3 ส่วน⁵⁶ ได้แก่

1) การป้องกันหรือรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (variceal bleeding) เช่น การให้ยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBB) การทำ endoscopic EVL และการทำ TIPS

2) การป้องกันการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัล โดยอาจพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable state หรือมีการอุดตันของเส้นเลือดดำ superior mesenteric ร่วมด้วย

3) การรักษาภาวะ portal cholangiopathy

การให้ยากลุ่ม NSBB หรือ band ligation สามารถใช้เป็นแนวทางป้องกันการเกิด variceal bleeding ก่อนเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

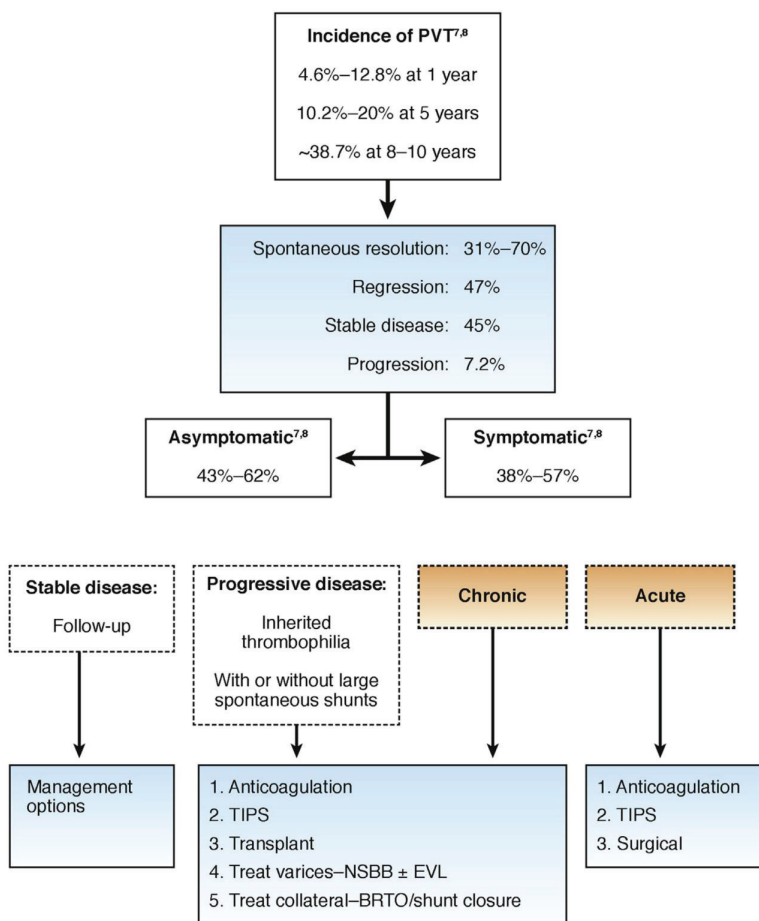
TIPS อาจเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด มีการเก็บข้อมูลว่าสามารถทำให้เกิดการสลายของลิ่มเลือดได้ถึง 57% ในผู้ป่วยตับแข็ง โดยแนะนำให้ใช้เป็นชนิด covered stents ส่วนภาวะแทรกซ้อนกลุ่ม hepatic encephalopathy พบได้ 27% ที่ 12 เดือนและ 32% ที่ 24 เดือน⁵⁴ อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงความชำนาญของการทำหัตถการในแต่ละสถานที่ เนื่องจากเป็นหัตถการที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการทำได้ อันจะเป็นเหตุนำไปสู่อัตราการ



เสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นของผู้ป่วยได้⁵⁵

การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

มีการศึกษาของ Yerdel และคณะ¹² แนะนำให้แบ่งชนิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลเป็น 4 ระดับ เพื่อช่วยในการประเมินก่อนการผ่าตัด



รูปที่ 4 แนวทางการรักษา portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็ง ตามลักษณะการดำเนินโรค⁵⁷



ระดับ 1 : partial thrombosis ของ portal vein โดยลิ่มเลือดจะอุดตัน < 50% ของหลอดเลือด

ระดับ 2 : ลิ่มเลือดอุดตัน > 50% ของหลอดเลือด portal vein รวมถึงกลุ่ม total occlusion โดยอาจมี/ไม่มีการอุดตันของ superior mesenteric vein (SMV)

ระดับ 3 : complete thrombosis ของหลอดเลือด portal vein และ proximal SMV

ระดับ 4 : complete thrombosis ของหลอดเลือด portal vein, proximal และ distal SMV ซึ่งจะมีผลต่อการประเมินเทคนิควิธีการผ่าตัดช่วงปลูกถ่ายตับของคัลยแพทย์

ตารางที่ 3 Anatomico-Functional Classification of PVT in Cirrhosis⁵⁷

Site of PVT – (Type 1, 2a, 2b, 3)

Type 1: Only trunk

Type 2: Only branch: 2a, one branch; 2b, both branches

Type 3: Trunk and branches

Degree of portal venous system occlusion (O, NO)

O: Occlusive: No flow visible in PV lumen on imaging/Doppler study

NO: Nonocclusive: Flow visible in PV lumen through imaging/Doppler study

Duration and Presentation (R, C)

R: Recent (first time detected in previously patent PV, presence of hyperdense thrombus on imaging, absent or limited collateral circulation, dilated PV at the site of occlusion)

Asymptomatic: (As)

Symptomatic: (S), Acute PVT features (with or without ABI)

Ch: Chronic (no hyperdense thrombus; previously diagnosed PVT on follow-up, portal cavernoma and clinical features of PHT)

Asymptomatic

Symptomatic: features of portal hypertension (with or without PHT)

Extent of PV system occlusion (S, M, SM)

Splenic vein, mesenteric vein or both

Type and presence of underlying liver disease:

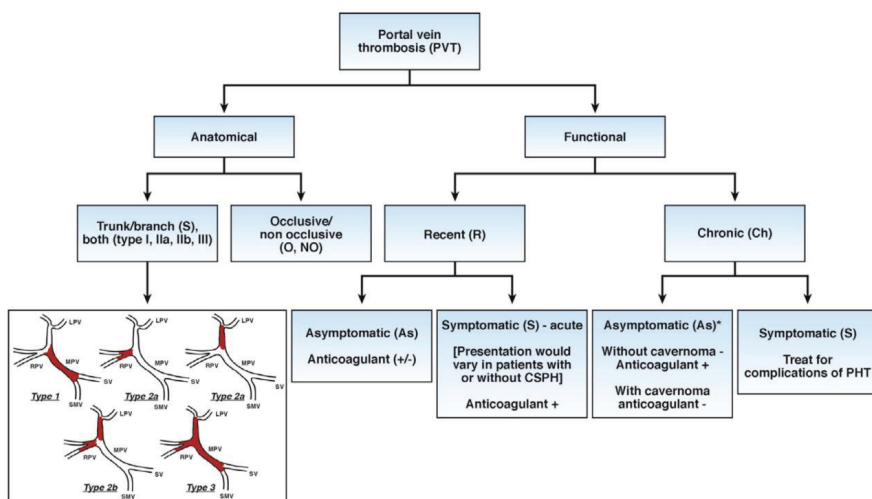
Cirrhotic, noncirrhotic liver disease, post-liver transplant, HCC, local malignancies, and associated conditions

ABI, acute bowel ischemia; HCC, hepatocellular carcinoma; IMV, inferior mesenteric vein; PHT, portal hypertension; PVT, portal vein thrombosis; PV, portal vein; SV, splenic vein.

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับต่ำกว่าผู้ป่วยตับแข็งทั่วไป และมีอัตราการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลซ้ำ 9-42%⁷ จึงยังไม่มีบทบาทชัดเจนในเรื่องระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดภายหลังการปลูกถ่ายตับแล้ว โดยทั่วไปแนะนำให้ยาละลายลิ่มเลือดต่อไปอีกประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด

การแบ่งประเภท portal vein thrombosis (Classifications) และแนวทางการดูแลรักษา⁵⁷

มีข้อเสนอแนะในการแบ่งประเภท portal vein thrombosis รูปแบบใหม่เพื่อการรายงานที่เป็นมาตรฐานเดียวกันในการเก็บข้อมูลการศึกษาต่อไป ทั้งนี้เพื่อการศึกษารายละเอียดของการดำเนินโรคและประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในแต่ละประเภทของ portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็งได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งแนะนำให้แนวทางการรักษาตามข้อมูลการดำเนินโรค ดังนี้



*In patients with procoagulant states, anticoagulation is recommended to prevent extension of PVT.⁷

รูปที่ 5 แนวทางการดูแลรักษาตาม Anatomico-Functional classification of PVT in Cirrhosis⁵⁷

ตารางที่ 4 คำแนะนำการดูแลรักษา portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็ง จาก EASL Guideline 2015⁵¹

- 1) ประเมินการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งทุกรายที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ (B2)
- 2) ประเมินตำแหน่งและการกระจายของการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลด้วย CT scan หรือ MRI เสมอ (A1)
- 3) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับ ควรประเมินสาเหตุการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลว่าเป็นจากลิ่มเลือดหรือเนื้อเยื่อมะเร็งด้วย contrast enhanced ultrasound/CT scan/MR imaging หรือการตัดชิ้นเนื้อลิ่มเลือดมาตรวจ (A1)
- 4) ผู้ป่วยตับแข็งที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ควรได้รับการคัดกรองหากลุ่มโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่าย (B2)
- 5) ควรเริ่มยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยทุกราย ที่มีการ prophylactic variceal bleeding ได้อย่างเพียงพอแล้ว (A1)
- 6) ควรให้ระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ระดับของการรักษาเป็นเวลาน้อยกว่า 6 เดือน (B1)
- 7) ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ superior mesenteric และเคยมีประวัติอาการที่เข้าได้กับภาวะลำไส้ขาดเลือดหรือผู้ป่วยที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ ควรพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดตลอดชีพ (C2)
- 8) หากผู้ป่วยเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลซ้ำ ให้ขยายระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดไปจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการปลูกถ่ายตับ (B2)
- 9) ในผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการเข้าคิวรอปลูกถ่ายตับและมีการขยายขนาดของลิ่มเลือดที่อุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล โดยไม่ตอบสนองต่อยาละลายลิ่มเลือด พิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปทำ TIPS (B2)

บทสรุป (Conclusion)

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein thrombosis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งเรื้อรังที่เป็นระยะรุนแรง ซึ่งมีความสำคัญในแง่การบอกพยากรณ์โรคโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตามกลไกการดำเนินโรคที่แท้จริงยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจาก portal vein flow ที่ลดลงและการมีเหตุที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ นอกจากนี้การมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสัมพันธ์กับ

การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (variceal bleeding) และการหยุดเลือดที่ยากขึ้น จึงนำไปสู่แนวทางการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งต้องชั่งกับความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนคือเลือดออกได้ง่าย ดังนั้นจึงต้องมีการให้ยากลุ่ม NSBB ร่วมกับการรัด EVL เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ปัจจุบันมีการศึกษาในกลุ่มโรคนี้และมีข้อมูลเพิ่มเติมมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ยังคงต้องการการศึกษาที่เป็น controlled trials ต่อไปในอนาคตเพื่อที่จะได้ข้อมูลแนวทางการรักษาซึ่งเป็นบทสรุปที่เหมาะสมและปลอดภัยสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
2. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101.
3. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
4. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992;92:173-82.
5. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
6. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120:490-7.
7. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, et al. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94:1145-53.
8. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985;89:279-



86.

9. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991;100:160-7.
10. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-41.
11. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, et al. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:1195-8.
12. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69:1873-81.
13. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3904-5.
14. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001;7:125-31.
15. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-7.
16. Zocco MA, Di SE, De CR, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51:682-9.
17. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-9.
18. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-70.
19. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-64.



20. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:366-74.
21. Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1:e2009014.
22. Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):320-31.
23. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009;13:1-9.
24. Jennings I, Calne RY, Baglin TP. Predictive value of von Willebrand factor to ristocetin cofactor ratio and thrombin-antithrombin complex levels for hepatic vessel thrombosis and graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1994;57:1046-51.
25. De Caterina M, Tarantino G, Farina C, et al. Haemostasis unbalance in Pugh scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. *Haemostasis* 1993;23:229-35.
26. Raya-Sanchez JM, Gonzalez-Reimers E, Rodriguez-Martin JM, et al. Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol* 1998;15:19-23.
27. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012-7.
28. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
29. Garcia-Fuster MJ, Abdilla N, Fabia MJ, et al. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:259-62.
30. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
31. Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S259-61.
32. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis



- in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013;108:568-74.
33. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002;34:535-8.
 34. Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339-43.
 35. Valla DC, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition: Chapter 85 Vascular Diseases of the Liver. 1393-408.
 36. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381-5.
 37. Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787-95.
 38. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
 39. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.
 40. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003;37:1302-8.
 41. Subramanyam BR, Balthazar EJ, Lefleur RS, et al. Portal venous thrombosis: correlative analysis of sonography, CT and angiography. *Am J Gastroenterol* 1984;79:773-6.
 42. Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:227-33.
 43. Bach AM, Hann LE, Brown KT, et al. Portal vein evaluation with US: compari-



- son to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996; 201:149-54.
44. Lee HK, Park SJ, Yi BH, et al. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imag* 2008;33:72-9.
 45. Tublin ME, Dodd GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-23.
 46. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60.
 47. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-27.
 48. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-51.
 49. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis 1. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-83.
 50. Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58(6):1776-80.
 51. Garcia-Pagàn JC, Buscarini E, Janssen HL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202.
 52. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008;47:1384-93.
 53. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis -possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013;59:358-66.
 54. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with



- cirrhosis. *Gut* 2011;60:846-52.
55. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004;231:231-6.
 56. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014;6(2):64-71.
 57. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;151(4):574-577.e3.