

## การรักษาหลอดเลือดดำขาอดด้วยสารสกัดฟลาโวนอยด์

สิริสุข พละภิญโญ

### วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อศึกษาบทความจบแล้ว ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่อไปนี้

1. เกสัชวิทยา เกสัชจลนศาสตร์ของยา micronized purified flavonoid fraction หรือ MPFF
2. พยาธิสรีรวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดหลอดเลือดขาอด
3. สารสกัดฟลาโวนอยด์: Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)

### บทนำ

ฟลาโวนอยด์ (flavonoid) เป็นสารเมตาบอไลต์ขั้นทุติยภูมิ (secondary metabolite) จากธรรมชาติในกลุ่มโพลีฟีนอล (polyphenolic compounds) ที่พบในอาหาร ผัก ผลไม้และเครื่องดื่มบางชนิด เช่น ไวน์ ชา เป็นต้น ปัจจุบันพบสารกลุ่มฟลาโวนอยด์มากกว่า 4,000 ชนิด คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของสารสกัดฟลาโวนอยด์ ส่วนใหญ่ให้ประโยชน์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ<sup>(1)</sup> การพัฒนาสารสกัดจากธรรมชาติเพื่อมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์หรือสามารถขึ้นทะเบียนเป็นยาได้นั้นถือเป็นความท้าทายอย่างยิ่ง สำหรับสารกลุ่มฟลาโวนอยด์นั้นมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง กระทั่งสามารถระบุสาร diosmin และพัฒนาต่อมาเป็นยา micronized purified flavonoid fraction หรือ MPFF ประกอบด้วย micronized diosmin ร้อยละ 90 และ micronized hesperidin ร้อยละ 10 จัดเป็นยาในกลุ่ม phlebotropic มีผลเพิ่มการบีบตัวของหลอดเลือดดำและลดความสามารถในการผ่านหรือการเกิดการรั่วซึมของสารหรือเซลล์บริเวณหลอดเลือดฝอยจึงมีบทบาทลดกระบวนการอักเสบ สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ ได้แก่ หลอดเลือดดำขาอด peripheral vascular disease และใช้รักษาโรคเรื้อรัง<sup>(2)</sup>

หลอดเลือดดำขาอด (varicose vein) เป็นส่วนหนึ่งของภาวะหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรัง (chronic venous disease, CVD) ที่พบบ่อย โดยมีสาเหตุจากการที่หลอดเลือดดำส่วนหนึ่งใต้ผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นหรือสมรรถภาพของกล้ามเนื้อรอบหลอดเลือดดำผิดปกติหรือลิ้นของหลอดเลือดดำส่วนตื้นบกพร่อง (superficial veins valve dysfunction) ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดขึ้นทั้งด้านกว้างและด้านยาวหรือเกิดภาวะหลอดเลือดดำฝอยขยายตัวมีลักษณะคล้ายใยแมงมุม (venous spider telangiectasia) หลอดเลือดจึงคดเคี้ยวไปมามีลักษณะคล้ายตัวหนอนหรือไส้เดือนใต้ผิวหนัง มักพบความผิดปกติดังกล่าวบริเวณตั้งแต่สะโพกจนถึงข้อเท้า (lower limbs)<sup>(3)</sup> หลอดเลือดดำขาอดเป็นปัญหาที่พบบ่อย การศึกษาในสหราชอาณาจักรรายงานการพบภาวะนี้ร้อยละ 17-40<sup>(3, 4)</sup> ส่วนข้อมูลความชุกในประเทศสหรัฐอเมริกาพบประมาณร้อยละ 23 จนมากถึงร้อยละ 80 หากรวมการเกิดหลอดเลือดดำผิดปกติที่ลักษณะหลอดเลือดฝอยดำขยายตัวซึ่งก่อปัญหาด้านความงาม (cosmetic venous telangiectasia)<sup>(5)</sup> การรักษาหลอดเลือดดำขาอดแนะนำให้ปรับพฤติกรรมหรือปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคร่วมกับการรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัด แม้ว่าการใช้ยาบรรเทาอาการหลอดเลือดดำขาอดไม่มีกล่าวถึงอย่างชัดเจนในบางแนวทางการรักษาแต่บุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องพิจารณาแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพและสะดวกในการใช้เพื่อเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วย ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการทบทวนความรู้เรื่องยาบรรเทาอาการที่ใช้สำหรับรักษาหลอดเลือดดำขาอดเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย

## พยาธิวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดดำขา

หลอดเลือดดำที่ขาแบ่งออกเป็น 3 ระบบตามกายวิภาค ได้แก่ 1) หลอดเลือดดำตื้น หรือ superficial venous system ซึ่งเป็นหลอดเลือดดำที่อยู่เหนือเยื่อหุ้มกล้ามเนื้อ มีหลอดเลือดที่สำคัญ คือ great saphenous vein (GSV) หรือ long saphenous vein ซึ่งเป็นหลอดเลือดดำที่ยาวที่สุด 2) หลอดเลือดดำลึก หรือ deep venous system เป็นหลอดเลือดอยู่บริเวณผิวหนังชั้น dermis แทรกอยู่ระหว่างกล้ามเนื้อ และ 3) หลอดเลือดดำเชื่อมโยง หรือ perforator venous system ทำหน้าที่เชื่อมหลอดเลือดดำจาก superficial venous systems เข้าสู่ deep venous systems มากกว่า 50 จุดในขาข้างหนึ่ง ซึ่ง perforator venous system จะพบมากที่น่องและข้อเท้า ซึ่งหลอดเลือดดำทั้ง 3 ระบบมีลิ้นของหลอดเลือดดำลักษณะเป็น bicuspid valve ทำหน้าที่ช่วยกำหนดทิศทางการไหลของเลือดจากหลอดเลือดดำตื้นไปยังหลอดเลือดดำลึก รวมถึงการไหลของเลือดดำส่วนปลายจากเท้าขึ้นมาสู่ขาและหัวใจตามลำดับ<sup>(6, 7)</sup>

พยาธิวิทยาของการเกิดเส้นเลือดขอดนั้นยังไม่ชัดเจน โดยการเปิดปิดของลิ้นของหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันการไหลย้อนของหลอดเลือดไปสู่ส่วนปลายจะเป็นไปตามสัดส่วนของแรงดันเลือดผ่านลิ้นของหลอดเลือด (passive transvalvular pressure gradient) แรงดันเลือดจะผลักดันให้ลิ้นของหลอดเลือดดำเปิดออกทำให้เลือดไหลจากส่วนปลายขึ้นไปส่วนบน (antegrade flow) จนกระทั่งความต่างของแรงดันลดลงลิ้นของหลอดเลือดจะถูกดันปิดขณะที่ลิ้นกำลังจะปิดนั้นจะมีการไหลย้อนของเลือด (retrograde flow) เกิดขึ้นเป็นเวลาน้อยกว่า 0.5 วินาที<sup>(6, 8)</sup> หากเกิดความผิดปกติหรือความไม่สมบูรณ์ของกระบวนการปิดลิ้นของหลอดเลือดจะทำให้เกิดการไหลย้อนกลับของเลือด (reflux in varicose vein) และหลอดเลือดขยายตัว เป็นสาเหตุทำให้เกิดหลอดเลือดดำขา นอกจากนั้นการที่ผนังหลอดเลือดดำบางลงซึ่งอาจสัมพันธ์กับการขยายตัวของหลอดเลือดเป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดหลอดเลือดดำขาเช่นกัน<sup>(3, 5, 9)</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>(5)</sup> นอกจากนี้หลายการศึกษากล่าวถึงความสำคัญของ smooth muscle cells (SMC) และ extra-cellular matrix (ECM) ส่งผลผนังของหลอดเลือดดำไม่แข็งแรงหรือเปลี่ยนแปลงรูปแบบของ endothelium, SMC, และ ECM ซึ่งความผิดปกติหรือขาดสมดุลของ ECM มีผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ metalloproteinases (MMP) และเอนไซม์หรือโปรตีนที่มีผลยับยั้งการทำงานของ MMP ซึ่งการเกิดความผิดปกติดังกล่าวเป็นอีกหนึ่งแนวคิดที่อธิบายกลไกการเกิดหลอดเลือดดำขา<sup>(10)</sup>

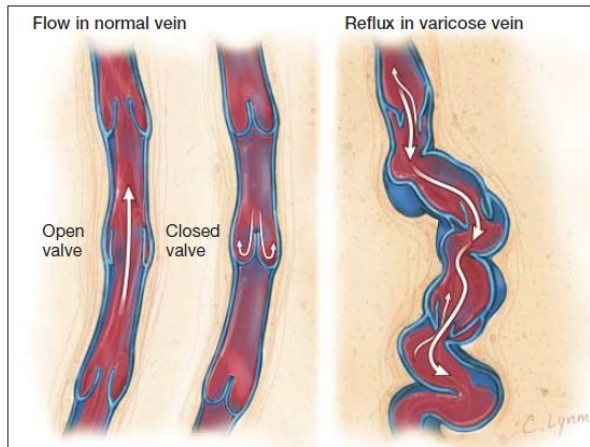
ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดหลอดเลือดดำขา<sup>(3, 9, 11)</sup> ได้แก่

1. อายุ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นหลอดเลือดและกล้ามเนื้อจะสูญเสียความยืดหยุ่นไปส่งผลทำให้การเคลื่อนไหวของแรงดันผิดปกติได้ รวมถึงผนังหลอดเลือดที่ถูกใช้งานมานานก็จะบางลง
2. การตั้งครรภ์ ผลจากการที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มสูงขึ้นจึงทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำขา ทั้งนี้ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์และจำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ เนื่องจากผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้หลายการศึกษาพบว่าเพศหญิงถือเป็นอีกหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงอย่างไรก็ตามข้อมูลที่รวบรวมยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเพศหญิงถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดดำขา โดยการศึกษาของ Kroeger และคณะ<sup>(12)</sup> พบว่าผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดเกิดหลอดเลือดดำขาบ่อยขึ้น
3. อาชีพ ผู้ประกอบอาชีพหรือมีพฤติกรรมที่จำเป็นต้องยืนหรือนั่งท่าทางเดิมเป็นเวลานานและการใส่รองเท้าส้นสูง เช่น พนักงานขายในห้างสรรพสินค้า พนักงานเก็บเงินบนรถโดยสาร เป็นต้น เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดหลอดเลือดดำขาเพิ่มขึ้นเนื่องจากความดันของหลอดเลือดดำที่เพิ่มขึ้น (venous hypertension) และการหมุนเวียนของเลือดไม่ดี
4. น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นหรือความอ้วน มีผลต่อความดันของหลอดเลือดดำที่เพิ่มขึ้น ซึ่งจัดเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในผู้ป่วยเพศหญิง

5. บุหรี่ สาร polycyclic aromatic hydrocarbons มีผลทำลายเนื้อเยื่อในหลอดเลือดดำรวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>(13)</sup>

6. พันธุกรรม สันนิษฐานว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของลิ้นหรือการพัฒนาของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของหลอดเลือดดำตั้งแต่กำเนิด ทั้งนี้ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นถ้าทั้งพ่อและแม่มีประวัติเป็นหลอดเลือดดำขาต

นอกจากนี้จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยหรือโรคร่วมที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดดำขาต เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis, DVT), โรคลิ้นหัวใจพิการตั้งแต่กำเนิด (congenital valvular dysfunction), หลอดเลือดดำอักเสบ(thrombophlebitis) รวมถึงการเกิดแผลหรือรอยถลอกที่ขา สีผิวเปลี่ยนแปลงและเลือดออก เป็นต้น<sup>(9)</sup>



**รูปที่ 1**พยาธิวิทยาของการเกิดเส้นเลือดขาต<sup>(5)</sup>

**อาการและอาการแสดงของหลอดเลือดดำขาต**

ผู้ป่วยมักมีอาการปวด ตึง รู้สึกหนักขา ขาอ่อนแรง ตะคริว เหน็บชา และอาการทางผิวหนัง เช่น อาการคันและบวม ร่วมกับปัญหาทางด้านความงาม เห็นรอยสีแดง ม่วงหรือเขียวยาวตามเส้นเลือด แต่บริเวณรอบ ๆ ซีดลง มักพบปัญหาบริเวณข้อพับ น่อง ข้อเท้า และต้นขา ส่งผลให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจ มีความกังวลจนกระทบต่ออารมณ์เป็นเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดงานหรือขาดเรียน ความรุนแรงของหลอดเลือดดำขาตแปรผันตามลักษณะของหลอดเลือดขาต (classification) ขนาดของหลอดเลือดดำขาตที่โป่งขึ้น (size) การกระจายตัว (localization) และอาการปวด (severity of pain) ผู้ป่วยอาจเริ่มจากอาการปวดตึงเจ็บเฉพาะที่หรือลามไปทั้งขาโดยที่มองไม่เห็นสีหรือลักษณะหลอดเลือดดำขาตหรือบางรายอาจพบเพียงความผิดปกติด้านความสวยงาม ส่วนใหญ่อาการมักแย่ลงช่วงเย็น ช่วงที่มีประจำเดือนหรือสัมผัสความร้อน อาการดีขึ้นเมื่อพักและยกขาสูงขึ้น<sup>(5, 14)</sup>

**การวินิจฉัย**

การตรวจร่างกายแนะนำให้ทำในห้องที่มีแสงสว่างเพียงพอโดยให้ผู้ป่วยอยู่ในท่ายืน สังเกตลักษณะของหลอดเลือดดำขาต (classification) สี (color) ขนาดของหลอดเลือดดำขาตที่โป่งขึ้น (size) และการกระจายตัว (localization) อาจคลำตามรอยหลอดเลือดดำขาตเพื่อดูว่าหลอดเลือดมีลักษณะเป็นคลื่น (pulsatility) หรือระรัว (thrill) รวมถึงการฟังเสียงฟู่ (bruit) จากหลอดเลือด ร่วมกับการสอบถามอาการอื่น ๆ เช่น ระดับความปวด ความถี่ของการเป็นตะคริว เป็นต้น รวมถึงปัจจัยเสี่ยง โรคร่วมและประวัติการเข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดโดยเฉพาะการผ่าตัดเพื่อรักษาความผิดปกติของหลอดเลือดดำ นอกจากประวัติและอาการแล้วการตรวจ Brodie Trendelenburg test, Perthes' test หรือ ankle-brachial

pressure index ช่วยแยกระหว่างการเกิดหลอดเลือดดำขาจากการเกิด DVT ได้ ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องตรวจด้วยเครื่องมือเฉพาะเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยหรือเตรียมพร้อมสำหรับการรักษา<sup>(3)</sup>

การใช้ duplex ultrasonography สามารถยืนยันการวินิจฉัยและบ่งถึงตำแหน่งที่มีการรั่วของลิ้น ตำแหน่งที่เกิดการไหลย้อนกลับ (reflux) หรืออุดตัน (obstruction) ของหลอดเลือดดำได้ทั้ง 3 ระบบ ถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยแยกผู้ป่วยที่เกิด DVT, perforator problem (secondary varicose vein) หรือกรณีที่เป็น early primary varicose vein โดย the society for vascular surgery and the American venous forum แนะนำให้ใช้ duplex ultrasonography เป็นวิธีแรกในการถ่ายภาพทางรังสี อย่างไรก็ตามแนวทางในการรักษาแนะนำให้เลือกใช้ hand-held doppler ultrasonography<sup>(3, 14-16)</sup> การเลือกใช้ contrast venography หรือ varicography ถือเป็นวิธีการตรวจภาพถ่ายรังสีที่ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับวินิจฉัยหลอดเลือดดำขาในอดีต เนื่องจากเป็นหัตถการที่มีการรุนแรง ผู้ป่วยต้องรับการฉีดสีซึ่งอาจจะมีการแพ้และมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด DVT จึงได้รับความนิยมลดลงแต่พบประโยชน์ในกรณีผู้ป่วยที่วินิจฉัยยาก หลอดเลือดดำขาอุดตันเป็นซ้ำหรือมีอาการผิดปกติอื่น ๆ ของหลอดเลือดดำร่วมด้วย นอกจากนี้การทำ computed tomography (CT) และ Magnetic Resonance (MR) ไม่แนะนำให้ทำเพื่อประเมินหลอดเลือดดำขาที่ขาแต่พิจารณาทำในผู้ป่วยที่สงสัยมีหลอดเลือดดำขาที่อวัยวะภายใน<sup>(14)</sup>

### แนวทางการรักษาลดเลือดดำขา

หลอดเลือดดำขาที่ขา มักเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน การพิจารณาเลือกวิธีการรักษานั้นอาจขึ้นกับอาการ ความรุนแรงของโรค อาการปวด ตำแหน่งที่เกิดและสาเหตุการเกิดโรค การรักษาผู้ป่วยแนะนำให้ผู้ป่วยเริ่มการรักษาตั้งแต่มีอาการไม่รุนแรงและอาจใช้หลายวิธีร่วมกัน แม้ว่าแนวทางการรักษาส่วนใหญ่แนะนำการรักษาด้วยผ่าตัด บทความนี้กล่าวถึงการรักษาด้วยยาเป็นสำคัญ

### I. การรักษาโดยไม่ใช้ยา

**1. การปรับพฤติกรรม (life style modification)**<sup>(11)</sup> เพื่อช่วยลดปัจจัยที่มีผลต่อโรคและความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับคำแนะนำเพื่อปรับพฤติกรรม เนื่องจากผู้ป่วยหลอดเลือดดำขาที่ขานั้นมีความดันเลือดดำที่ขาสูงผิดปกติ (ambulatory venous hypertension) จึงแนะนำให้ผู้ป่วยลดน้ำหนัก ยกขาหรือเท้าสูงขึ้น โดยควรยกสูงอย่างน้อยเท่าระดับของหัวใจนาน 30 นาที วันละ 4 ครั้ง หรือหลีกเลี่ยงการยืน นั่งหรืออยู่ท่าทางเดียวเป็นเวลานาน เพื่อช่วยอาการปวดและความรุนแรงของโรค นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีประวัติสูบบุหรี่ แนะนำให้เลิกบุหรี่

**2. การพันรัด (compression therapy)**<sup>(11, 16, 17)</sup> การพันขาช่วยลดความดันหลอดเลือดดำที่ขา ลดการไหลย้อนกลับของเลือด (venous reflux) และเพิ่มความสมดุลของหลอดเลือดดำ (venous hemodynamics) ได้ ถือเป็นการรักษาชนิดแรกที่มีผู้ป่วยหลอดเลือดดำขาทุกรายควรได้รับแม้ว่าประสิทธิผลของการพันรัดยังไม่ชัดเจน ในการศึกษาประเภท randomized controlled นอกจากนี้การพันขามีประโยชน์เรื่องการหายของแผลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาหลอดเลือดดำขาด้วยวิธีผ่าตัด การพันขาอาจทำได้ทั้งการใช้ผ้ายืดพัน (elastic bandage) วัสดุพันแผลอื่น ๆ รวมถึงถุงน่องประคองหลอดเลือดดำ (graduated compression stocking) การพันขาควรพันครอบคลุมบริเวณที่เกิดหลอดเลือดดำขาอุดตันทั้งหมดโดยใช้แรงกดการพันขาเพิ่มขึ้นตามขนาดของหลอดเลือดดำที่เกิดความผิดปกติ ทั้งนี้ก่อนที่จะพันขาผู้ป่วย ต้องประเมินการไหลเวียนของหลอดเลือดแดงก่อนเสมอ โดยเฉพาะการคลำชีพจรส่วนปลายที่ขา โดยผู้ป่วยที่มีอาการขาชาตเลือดรุนแรง ที่คลำชีพจรหลอดเลือดแดงที่ขาได้เบาบาง และมีค่า ankle brachial index (ABI) น้อยกว่า 0.5 ถือเป็นข้อห้ามในการพันขา ระวังในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยอ้วน ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ผิวหนัง (cellulitis) แผลที่ขา

(ulceration) หรือผู้ป่วย peripheral artery disease อย่างไรก็ตามแนวปฏิบัติของ the society for vascular surgery and the American venous forum ไม่แนะนำให้การรักษาเป็นการรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่ควรได้รับการผ่าตัด

**II. การรักษาโดยใช้ยา** แม้ว่ายาอาจไม่ใช่หลักสำคัญในการรักษาโรคนี้ แต่การพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยหรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่นถือเป็นทางเลือกในการรักษาที่สะดวก มีความซับซ้อนหรือเกิดอาการแทรกซ้อนน้อยกว่าการรักษาวิธีอื่น ประหยัดค่าใช้จ่ายและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย บทความนี้จะทบทวนความรู้เรื่องยา Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)

**Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)** มีชื่อทางการค้า คือ Daflon<sup>®</sup> 500 mg ประกอบด้วย micronized diosmin ร้อยละ 90 และ micronized hesperidin ร้อยละ 10 ซึ่งสารสำคัญทั้ง 2 ชนิด เป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoid) ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ขั้นทุติยภูมิ (secondary metabolite) จากธรรมชาติในกลุ่มโพลีฟีนอล (polyphenolic compounds) ที่พบในอาหาร ผัก ผลไม้และเครื่องดื่มบางชนิด เช่น ไวน์ ชา เป็นต้น ปัจจุบันพบสารกลุ่มฟลาโวนอยด์มากกว่า 4,000 ชนิด คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของสารสกัดฟลาโวนอยด์ ส่วนใหญ่ให้ประโยชน์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ<sup>(1)</sup> ยา MPFF จัดอยู่ในกลุ่ม phlebotropic มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ ได้แก่ หลอดเลือดดำขาต peripheral vascular disease และใช้รักษาโรคเริดิตตีดวงทวาร<sup>(2)</sup> ยาในกลุ่ม phlebotropic มีผลเพิ่มการบีบตัวของหลอดเลือดและลดความสามารถในการผ่านหรือการเกิดการรั่วซึมของสารหรือเซลล์บริเวณหลอดเลือดฝอยจึงมีบทบาทลดกระบวนการอักเสบ สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ ได้แก่ หลอดเลือดดำขาต peripheral vascular disease venous insufficiency และรักษาโรคเริดิตตีดวงทวาร<sup>(2)</sup>

MPFF มีคุณสมบัติเพิ่ม venous tone เพิ่มการระบายของระบบน้ำเหลือง (lymphatic drainage) ลด venous reflux และลดการเกิด capillary hyperpermeability จากการศึกษานี้ *in vitro* และการศึกษาในสัตว์พบว่า MPFF มีผลเพิ่มโทนของหลอดเลือดดำ (venous tone) ปกป้องหรือป้องกันความผิดปกติของการไหลเวียนของหลอดเลือดฝอย (microcirculation) จากกระบวนการอักเสบและกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) นอกจากนี้ MPFF มีผลไปยังยังกระบวนการกระตุ้น (activation) การเคลื่อนย้าย (migration) และการดึงดูดระหว่างเซลล์ (adhesion) ของเซลล์ leukocytes ที่หลอดเลือดดำขนาดเล็ก โดยการยับยั้งการแสดงออกของ adhesion molecule ที่ บริเวณเนื้อเยื่อบุโพรง (endothelial cell) ทำให้สารก่ออักเสบลดปริมาณลงร่วมกับความสามารถของ capillary hyperpermeability ลดลง จึงบรรเทาอาการคัน ตะคริว บวม แดง ของหลอดเลือดดำ คุณสมบัติของยาที่กล่าวข้างต้นสนับสนุนประโยชน์ของยา MPFF ต่อภาวะหลอดเลือดขาต หลอดเลือดอักเสบ รวมถึงภาวะ chronic venous insufficiency (CVI) เกสัชจลนศาสตร์ของยา MPFF ขึ้นกับ diosmin โดย diosmin ถูก normal flora บริเวณลำไส้เล็กเปลี่ยนเป็นสารประกอบ aglycone เรียกว่า diosmetin ซึ่งเป็นรูปที่สามารถดูดซึมได้ ข้อมูลการดูดซึม diosmin พบว่า micronized diosmin ดูดซึมได้ดีกว่า diosmin ประมาณร้อยละ 25 (57.9 vs 32.7%) เมื่อเข้าสู่ร่างกาย diosmetin ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น phenolic acids เช่น 3-hydroxy-phenylpropionic acid หรืออนุพันธ์ของ glycine conjugate ซึ่งสารเมตาบอไลต์บางชนิดมีประสิทธิผลในการรักษาและสามารถจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ส่วนที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงจะจัดออกทางอุจจาระ ทั้งนี้ MPFF ไม่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น<sup>(2)</sup>

ข้อมูลการใช้ MPFF ในการศึกษาอาสาสมัครหญิงสุขภาพดีอายุ 18-35 ปี จำนวน 25 ราย ที่มีหลอดเลือดดำขาตที่ขา 1 ข้าง และขาอีกข้างพบความผิดปกติของโมดูลัสยืดหยุ่น (elastic modulus) ของหลอดเลือดโดยไม่มี vacuities ผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีสุ่ม ดังนี้ 1) กลุ่มรักษา อาสาสมัครรับประทาน MPFF ขนาด 500

มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (1,000 มิลลิกรัมต่อวัน) นาน 4 สัปดาห์ และ 2) กลุ่มควบคุมไม่ได้รับการรักษา เมื่อพิจารณา ค่าสัมประสิทธิ์โมดูลัสยืดหยุ่น (K) ของหลอดเลือดในอาสาสมัครที่ได้รับยา MPFF (Daflon® 500 mg BID) ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเริ่มการศึกษาค่า K (รายงานเป็น mean  $\pm$ sd) เท่ากับ  $10.2 \times 10^3 \pm 3.9 \times 10^3$  N/m<sup>2</sup> และ  $14.2 \times 10^3 \pm 5.1 \times 10^3$  N/m<sup>2</sup> เมื่อติดตามไปครบ 4 สัปดาห์ ( $P < 0.02$ ) ขณะที่กลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของค่า K (เริ่มต้น  $10.8 \times 10^3 \pm 4.1 \times 10^3$  N/m<sup>2</sup> และเมื่อติดตามไปครบ 4 สัปดาห์ ค่า K เท่ากับ  $10.2 \times 10^3 \pm 3.1 \times 10^3$  N/m<sup>2</sup>,  $P > 0.1$ ) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ MPFF 1,000 มิลลิกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก สามารถเพิ่มความยืดหยุ่นของหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำขอ ลดโอกาสเกิดหลอดเลือดขอ<sup>(18)</sup> นอกจากนี้ Saveljev VS และคณะ ตีพิมพ์ใน Phlebology ปี ค.ศ. 2008 ศึกษาการใช้ยา MPFF ในผู้ป่วยหลอดเลือดขอ (C2) จำนวน 200 คน ที่เข้ารับการทำ GSV stripping และได้รับยา MPFF เป็นเวลา 14 วันก่อนผ่าตัดและเป็นเวลา 30 วันหลังผ่าตัด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน ที่เข้ารับการทำ GSV stripping แต่ไม่ได้รับยา MPFF พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ MPFF เสริมเข้ากับ stripping surgery พบอาการปวดขาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ขณะเดียวกันกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ MPFF เสริมเข้ากับ stripping surgery มีความจำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาอาการปวดหลังจากผ่าตัดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(19)</sup> ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี endovenous ablation พบว่าการให้ยา MPFF เสริมกับการทำ endovenous ablation สามารถลดความรุนแรงของอาการและช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งมีการศึกษาการใช้ MPFF ร่วมกับ sclerotherapy พบว่าสามารถลดอาการต่าง ๆ และลดปริมาณ markers of inflammation และ endothelial dysfunction ของผู้ป่วยหลอดเลือดดำขอรวมถึงผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของหลอดเลือดดำเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย sclerotherapy เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(20, 21)</sup> ด้วยเหตุผลที่ว่าแต่ละ fraction ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของ MPFF มีผลต่อ micro-circulation แบบ synergistic effect แบบเฉพาะเจาะจงกับหลอดเลือดดำ<sup>(22)</sup>

เมื่อเปรียบเทียบ micronized diosmin กับ diosmin ในผู้ป่วย CVI เมื่อได้รับยาขนาด 500 มิลลิกรัม ต่อเนื่อง 2 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ micronized มีประสิทธิผลดีกว่าทั้ง subjective data หรืออาการและขนาดของข้อเท้าและน่อง (ankle and calf circumference) รวมถึงข้อมูล plethysographic อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ )<sup>(2)</sup> การเกิดพิษของ MPFF มีการศึกษาในสัตว์พบว่าค่า LD50 ของ MPFF มากกว่า 3,000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งมากกว่าขนาดที่แนะนำใช้ในการรักษาถึง 180 เท่า และเมื่อศึกษาพิษสะสมเมื่อใช้ยา MPFF 35 เท่าของขนาดที่แนะนำให้ใช้รักษาต่อเนื่องเป็นเวลา 13 และ 26 สัปดาห์ ไม่พบอาการผิดปกติ<sup>(23)</sup> การศึกษาการใช้ยา MPFF ระยะยาว ใน RELIEF study ศึกษาผู้ป่วย chronic venous insufficiency ได้รับยา MPFF 500 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าอาการเส้นเลือดผิดปกติลดลงสอดคล้องกับระดับความรุนแรงที่ลดลงเมื่อประเมินตาม CEAP ทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการไหลย้อนของเลือด (venous reflux) reflux ( $P < 0.001$ ) รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ดีขึ้น<sup>(24, 25)</sup>

MPFF เป็นยาเม็ดรับประทานขนาด 500 มิลลิกรัม สำหรับภาวะหลอดเลือดดำผิดปกติแนะนำรับประทาน 2 เม็ดต่อวัน อาจแนะนำรับประทาน 2 เม็ดวันละ 1 ครั้งหรือรับประทาน 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น ระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาขึ้นกับความรุนแรงหรือการรักษาที่ใช้ร่วมกัน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น คัน ผื่นชนิด eczema คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง และท้องเสีย ผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะหรือเวียนศีรษะ เป็นต้น<sup>(2, 26)</sup> ข้อมูลการใช้ยา MPFF มีเพียงการศึกษาขนาดเล็กในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นริดสีดวงทวารซึ่งใช้ยา MPFF เป็นเวลาสั้นพบว่ายา MPFF สามารถรักษาริดสีดวงทวารได้อย่างมีประสิทธิภาพดีโดยไม่พบความผิดปกติต่อทารก<sup>(27)</sup> อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลการใช้ยา MPFF ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปัญหาหลอดเลือดขอ<sup>(2, 26)</sup>

III. การทำหัตถการหรือการผ่าตัดรักษาสาเหตุของหลอดเลือดดำขาต แบ่งตามตำแหน่งของหลอดเลือดดำที่มีปัญหา โดยอาจพิจารณาใช้วิธีการผ่าตัดประเภทต่าง ๆ เช่น การผูกและตัดแขนงหลอดเลือดดำรวมถึงการเย็บซ่อมแซมหลอดเลือด, การผ่าตัดรักษาโดยใช้เลเซอร์ (endovenous laser ablation, EVLA) สำหรับ GSV หรือ การผ่าตัดโดยใช้คลื่นวิทยุความถี่สูง (radiofrequency ablation, RFA) เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายพิจารณาการฉีดสารระคายเคืองเข้าหลอดเลือด (sclerotherapy) หลังทำการผ่าตัด<sup>(3, 9)</sup>

### บทสรุป

หลอดเลือดดำขาต (varicose vein) เป็นส่วนหนึ่งของภาวะหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรัง (chronic venous insufficiency, CVI) ที่พบบ่อย มักพบบริเวณข้อพับ น่อง ข้อเท้า และต้นขา อาการสำคัญคือ บวม คัน หรือสีของหลอดเลือดผิดปกติ เช่น รอยสีแดง ม่วงหรือเขียวยาวตามเส้นเลือด ที่ก่อให้เกิดปัญหาเรื่องความงามร่วมกับอาการปวด ตึง รู้สึกหนักขา อ่อนแรง ตะคริว เหน็บชา<sup>(5, 14)</sup> การวินิจฉัยและแบ่งระดับความรุนแรงของโรคทำได้โดยการสอบถามอาการของผู้ป่วย ประวัติอุบัติเหตุ/การรักษา ร่วมกับการตรวจร่างกาย โดยการตรวจ duplex ultrasonography ถือเป็นวินิจฉัยมาตรฐาน การรักษาหลอดเลือดดำขาตเริ่มจากการแนะนำให้ผู้ป่วยลดปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการใช้ยาหรือการผ่าตัด<sup>(9)</sup> ยา Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) เป็นยาที่สามารถป้องกัน บรรเทาอาการและรักษาหลอดเลือดดำขาต รวมถึงเป็นการรักษาแรกที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย chronic venous insufficiency ทุกระดับความรุนแรง เนื่องจาก MPFF มีคุณสมบัติ เพิ่ม venous tone เพิ่มการระบายของระบบน้ำเหลือง ลด venous reflux ลดการเกิด capillary hyperpermeability และลดจำนวนเซลล์หรือสารระคายเคืองที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบ ทำให้ยา MPFF มีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีทั้งการใช้เป็นยาเดี่ยวและการใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ เช่น sclerotherapy การผ่าตัด และการพันรัด ยา MPFF จัดเป็นทางเลือกการรักษาที่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการผ่าตัด<sup>(2)</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002;13:572-84.
2. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003;63:71-100.
3. London NJM, Nash R. Varicose veins. *BMJ : British Medical Journal* 2000;320:1391-4.
4. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:149-53.
5. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *Jama* 2012;308:2612-21.
6. Meissner MH. Lower Extremity Venous Anatomy. *Seminars in Interventional Radiology* 2005;22:147-56.
7. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 2005;41:719-24.
8. van Bemmelen PS, Beach K, Bedford G, Strandness DE, Jr. The mechanism of venous valve closure: Its relationship to the velocity of reverse flow. *Archives of Surgery* 1990;125:617-9.

9. Marsden G, Perry M, Kelley K, Davies AH. Diagnosis and management of varicose veins in the legs: summary of NICE guidance. *BMJ : British Medical Journal* 2013;347.
  10. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current Advances in the Pathogenesis of Varicose Veins. *Journal of Surgical Research* 2007;141:311-6.
  11. Piazza G. Varicose Veins. *Circulation* 2014;130:582.
  12. Kroeger K, Ose C, Rudofsky G, Roesener J, Hirche H. Risk factors for varicose veins. *Int Angiol* 2004;23:29-34.
  13. Poursafa P, Moosazadeh M, Abedini E, Hajizadeh Y, Mansourian M, Pourzamani H, et al. A Systematic Review on the Effects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Cardiometabolic Impairment. *International Journal of Preventive Medicine* 2017;8:19.
  14. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery* 2011;53:2S-48S.
  15. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
- Copyright (c) National Clinical Guideline Centre (July 2013). 2013.
16. Gloviczki P, Gloviczki ML. Guidelines for the management of varicose veins. *Phlebology* 2012;27 Suppl 1:2-9.
  17. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *Bmj* 2007;335:83.
  18. Ramelet AA. Daflon 500 mg: symptoms and edema clinical update. *Angiology* 2005;56 Suppl 1:S25-32.
  19. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology* 2008;15:45-51.
  20. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol* 2018;37:71-8.
  21. Veverková L, Jedlička V, Wechsler J, Kalač J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology* 2006;13:195-201.
  22. de Souza M, Cyrino FZ, Mayall MR, Virgini-Magalhaes CE, Sicuro FL, de Carvalho JJ, et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon(R) 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology* 2016;31:50-6.
  23. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994;45:579-84.
  24. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2000;51:31-7.



25. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 2002;53:245-56.
26. Scallan C, Bell-Syer SEM, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
27. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1997;57:145-51.