

**Common Consultation in GI and Liver Diseases**  
**ISBN 974-91701-4-8**

**บรรณาธิการ**

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี  
นายแพทย์สมชาย ลีลากุลดวงศ์  
นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย  
นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ  
นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร

**พิมพ์ครั้งที่ 1**

จำนวน 1,000 เล่ม

ธันวาคม 2546

**สงวนลิขสิทธิ์**

ราคา 200 บาท

**พิมพ์ที่**

ศุภนิชการพิมพ์

767/3 ถนนอรุณอมรินทร์ บางกอกใหญ่ กรุงเทพมหานคร

โทร 02-4669253

# Common Consultation in GI and Liver Diseases

## บรรณาธิการ

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี

นายแพทย์สมชาย ลีลากุลวงศ์

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร

## กิตติกรรมประกาศ

คณะบรรณาธิการขอขอบคุณ คุณพรทิพย์ จิณแพทย์ ที่ทุ่มเทจัดทำหนังสือจึงทำให้หนังสือ  
“Common Consultation in GI and Liver Diseases” จนสำเร็จเป็นรูปเล่มออกสู่สายตาท่านได้ตาม  
กำหนดเวลา

## ผู้นิพนธ์

แพทย์หญิงโอมศรี โฆษิตชัยวัฒน์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

แพทย์หญิงชุตติมา ประมูลสินทรัพย์

ศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายแพทย์ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย

อาจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (อาจารย์พิเศษ) คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

แพทย์หญิงอภัสณี ไสภณสฤกษ์สุข

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์อัษฎา เมธเศรษฐ

อาจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ

พันเอก หน่วยทางเดินอาหารและโรคตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นายแพทย์อุดม คชินทร

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## คำนำ

ความรู้ทางด้านโรกระบบทางเดินอาหารมีความก้าวหน้าอยู่ตลอดเวลา ทำให้ต้องติดตามอยู่เสมอ สำหรับในปีพ.ศ. 2546 นี้ สมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย โดยท่านนายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร ได้มีดำริให้มีการอบรม Postgraduate Course ขึ้นในการประชุมประจำปีของสมาคม เพื่อเป็นการ update ความรู้สำหรับทั้งแพทย์ระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในการจัดการประชุมครั้งนี้ได้จัดในหัวข้อเรื่อง “Common Consultation in GI and Liver Diseases” โดยได้รวบรวมปัญหาที่มักได้รับการปรึกษาบ่อยๆ ในโรกระบบทางเดินอาหารและโรคตับ เพื่อเป็นการประมวลความรู้ต่างๆ ที่ทันยุคทันสมัยอันช่วยสร้างเสริมความรู้และความเข้าใจและนำไปใช้ประโยชน์ได้อย่างกว้างขวาง และใช้เป็นเอกสารอ้างอิง จึงได้จัดทำเป็นหนังสือขึ้นเล่มนี้ขึ้น โดยรวบรวมบทความที่น่าสนใจไว้ทั้งสิ้น 15 บท คณะบรรณาธิการต้องขอขอบคุณคณาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิซึ่งให้เกียรติเขียนบทความลงในหนังสือเล่มนี้เพื่อเป็นวิทยาทาน

คณะบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือ “Common Consultation in GI and Liver Diseases” นี้จะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารและโรคตับได้ตามสมควร หากมีข้อบกพร่องประการใด ทางคณะบรรณาธิการต้องขอรับไว้เพื่อปรับปรุงแก้ไขต่อไป

### คณะบรรณาธิการ

นายแพทย์ทวิศักดิ์ แทนวันดี

นายแพทย์สมชาย ลีลากุลลงค์

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร

## คำปรารภ

แรกเริ่มสำหรับการประชุมสามัญประจำปี 2546 นี้ คณะผู้จัดประชุมวิชาการโดยนายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี ได้บอกกับผมว่าจะมีการจัดประชุม Postgraduate Course เสริมขึ้นมาจาก Scientific Program ซึ่งผมคิดว่าเป็นการดี เราไม่เคยมีการจัดแบบนี้มาก่อน ซึ่งตรงกับวัตถุประสงค์ของสมาคมและของผม มากไปกว่านั้นผู้จัดยังต้องการให้มีหนังสือประกอบการจัดประชุมอีกด้วย ผมทราบดีว่าอันนี้เป็นภาระหนักที่ต้องทำให้ได้ภายในระยะเวลาอันจำกัด แต่ด้วยความตั้งใจจริงของกองบรรณาธิการก็สามารถผลักดันหนังสือเล่มนี้ออกมาทันการประชุมจนสำเร็จลุล่วงอย่างที่ท่านเห็นอยู่ในมือขณะนี้ เนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ส่วนใหญ่จะครอบคลุมปัญหาเรื่อง Common Consultation in GI and Liver diseases ผมได้มีโอกาสอ่านหนังสือเล่มนี้แล้วมีความรู้สึกว่าเป็นหนังสือภาษาไทยด้านทางเดินอาหารที่มีเนื้อหาสาระที่ทันสมัยและกระชับ เชื่อเหลือเกินว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อท่านสมาชิกและแพทย์ทั่วไปพอสมควร

ผมเชื่อเหลือเกินว่านี่จะเป็นจุดเริ่มต้นที่ดีของการประชุมวิชาการของสมาคมฯ ซึ่งคงจะทำให้มีการพัฒนาในเรื่องของการประชุมวิชาการของเราดียิ่งๆขึ้นไป

รองศาสตราจารย์นายแพทย์บัญชา โอวาทฟ้าพร  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

# สารบัญ

	หน้า
● Nosocomial Diarrhea ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	1
● Pre and Post operative evaluation of patients with liver diseases อนุชิต จุฑะพุทธิ	7
● Herbal Hepatotoxicity ธีระ พิรัชวิสุทธิ	15
● Hepatic Encephalopathy อาภัสณี ไสภณสฤกษ์สุข	29
● Practical guideline ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ชุติมา ประมูลสินทรัพย์	40
● Practical Use of Liver Function Tests ทวีศักดิ์ แทนวันดี	57
● แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ บี ทวีศักดิ์ แทนวันดี	72
● Corrosive ingestion: surgical aspect อัษฎา เมธเศรษฐ	81
● Acute Pancreatitis สุพจน์ พงศ์ประสพชัย	89
● Paracetamol Poisoning สัมพันธ์ โฉมฉาย	104
● Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs กับทางเดินอาหาร โคมศรี มิตรชัยวัฒน์	109
● Upper Gastrointestinal Bleeding อุดม ศชินทร	119
● HIV-Associated Hepatobiliary disease พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	128
● Asymptomatic Gallstone สมบัติ ตริประเสริฐสุข วโรชา มหาชัย	166
● Ileus and feeding problem in critically ill patient สมชาย ลีลากุลสงวงศ์	172





## Nosocomial Diarrhea

นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

ท้องเดินที่เกิดในโรงพยาบาลเป็นภาวะแทรกซ้อนของการนอนโรงพยาบาลที่สำคัญอย่างหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเกิดขึ้นในผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต เราเรียกภาวะนี้ว่า nosocomial diarrhea หรือ hospital-acquired diarrhea ภาวะนี้เป็นเรื่องยุ่งยากทั้งกับผู้ป่วยและแพทย์ ทำให้เกิดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นอีกมาก ตลอดจนมี morbidity, mortality ตามมาอีกไม่น้อย อีกทั้งยังมีปัญหาขาดความตระหนักรู้ในหมู่แพทย์-พยาบาล ซึ่งนำไปสู่การส่งตรวจสืบค้นที่ไม่เหมาะสมอีกด้วย<sup>16</sup>

นิยามของ nosocomial diarrhea คือ diarrhea ที่เกิดขึ้นหลังนอนโรงพยาบาลมากกว่า 72 ชั่วโมง สาเหตุการเกิดมีทั้งที่เกิดจากการติดเชื้อ และไม่ใช่อุบัติการติดเชื้อ<sup>1</sup> ดังจะบรรยายโดยละเอียดต่อไป

การศึกษาในเรื่องของ nosocomial diarrhea อย่างลึกซึ้งจริงจังนั้นยังมีไม่ค่อนมาก แต่พบว่าหากผู้ป่วยเกิด nosocomial diarrhea แล้ว มีโอกาสที่จะต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นโดยเฉลี่ยประมาณ 1 สัปดาห์ และหากเป็นผู้สูงอายุอาจต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นถึง 1 เดือน อุบัติการณ์ของโรคและ mortality พบได้มากในผู้ป่วยสูงอายุ

พบว่าการศึกษาเรื่อง nosocomial diarrhea ส่วนใหญ่ที่มีจะเน้นหนักในผู้ป่วยวิกฤติ ผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วย ICU มีโอกาสเกิด diarrhea ได้ถึง 50% และสูงกว่านั้นถ้าหากมี acute respiratory failure<sup>2,3</sup> ที่จริงแล้วสาเหตุของ diarrhea อาจมีหลายๆ อย่างประกอบกัน และมักเป็นไปตามความรุนแรงของโรคเดิม ที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของทางเดินอาหารแยกลงตามไปส่วนในผู้ป่วยทั่วไปมีรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ 1.9-33.9 ต่อ 100 admissions<sup>16,20</sup>

เนื่องจากหัวข้อนี้เป็นหัวข้อสั้นๆ จึงจะขอพูดไปพร้อมๆ กัน ทั้งสาเหตุและการรักษา

### Non-Infectious causes

ที่จริงแล้วสองในสามหรือมากกว่าของ nosocomial diarrhea เกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่การติดเชื้อ ทั้งยังกล่าวได้ว่าเกิดจากการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เหมาะสมด้วยซ้ำไป สาเหตุนี้จึงเป็นประเด็นหลักที่จะขอกล่าวถึงประกอบด้วย

#### 1. Enteral tube feeling

หากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้เอง มักไม่ค่อยเกิดปัญหานี้ขึ้นนักแต่เมื่อไรถ้าต้องให้ tube feeding และจะมีโอกาสเกิด diarrhea ได้ถึง 12-25%<sup>4</sup> สาเหตุที่เกี่ยวข้อง ประกอบไปด้วย

### 1.1. ชนิดอาหารไม่เหมาะสม

ปัจจุบันอาหารที่ให้กับผู้ป่วยมีหลากหลาย อาจเป็น balanced diet ที่โภชนาการของโรงพยาบาลเตรียมขึ้นเอง ทั้งเป็นสูตรทั่วไป และสูตรที่ขอมาเฉพาะเป็นรายๆ ไป หรืออาหาร formula สำเร็จที่มีจำหน่าย อย่างไรก็ตามอาหารเหล่านี้มีส่วนที่คล้ายคลึงกันคือ ประกอบด้วยสารอาหารในรูปเชิงซ้อน ยกเว้นไขมันที่มักเป็น MCT เพื่อให้ดูดซึมได้ทันที แต่ถ้าต้องการให้ราคาถูกก็อาจเป็นน้ำมันพืชที่มีกรดไขมันอิ่มตัวน้อย เช่น น้ำมันถั่วเหลือง

อาหารดังกล่าวนี้ใช้ได้ดี ราคาถูก เตรียมง่าย และสะดวกเพียงพอแต่ปัญหาอยู่ที่ หากผู้ป่วย fasting มานาน ราว 4-7 วันขึ้นไป มีโอกาสที่จะมี mucosal atrophy ได้ ซึ่งทำให้การย่อยและดูดซึมสารอาหารเชิงซ้อนเสียไป

ทางแก้ก็คือหลีกเลี่ยงการให้อาหารดังกล่าวในผู้ป่วยที่ fasting มานาน และมี catabolism มาก พยายามเริ่มให้อาหารทาง enteral ให้เร็วที่สุด ลดช่วงเวลา fasting และถ้าจะเริ่มให้อาหารในผู้ป่วยที่ fasting มานานควาดว่ามี intestinal mucosal atrophy ก็ควรให้อาหารที่เป็น elemental diet ก่อน ซึ่งขณะนี้มีจำหน่ายในท้องตลาดเพียงอย่างเดียวคือ Peptamen® ของ Nestle

หลังจากที่ให้อาหาร elemental diet จนแน่ใจว่าผู้ป่วยรับอาหารได้ไม่เกิด diarrhea แล้ว ก็สามารถเปลี่ยนมาเป็น formula และ balanced diet ได้ ช่วงเวลาที่ให้ elemental diet อาจประเมินยากแต่ควรมากกว่า 3-7 วันขึ้นไป

Balanced diet ที่ผลิตด้วยโภชนาการที่มีความรู้จะไม่มึนผลสมอยู่เพราะทราบกันอยู่แล้วว่า ในผู้ป่วย lactose intolerance นมทำให้ diarrhea ได้ เราพบว่าปัญหาคือผู้ป่วยเอง หรือญาติ หรือผู้หวังดีมาเยี่ยมใช้มุกเอานมมาฝาก และคะยั้นคะยอให้ผู้ป่วยรับประทาน ดังนั้นผู้ป่วยที่เดิมสบายดี กินอาหารได้พอสมควร แล้วเกิดมี diarrhea ขึ้น ต้องถามเสมอว่าได้กินนมหรือไม่

### 1.2. วิธีการให้อาหารไม่เหมาะสม

หมายถึงการให้อัตราที่เร็วเกินไป เพราะในผู้ป่วยที่ให้อาหารในอัตรามากกว่า 50 ml/hr มีโอกาสเกิด diarrhea ได้ง่าย<sup>6</sup> ฉะนั้นทั่วไปที่เราให้เป็น bolus ก็ยิ่งจะเกิด diarrhea ได้มากขึ้น วิธีการแก้ไขคือให้แบบ continuous drip แทน โดยเฉพาะในระยะแรกๆ ที่เริ่มให้ feeding และใน รายที่ fasting มานาน ดังกล่าวข้างต้น

อนึ่ง การเลือก ทางให้อาหารในผู้ป่วยก็ต้องพิจารณาให้เหมาะสมด้วย ไม่ว่าจะ เป็นทาง nasogastric tube, gastrostomy tube, หรือ jejunal tube ซึ่งถ้าให้ prepyloric แล้ว ก็อาจให้ค่อนข้างเร็วหรือเป็น bolus ได้

### 1.3. ความเข้มข้นของอาหาร

มีรายงานที่แย้งกันถึง osmolarity ของอาหารกับการเกิด diarrhea พบว่ามีทั้งเกี่ยวข้อง<sup>6</sup> และไม่เกี่ยวข้อง<sup>7</sup> กลุ่มที่เชื่อว่าไม่เกี่ยวข้องนั้นเห็นว่าคนเรากินอาหารก็เป็น hyperosmolarity อยู่แล้ว และผู้ป่วยที่รับ balanced diet ก็ได้อาหาร hyperosmolarity เช่นกัน ก็ไม่มีปัญหาแต่อย่างไรถ้าเกิด diarrhea ก็น่าจะมาจากสาเหตุอื่นมากกว่าซึ่งก็พยายามอธิบายได้ว่าผู้ป่วยมี Intestinal flora เปลี่ยนแปลงหรือลดลงจากการได้รับยา

ปฏิชีวนะขณะอยู่โรงพยาบาล แล้วส่งผลให้การย่อยและ fermentation ของ carbohydrate เสียไป เกิด malabsorption และ osmotic diarrhea ตามมาในที่สุด<sup>8</sup>

เป็นที่น่าแปลกใจว่าไม่มี data เลย ว่าการเจือจางอาหารจะช่วยลด diarrhea ได้ การปฏิบัติทั่วไปที่ให้เจือจางอาหารนั้น น่าจะมาจากยุคแรกๆ ที่ใช้ balance diet ซึ่งแน่นอนว่าเป็น hyperosmolar แต่ในปัจจุบันนี้ formula ที่ใช้ทุกสูตรจะเป็น iso-osmolar ทั้งสิ้น ฉะนั้นจึงไม่จำเป็นต้องผสมให้เจือจางแต่อย่างไร นอกจากนั้น การเจือจางอาหารยังอาจทำให้การดูดซึมสารอาหารลดน้อยลงด้วย

#### 1.4. บทบาทของ bile acids

มีผู้ตั้งข้อสงสัยว่า bile acids ที่มากเกินไปอาจทำให้เกิด diarrhea ได้<sup>9</sup> เหตุที่เป็นเช่นนี้ ก็เป็นผลเนื่องมาจาก gut mucosal atrophy เช่นกัน คือ ถ้า atrophy เป็นไปจนถึง terminal ileum แล้ว ย่อมกระทบถึง bile acids homeostasis ทั้งนี้สามารถพิสูจน์ได้โดยการวัด stool bile acid concentration ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่งดอาหารมานานกว่า 5 วัน มีถึง 85% ที่มี stool bile acid concentration สูงกว่าคนธรรมดา 5-10 เท่า<sup>9</sup> และเมื่อให้ bile-acid binding agent ก็ทำให้ diarrhea ดีขึ้น

## 2. Medication

### 2.1. Antibiotics

ปัจจุบันผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมีโอกาสได้รับยาปฏิชีวนะสูงมาก และยาปฏิชีวนะก็เป็นสาเหตุสำคัญของ diarrhea ได้ 20-50%<sup>10</sup> อีกด้านหนึ่ง ผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะมี 5-38% ที่จะเกิด antibiotic-associated diarrhea<sup>11</sup> อุบัติการณ์ของภาวะนี้เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยเชื่อว่าสัมพันธ์กับการใช้ cephalosporin ที่มากขึ้น<sup>12</sup> ประมาณ 15-25% ของภาวะนี้สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Clostridium difficile* แต่ที่เหลือไม่ได้เกี่ยวข้องกัน

กลไกการเกิดเป็นผลของยาปฏิชีวนะ กับ intestinal motility โดยตรงและนอกจากนั้นคือ intestinal carbohydrate fermentation ที่ลดลง ดังกล่าวมาแล้ว<sup>13</sup> ภาวะนี้ไม่ต้องรักษาเพียงแต่หยุดยาอาการก็ดีขึ้น หากจำเป็นต้องให้ยาต่อก็สามารถให้ต่อไปได้และไปปรับเปลี่ยนอาหารให้เหมาะสมแทนกล่าวคือลด carbohydrate ลง หรือเปลี่ยนใช้ elemental diet

### 2.2. ยาอื่นๆ

ยาที่มีผลให้เกิด diarrhea ได้โดยที่ไม่ทันนึกถึงก็มีพอสมควรเช่น antacid ที่มี magnesium เป็นส่วนผสม ทำให้เกิด diarrhea ได้ในผู้ป่วยบางราย หรือยาที่เรา รู้กันอยู่แล้วว่ามีผลข้างเคียงทำให้ diarrhea เช่น colchicine, lactulose หรือยาระบายอื่นๆ

H<sub>2</sub>-receptor antagonist และ proton pump inhibitors ก็สามารถทำให้เกิด diarrhea ได้เช่นกัน ยังไม่มีใครทราบกลไกว่าเป็นเช่นไร

### 3. Hypoalbuminemia

เราจะได้ยินสาเหตุนี้ไม่บ่อยแต่จะพบได้เสมอในผู้ป่วย critically ill<sup>14,15</sup> คาดว่าระดับ อัลบูมิน ที่ต่ำส่งผลให้ทางเดินอาหารบวม น้ำ แล้วเกิด impaired nutrient absorption โดยมีการรายงานว่ระดับของอัลบูมิน ที่มีความเสี่ยงจะเกิด diarrhea คือ 2.6 g/dl<sup>14</sup> แต่ถ้าหากระดับของอัลบูมินที่ลดลงนี้เกิดขึ้นเฉียบพลัน (เช่นผู้ป่วยไฟไหม้) อุบัติการณ์ของ diarrhea จะน้อยกว่าในรายที่ลดลงมาเรื่อยๆแล้วระยะหนึ่ง

### 4. Overflow diarrhea (incontinence)

เป็นเรื่องหน้าปากคอกที่ถูกละเลยมากเรื่องหนึ่ง ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานโดยเฉพาะผู้สูงอายุ จะมีอาการท้องผูกเกิดขึ้นเป็นส่วนมาก แล้วก็จะตามมาด้วย fecal impaction และ overflow diarrhea ตามลำดับ การดูจำนวนครั้งการถ่ายอุจจาระจากฟอร์มปรอทและจาก nursing note อาจไม่เพียงพอที่จะช่วยการวินิจฉัยภาวะนี้ได้ แพทย์ควรต้องซักประวัติเองและอาศัยการตรวจร่างกายที่ง่ายมากคือการทำ rectal examination มีรายงานว่าแพทย์มักไม่สนใจการตรวจนี้เท่าที่ควร คือตรวจเพียง 22% ของผู้ป่วยที่เกิด nosocomial diarrhea เท่านั้น<sup>16</sup>

### Infectious causes

แม้ว่าจะมี pathogen อื่นๆ ที่ทำให้ diarrhea ได้ ไม่ว่าจะเป็น bacteria, fungi, หรือ virus แต่ส่วนใหญ่ที่สุดแล้วหากติดเชื้อก็จะเกิดจากเชื้อ *Clostridium difficile* จนทำให้เวลาพูดถึง hospital-acquired diarrhea แล้ว เหมือนจะเป็นคำๆ เดียวกันกับ *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) ไปเลยทีเดียว

โดยที่รายละเอียดของ CDAD มีอยู่แล้วในตำรามาตรฐานในที่นี้จึงใคร่ขอเว้นไปไม่กล่าวถึง ผู้ใดสนใจรายละเอียดสามารถไปค้นคว้าหาอ่านได้ด้วยตนเอง

กระนั้นก็ตาม ในบทความนี้จะใคร่ขอลำดับถึงบางประเด็นปลีกย่อยที่ควรรู้เกี่ยวกับ *clostridium difficile* ไว้บ้าง<sup>17</sup>

1. Clinical presentation ของ *Clostridium difficile* infection นั้นมีตั้งแต่น้อยไปหามากคือ asymptomatic carriage, colitis without pseudomembrane formation, pseudomembranous colitis, fulminant colitis ซึ่งกลุ่มที่มีอาการรุนแรงจะพบไม่บ่อยนัก
2. CDAD เพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 3 สัปดาห์<sup>18</sup>
3. ความเสี่ยงของการเกิดโรคแปรผันกับจำนวนยาปฏิชีวนะที่ใช้และระยะเวลาที่ได้ยา
4. ภาวะเสี่ยงอื่นๆ ที่เพิ่มโอกาสการติดเชื้อมี severe underlying disease, advanced age, prolonged hospitalization, use of mechanical ventilation

5. การวินิจฉัยด้วย enzyme immunoassays (EIAs) ได้ผลเร็ว มี sensitivity พอใช้ได้ (69-87%) และ specificity สูงมาก (99-100%) จุดที่ควรสนใจคือเนื่องจาก sensitivity ไม่ดี ฉะนั้นหากสงสัยควร repeat test จนแน่ใจ
6. ลักษณะทาง clinical และ laboratory ที่บ่งบอกว่า assay น่าจะ positive ประกอบด้วย onset of diarrhea 6 days after administration of antibiotic, hospital stay > 15 days, presence of fecal leukocyte, presence of semiformed (as opposed to watery) stools, cephalosporin use.
7. Sucralfate อาจรบกวนการตรวจ *C. difficile* cytotoxin-B assay
8. ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทาง tube feeding มีโอกาสเกิด CDAD มากกว่าผู้ป่วยที่กินอาหารตามปกติ และหากเป็น postpyloric tube feeding ก็จะมีโอกาสมากขึ้นอีก<sup>19</sup>
9. การให้ antidiarrheal โดยไม่ดูตาม้าตาเรือเป็นอันตรายอย่างยิ่ง โดยเฉพาะใน CDAD เพราะนำไปสู่การเกิด toxic colitis/megacolon ได้โดยง่าย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Cunha BA, Nosocomial Diarrhea. Crit Care Clin 1998;14:329-38.
2. Dark DS, Pingleton SK. Nonhemorrhagic gastrointestinal complications in acute respiratory failure. Crit Care Med 1989;17:755-8.
3. Ringel AF, Jameson GL, Foster ES. Diarrhea in the intensive care patient. Crit Care Clin 1995;11:465-77.
4. Cataldi-Betcher EL, Seltzer MH, Slocum BA, et al. Complication occurring during enteral nutrition support: a prospective study. J Parenter Enteral Nutr 1983;7:546-52.
5. Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. J Crit Care 1999;14:73-7.
6. Smith CE, Marien L, Brogdon C, et al. Diarrhea associated with tube feeding in mechanically ventilated critically ill patients. Nurs Res 1990;39:148-52.
7. Heimbürgle DC, Sockwell DG, Geels WJ. Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal of putative causes. Nutrition 1994;10:392-6.
8. Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, et al. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. Gastroenterology 1988;94:928-32.

9. DeMeo M, Kolli S, Keshavarzian A, et al. Beneficial effect of a bile acid resin binder on enteral feeding induced diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1998;93:967-71.
10. Kelly TW, Patric MR, Hillman KM. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983;11:7-9.
11. Cleary BK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1435-49.
12. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, et al. *Clostridium difficile* colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg* 1995;169:480-3.
13. Liolios A, Oropello JM, Benjamin E. Gastrointestinal complications in the ICUs. *Clin Chest Med* 1999;20:329-45.
14. Brinson RR, Kolts BE. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:506-9.
15. Hwang TL, Lue MC, Nee YJ, et al. The incidence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia because of acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *Am J Gastroenterol* 1994;89:376-8.
16. Kyne L, Moran A, Keane C, O'Niell D. Hospital-acquired diarrhea in elderly patients: epidemiology and staff awareness. *Age and Aging* 1998;27:339-43.
17. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1222-41.
18. Seltle CD. *Clostridium difficile*. *Br J Hosp Med* 1996; 56:398-400.
19. Bliss DZ, Johnson S, Sarik K, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.
20. Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM, et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case controlled study in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:349-55.

## Pre and Post operative evaluation for patients with liver diseases

พ.อ. นพ. อนุชิต รุทะพุทธิ

การทำผ่าตัดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับนั้นจะมีผลแทรกซ้อนและโอกาสเสียชีวิตได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาในเรื่องโรคตับ ทั้งนี้เนื่องจากการได้รับยาสลบในระหว่างทำการผ่าตัดมีผลโดยตรงต่อดับ เฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม volatile anaesthetic เช่น Halothane, Enflurane จะมีผลในการลดเลือดไปเลี้ยงตับทำให้ออกซิเจนที่ส่งไปที่ตับลดลง ผลของยา volatile anaesthetic กลุ่ม Isoflurane, Desflurane, หรือ Sevoflurane มีผลในการลด hepatic duct flow น้อยกว่า Halothane หรือ Enflurane นอกจากนี้การทำผ่าตัด Laparotomy ของช่องท้อง เป็นการผ่าตัดซึ่งจะทำให้มีการลด intra abdominal pressure ซึ่งจะทำให้เลือดไปเลี้ยงตับลดลงอีกเช่นกัน ปัจจัยส่งเสริมอย่างอื่น เช่น การเสียเลือดในระหว่างผ่าตัดจะส่งเสริมให้ออกซิเจนที่มี ischemic injury ต่อดับมากขึ้น

ได้มีการพยายามใช้วิธีหลายชนิดในการที่จะประเมินสภาพของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับก่อนจะทำการผ่าตัด พบว่าการประเมินสภาพตับโดยใช้ Child Pugh Classification ยังเป็นเครื่องมือซึ่งสะดวกและสามารถทำนายผลแทรกซ้อนของการผ่าตัดได้อย่างดี (ตารางของ Child Pugh Score สามารถดูได้ในตารางที่ 1) ได้มีการศึกษาของ Barrison และคณะ พบว่า Perioperative mortality ในคนไข้ Child class A, B, C ได้แก่ 10%, 31%, และ 76% ตามลำดับ การศึกษาของ Mansor และคณะพบว่า ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ Child class A, B, C และต้องได้รับการผ่าตัดในช่องท้องจะมี mortality rate 10%, 30%, และ 82% ตามลำดับ ดังนั้นการผ่าตัดคนไข้ที่ยังเป็น compensated cirrhosis หรือ Child class A อาจมีผลแทรกซ้อนไม่แตกต่างจากคนปกติมากนัก สำหรับ Child class C นั้น ถือเป็น contraindication ในการทำผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ใน Child class B หากมีการเตรียมตัวอย่างดีก่อนผ่าตัดแล้ว จะช่วยลด complication ที่จะตามมาได้ ตารางที่ 2 แสดงถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในผู้ป่วยโรคตับต่อการผ่าตัด

ได้มีการพยายามศึกษา quantitative assessment ของการทำงานของตับ เพื่อจะประเมินสภาพของตับก่อนการทำผ่าตัดพบว่าไม่ได้ให้ประโยชน์มากไปกว่าการใช้ Child Pugh Classification แต่ต้องอาศัยเทคนิคการตรวจพิเศษเพิ่มเติม ทำให้การใช้ Child Pugh Classification ยังเป็นที่นิยมในการประเมินผู้ป่วยโรคตับก่อนทำการผ่าตัด ตารางที่ 2 แสดงภาวะซึ่งเป็นข้อห้ามในการทำผ่าตัด elective surgery ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ในผู้ป่วยซึ่งเป็น obstructive jaundice และรอรับการผ่าตัดนั้น การทำ preoperative biliary drainage ไม่ว่าจะ percutaneous tran hepatic หรือ endoscopic พบว่าไม่มีความสำคัญทางสถิติในการช่วยลด

อุบัติการณ์ของการเกิด morbidity หรือ mortality ในผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การทำ endoscopic decompression คนไข้ซึ่งมี obstructive jaundice ที่มีภาวะ acute cholangitis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เกิดจาก choledocholithiasis ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิด morbidity และ mortality ต่ำกว่าการทำผ่าตัดเมื่อ decompression อย่างชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยซึ่งเป็น decompensated cirrhosis การทำ endoscopic sphincterotomy และ drainage สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดผลแทรกซ้อนได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการทำผ่าตัด ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นถึงปัจจัยเสี่ยงในการทำผ่าตัดในผู้ป่วยซึ่งมี obstructive jaundice

เนื่องจากผลแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่จะทำผ่าตัด ดังนั้นการเตรียมผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อระวังผลแทรกซ้อนที่จะตามมา รวมทั้งการแก้ไขที่ถูกต้องและทันท่วงที จะช่วยลดผลแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

#### Pre and Post Operative Management of Coagulation Defect

ภาวะ coagulopathy เป็นสิ่งที่พบได้เสมอในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ในผู้ป่วยซึ่งมี obstructive jaundice ไม่นาน การให้ vitamin K supplement มักจะสามารถทำให้ภาวะ coagulation defect กลับเป็นปกติได้ สำหรับในคนไข้ซึ่งเป็นตับแข็งนั้นควรได้รับ frozen plasma transfusion เพื่อให้ prothrombin time prolongation น้อยกว่า 3-5 seconds ในบางครั้งการให้ fresh frozen plasma อาจไม่สามารถทำให้ prothrombin time กลับมาในช่วงที่ต้องการได้ จึงอาจต้องพิจารณาให้ cryoprecipitate หรือ synthetic factor 7 ร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่มีโรคตับมักจะมีภาวะ hyper-splenism ดังนั้น thrombocytopenia จึงต้องแก้ไขก่อนได้รับการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยซึ่งมีเกร็ดเลือดต่ำกว่า  $70,000 - 100,000 \text{ cell/mm}^3$  ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมี platelet dysfunction ร่วมด้วยในกรณีเช่นนี้ อาจต้องมีการให้ diamino 8 D arginine vasopressin หรือ DDAVP เพื่อแก้ไขภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ

#### Pre and Post Operative Management of Ascites

ภาวะ ascites พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็น decompensated cirrhosis ในกรณีที่เป็นการผ่าตัดที่ไม่ใช่การผ่าตัดฉุกเฉิน ควรจะลดปริมาณ ascites ลงโดยการทำให้ large volume paracentesis ร่วมกับการให้ albumin transfusion หรือการให้ diuretic ที่เหมาะสม เพื่อลดปริมาณของ ascites ปัญหาซึ่งมักจะพบบ่อยคือภาวะ reaccumulation ของ ascites post operative ทั้งนี้เนื่องจากในระยะหลังผ่าตัด ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะ hemodynamic ไม่ปกติ และได้รับ normal saline เข้าไปเป็นจำนวนมาก ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งจะมี salt และ fluid retention จาก secondary renin angiotensin hyperfunction ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งเมื่อมีภาวะ hemodynamic ที่ stable แล้ว ควรจะลด saline solution ลง และควรจะเริ่มให้ diuretic เมื่อเริ่มมี



accumulation ของ ascites diuretic ที่แนะนำได้แก่ การใช้ spironolactone ร่วมกับ furosamide ในอัตราส่วน 4 ต่อ 1 ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจน้ำจากช่องท้องก่อนเข้ารับการผ่าตัด ทั้งนี้เพื่อประเมินดูภาวะ spontaneous bacterial peritonitis ซึ่งอาจพบได้โดยที่ไม่มีอาการเฉพาะเจาะจงและควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมก่อนที่จะทำผ่าตัด ผลแทรกซ้อนที่สำคัญของการเกิด ascites หลังการผ่าตัดก็คือ ทำให้แผลไม่ติด รวมทั้งมีการรั่วของน้ำในช่องท้องและจะนำมาซึ่งการติดเชื้อในช่องท้องต่อไปได้

#### Pre and Post Operative Renal and Electrolyte Management

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งควรได้รับการแก้ไขภาวะ anemia และ dehydration อย่างเหมาะสม หลังทำผ่าตัดควรติดตามภาวะ intake และ output อย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกัน salt และ fluid retention และอาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนดังกล่าวได้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับมักมี renal blood flow ต่ำกว่าคนปกติอยู่แล้วดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาซึ่งอาจจะมีผลทำให้การทำงานของไตแย่ลง เช่น aminoglycoside หรือยาแก้ปวดในกลุ่ม NSAID

ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ hypokalemia หรือภาวะ alkalosis ควรได้รับการแก้ไขเพื่อป้องกันมิให้เกิดภาวะ hepatic encephalopathy ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ hyponatremia โดยทั่วไปแล้วมักไม่ต้องการการรักษาที่เฉพาะเจาะจง อย่างไรก็ตามในรายที่มีระดับของ serum sodium ต่ำกว่า 120 mEq equivalent /L ควรได้รับการรักษาโดยใช้ วิธี fluid restriction ร่วมด้วย การให้สารละลาย hypersolid solution อย่างเดียว ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ anasaka เกิดขึ้นได้

#### Pre and Post Operative Care Management Hepatic Encephalopathy

ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ hepatic encephalopathy และไม่มีภาวะที่จำเป็นต้องผ่าตัดฉุกเฉิน ควรได้รับการแก้ไขภาวะ hepatic encephalopathy ให้ดีก่อน precipitating ที่อาจทำให้เกิดภาวะ hepatic encephalopathy เช่น infection, electrolyte imbalance, constipation, metabolic alkalosis ควรได้รับการแก้ไขอย่างเหมาะสม ภาวะ hepatic encephalopathy สามารถรักษาได้โดยการแก้ไข precipitation ตลอดจนการให้ lactulose ในขนาด 30-90 cc/วัน โดยหวังให้มีการถ่ายอุจจาระประมาณวันละ 2-3 ครั้ง นอกจากนี้ยังควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา sedation โดยไม่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น Child class B หรือ C ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hepatic encephalopathy การใช้ branch chain amino acid supplement จะช่วยทำให้ภาวะ hepatic encephalopathy บางรายดีขึ้นได้

#### Pre and Post Operative Nutrition Management

ภาวะ malnutrition เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เป็น alcoholic liver disease หรือผู้ป่วยที่เป็น Child class B และ C cirrhosis ภาวะ malnutrition นี้ พบว่ามีส่วนสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิด

complication perioperative and post operative ดังนั้นในผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัด elective surgery จึงควรได้รับการแก้ไขภาวะ malnutrition อย่างเหมาะสม ผู้ป่วยซึ่งไม่มีอาการ hepatic encephalopathy ควรได้รับโปรตีนไม่ต่ำกว่า 1 กรัม/กก./วัน ในผู้ป่วยที่เป็น alcoholic liver disease อาจจะต้องการโปรตีนถึงวันละ 2 กรัม ในกรณีซึ่งไม่สามารถจะเพิ่มโปรตีนสูงขึ้นได้ดังที่ต้องการ อาจพิจารณาเสริมด้วย branch chain amino acid เพื่อช่วยทำให้ระดับของภาวะโภชนาการของผู้ป่วยดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการดูดซึมไขมัน ควรได้รับ medium chain triglyceride ทดแทน ผู้ป่วยตับแข็งจาก alcohol และยังมีดื่มอยู่ควรได้รับ vitamin ทดแทนและแก้ไขเกลือแร่ที่บกพร่อง

### Post Operative Liver Dysfunction

อายุรแพทย์มักได้รับคำปรึกษาอยู่เนืองๆเกี่ยวกับผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาการทำงานของตับผิดปกติหลังจากได้รับการผ่าตัด โดยส่วนใหญ่แล้วมักเป็นผลจากปัจจัยหลายอย่างรวมกัน ดังตารางที่ 4 ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ามีการลดลงของ hepatic blood flow ในระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยอาจจะได้รับเลือดและ blood product รวมทั้งการที่มี resolving ของ hematoma ร่วมกับการได้รับยาปฏิชีวนะหรือภาวะ hepatitis ที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยจากการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้ภาวะ post operative jaundice ผ่านไปอย่างดี จึงควรเลือกยาหรือวิธีการ anesthesia ที่เหมาะสมและป้องกันมิให้ผู้ป่วยได้รับยาสลบมากเกินไป รวมทั้งภาวะซึ่งอาจจะส่งเสริมให้มีการลด hepatic blood flow การหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ต้อง metabolic ผ่านตับ การพยายามทำให้ภาวะ hemodynamic ของผู้ป่วยคงที่อยู่นานตลอดการผ่าตัดล้วนแต่เป็นปัจจัยซึ่งจะทำให้ปัญหา post operative liver dysfunction ลดลง การดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดสามารถสรุปรวมได้ในตารางที่ 6

### ตารางที่ 1 Modified Child - Pugh Score

Presentation	Point*		
	1	2	3
Albumin(g/dL.)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4.6	>6
International normalized ration	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Bilirubin (mg/dL)**	<2	2-3	>3
Ascites	Absent	Slight-moderate	Tense
Encephalopathy	None	Grade I-II	Grade III-IV

**ตารางที่ 2 Risk factors for Morbidity and Mortality in Patients With Cirrhosis Undergoing Surgery**

---

**Type of surgery**

Emergent

Abdominal, especially cholecystectomy, gastric resection, or colectomy

Cardiac surgery

Hepatic resection

**Characteristics of patient**

Child's class ( C > B )

Ascites

Encephalopathy

Infection

Anemia

Malnutrition

Jaundice

Hypoalbuminemia

Portal hypertension

Prolonged prothrombin time (>2.5 sec above control) that does not correct with vitamin K

**Abnormal quantitative liver function tests ( e.g., galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, indocyanine green clearance, monoethyglycinexylidide test)**

Hypoxemia

---

**ตารางที่ 3 Contraindications to Elective Surgery in Patients With Liver Disease**

---

Acute viral hepatitis

Acute alcoholic hepatitis

Fulminant hepatic failure

Severe chronic hepatitis

Child's class C cirrhosis

Sever coagulopathy (prolongation of the prothrombin time of >5 seconds despite vitamin K administration; platelet count < 50,000/mm<sup>3</sup>)

Severe extrahepatic complications

Hypoxemia

Cardiomyopathy, heart failure

Acute renal failure

---

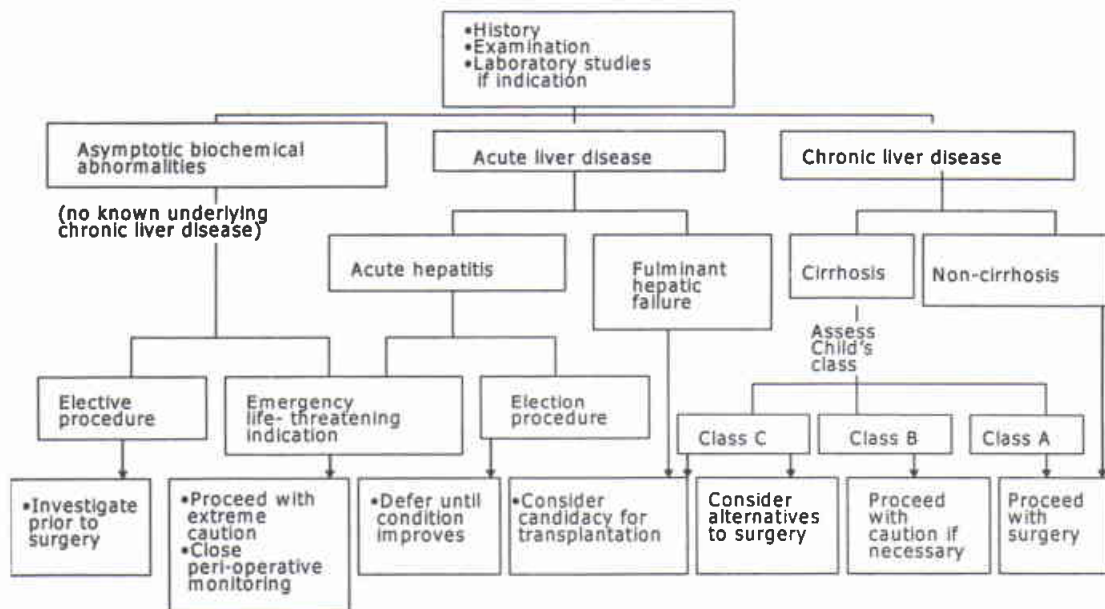
**ตารางที่ 4 Risk Factors for Operative Mortality in Patients With Obstructive Jaundice**

- Hematocrit Value <30%
- Serum bilirubin level > 11 mg/dL
- Malignant cause of biliary obstruction
- Azotemia
- Hypoalbuminemia
- Cholangitis

**ตารางที่ 5 Postoperative Liver Dysfunction in Patients With No Known preexisting Liver Disease**

Hepatocellular	Drugs (including anesthetics) Ischemia, including shock, hypotension, iatrogenic injury Viral hepatitis
Cholestatic	Drugs (antibiotics, antiemetics) Sepsis Bile duct injury Choledocholithiasis or pancreatitis Cholecystitis (calculous or acalculous) Benign, Multifactorial
Mixed	Drugs Multifactorial

**ตารางที่ 6 Preoperative approach to patient with known or suspected liver disease.**



## **เอกสารอ้างอิง**

1. Pugh RN, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
2. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976;111(8):881-3.
3. Hatfield AR, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2(8304):896-9.
4. Garrison RN, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984;199(6):648-55.
5. Pitt HA, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg*.1985;201(5):545-53.
6. Friedman LS, et al. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 1987;71(3):453-76.
7. Jacyna MR, et al. Endoscopic management of biliary tract obstruction in the 1990s. *J Hepatol* 1992;14(1):127-32.
8. Lai EC, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326:1582-1586
9. Lai EC, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81(8):1195-8.
10. Chijiwa K, et al. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg*. 1995;170(4):356-60.
11. Freeman ML, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996;335(13):909-18
12. Mansour A, et al. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122(4):730-5.
13. Behrns K, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):292-8.
14. Moller S, et al. Arterial hypoxaemia in cirrhosis: fact or fiction?. *Gut* 1998;42(6):868-74.
15. Gopalswamy N, et al. Risks of intra-abdominal nonshunt surgery in cirrhotics. *Dig Dis* 1998;16(4):225-31.

16. Friel CM, et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients with hepatic cirrhosis: a five-year experience. *J Gastrointest Surg* 1999;3(3):286-91.
17. Ziser A, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999;90(1):42-53.

## Herbal Hepatotoxicity

นพ. ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

Herbal medications induced liver injury เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้น เพราะมีความนิยมใช้ยาสมุนไพรแพร่หลายมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะในคนไทยที่มีการใช้ยาสมุนไพรมานานแล้ว การศึกษาในอเมริกาพบว่าคนอเมริกามีการใช้ยาสมุนไพรถึง 42%<sup>1,2</sup> และพบว่า 20-30% ของคนไข้ที่มาพบแพทย์โรคตับที่คลินิกมีการใช้ยาสมุนไพร<sup>2,3</sup> ที่สำคัญ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมักจะไม่บอกแพทย์ว่าใช้ยาสมุนไพรอยู่<sup>4</sup> นอกจากยาสมุนไพรอาจมีผลต่อดัชนีแล้ว ยังอาจมี interaction กับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ ดังในตารางที่ 1<sup>5-23</sup>

**การวินิจฉัย herbal hepatotoxicity มักจะยากและล่าช้าเพราะ**

1. ผู้ป่วยมักจะไม่บอกแพทย์ว่าใช้ยาสมุนไพร และมักเข้าใจผิดว่าสมุนไพรไม่ใช่ยา เวลาแพทย์ตามประวัติการใช้ยาจึงมักลืมนึกถึงสมุนไพร ซึ่งบางครั้งสมุนไพรอาจผสมมาในกลุ่มอาหารเสริม ดังนั้นแพทย์จะต้องซักประวัติให้ดี และพยายามหาความสัมพันธ์ระหว่าง herbal exposure กับ onset ของ liver toxicity และการตอบสนองต่อการหยุดใช้ยาและการตอบสนองต่อ rechallenge ในผู้ป่วยที่มีประวัติการกลับไปใช้ยาอีก

2. ไม่มี Specific diagnostic tests สำหรับการวินิจฉัย herbal hepatotoxicity อย่างไรก็ตาม ลักษณะทาง histology บางอย่าง บ่งชี้ว่าควรคิดถึง herbal hepatotoxicity เช่น zonal necrosis necrotic lesions with steatosis หรือ bile duct injury และ vascular injury โดยเฉพาะอย่างยิ่ง veno-occlusive disease แต่ลักษณะ histology เหล่านี้ก็อาจพบในภาวะอื่นได้เช่นกัน ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงสมุนไพรบางตัวที่ใช้บ่อยในแง่การ induced liver injury

### **Pyrrrolizidine Alkaloids**

Pyrrrolizidine Alkaloids เป็น most important plant toxin ที่ทำให้เกิด liver injury ซึ่งทราบกันดีมาว่า 70 ปี แล้ว พิษสมุนไพรในตระกูลนี้ ได้แก่ Heliotropium หรือหนัญางวงช้าง

Pyrrrolizidine Alkaloid เป็น dose-dependent hepatotoxin และทำให้เกิด veno-occlusive disease (VOD) และ fibrosis หรือ cirrhosis<sup>20, 23, 26</sup> ในผู้ป่วยที่เป็น acute form ของ VOD มักมาด้วยอาการ ปวดท้อง, ตับโต, ascites และ elevation ของ aminotrasferase enzymes บางรายอาจเกิด liver failure ได้ในช่วง acute phase ซึ่งมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึง 20-40%<sup>27</sup> ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น chronic VOD จะมี prognosis แย่

ตารางที่ 1 Drug-Herb Interactions of Relevance to Hepatology

Drug(s)	Herbal Product(s)	Mechanism of Interaction	Clinical Relevance
Anticoagulant and antiplatelet agents	Danshen	Increased INR	Bleeding risk increased
	<i>Salvia miltiorrhiza</i>		
	Devil's claw	Unknown	Purpura
	<i>Harpagophy cumbens</i>		
	Dong quai	Increased INR	Bruising
	<i>Angelica sinensis</i>		
	Feverfew	Altered platelet function	Bleeding risk increased
	<i>Tanacetum parthenium</i>		
	Garlic	Increased INR and platelet dysfunction	Bleeding risk increased
	<i>Allium sativum</i>		
	Ginko	Altered platelet function	Bleeding
	<i>Ginko biloba</i>		
	Ginseng (Panaxsp.)	Decreased INR	Reduced anticoagulation
Papaya extract (papain)	Increased INR	Bleeding risk increased	
St John's wort	Decreased INR	Reduced anticoagulation	
<i>Hypericum perforatum</i>			
Tamarind	Increased bioavailability of aspirin	Bleeding risk increased	
<i>Tamarindus indica</i>			
Cyclosporine	St John's wort	CYP3A4 induction, reduced cyclosporin concentrations	Reduced transplant organ rejection
<i>Hypericum perforatum</i>			
CYP3A4 inducers, e.g., phenobarbital	Pyrolizidine alkaloids (see text)	CYP3A4-mediated increase in herbal toxic metabolites	Increased hepatotoxicity
	Germander	CYP3A4-mediated increased in herbal toxic metabolites	Increased hepatotoxicity
<i>Teucrium chamaedrys</i>			
Prednisolone	Liquorice	Increased prednisolone concentration (reduced clearance)	Increased salt/water hypokalaemia
	<i>Glycyrrhiza glabra</i>		
Spironolactone	Sho-saiko-to (TJ-9)	Reduced prednisone concentration	Reduced
	<i>(xiao chai hu tan)</i> *		
Spironolactone	Liquorice	Mineralocorticoid action	Antagonises
	<i>Glycyrrhiza glabra</i>		

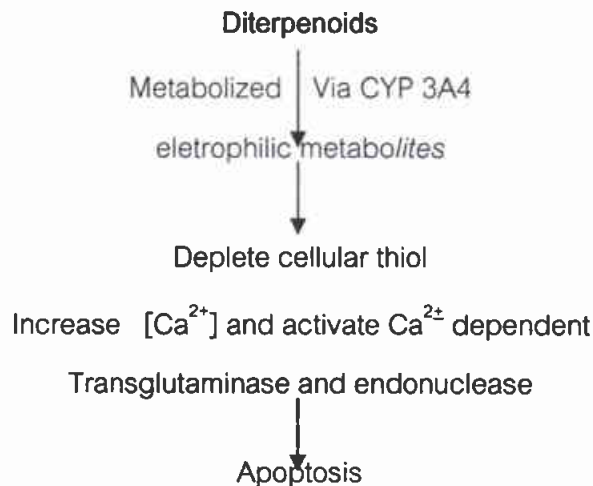
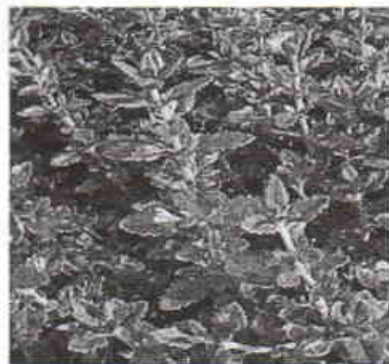
\*Sho-saiko-to is an herbal preparation used in Japan and China; there are several alternative names (see text). CYP3A4, cytochrome P450 3A4; INR, International Normalised Ratio.

Germander (*Teucrium chamaedrys*) (สมุนไพรในวงศ์กระเพรา) Germander (สมุนไพรในวงศ์กระเพรา) มักมีการนำมาใช้ในแง่ choleric และ antiseptic ในรูปของ capsules หรือ ชา เคยขายในฝรั่งเศส ในช่วง 1986-1992 โดยใช้เป็น adjuvant ในการควบคุมน้ำหนักตัว แต่หลังจากเกิด hepatitis ในผู้ป่วยที่ใช้ 30 ราย ยาจึงถูกถอนออกจากตลาดในปี 1992 ลักษณะ hepatic injury ที่ typical จะเป็น mild to moderate



cytolytic hepatitis ซึ่งมักจะเกิดหลังจากใช้ยาไปแล้วประมาณ 2 เดือน อาการจะหายไป 2-6 เดือน<sup>28</sup> หลังหยุดยา และการกลับมาใช้ germander ใหม่สามารถทำให้มี early recrudescence ของ liver injury ได้ บ่งว่ากลไกการเกิด liver injury น่าจะเป็น immunological basis<sup>29, 30</sup> พวกพืช germander จะมีสารประกอบต่าง ๆ อยู่ คือ saponils , glycosides, flavonoids และ furano neo-clerodane diterpenoids สำหรับกลไกการเกิด liver injury มักเป็น toxic metabolite induced apoptosis<sup>21, 31, 32</sup> และคงมี immune mechanism ด้วย<sup>33</sup>

**Germander (Teucrium chanacdrys)**  
**(สมุนไพรในวงศ์กระเพรา)**



**Chinese Herbal Medicine (สมุนไพรจีน)**

Glycyrrhizae radix



Atractylodis  
macrophalae



ปัจจุบันมีการใช้ Traditional Herbal Medicines (CHMs) อย่างแพร่หลายทั้งในประเทศจีนและทั่วโลก โดยทั่วไป CHMs สำหรับรักษาโรคหรืออาการหนึ่งๆ จะประกอบด้วยสมุนไพรต่างๆ ประมาณ 3-15 ชนิด แม้ว่า CHMs ค่อนข้างจะปลอดภัย แต่ประมาณ 1% ของคนที่ใช้ CHMs จะมี elevated liver enzymes ซึ่ง risk จะมากขึ้นในสูตรที่มี Glycyrrhizae radix (พืชตระกูลชะเอม) และ Atractylodis macrophalae (พืชกลุ่ม Mediterranean thistle)<sup>34</sup> มีรายงานผู้ป่วยอย่างน้อย 20 รายที่เกิด liver injury หลังใช้ CHMs และ liver injury ตื่นหลังหยุดใช้ CHMs<sup>7, 35, 36</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงาน fulminant hepatic failure ได้ และพบว่าผู้ป่วย 4 รายที่เกิด severe หรือ fulminant hepatitis ใช้ CHMs ที่มีสมุนไพรในตระกูล Paeonia หรือโบทัน<sup>37-39</sup>

### MA-HUANG (มาฮวง)



Ma-huang เป็นสมุนไพรในตระกูลของ Ephedra และมีขายในท้องตลาดสำหรับเป็นสมุนไพรช่วยลดน้ำหนัก active constituent ของ Ma-huang คือ ephedrine มีรายงาน severe acute hepatitis และ autoimmune fulminant hepatitis ในผู้ป่วยที่กิน Ma-huang เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ถึง 4 เดือน<sup>40,41</sup>

### JIN BU HUAN



Jin Bu Huan หรือสมุนไพรไทย คือ สามร้อยยอด ถูกใช้มานานแล้วโดยใช้ในแง่ Sedative และ analgesic Jin Bu Huan สามารถทำให้เกิด acute hepatitis และ chronic hepatitis liver disease มักเกิดหลังจากใช้ Jin Bu Huan ไปนานประมาณ 20 สัปดาห์ (6 วัน - 52 สัปดาห์) และ liver function tests มักกลับปกติ หลังหยุดยาไปประมาณ 8 สัปดาห์ (2 - 30 สัปดาห์)<sup>42, 43</sup> ลักษณะทาง histology พบมี inflammatory, eosinophilic infiltration และ cholestasis เชื่อว่า levo-Tetrahydropalmatine เป็น active ingredient ที่ induce liver injury ซึ่งกลไกการเกิด liver injury อาจเป็นทั้ง hypersensitivity reaction และ direct hepatotoxic<sup>43</sup>

### SYO-SAIKO-TO (XIAO-CHAI-HU-TANG)

Syo-Saiko-To ในภาษาญี่ปุ่น หรือ Xiao-Chai-Hu-Tang ในภาษาจีน จะพบในพืชสมุนไพรพวกโสม, ชะเอม, จิง และพุทราจีน ซึ่งมีการใช้สำหรับรักษาไข้อ่อนเพลียและ dyspepsia มาหลายพันปีแล้ว ปัจจุบันคนญี่ปุ่นนำมาใช้รักษา chronic liver disease<sup>44</sup> ซึ่ง Syo-Saiko-To จะมีสูตรผสมของสมุนไพรเหมือน Dai-Saiko-

To และ Sho-Saiko -To (TJ-a) โดยมี extracts จากสมุนไพร 7 ชนิด คือ bupleurum, pinellia, scutellarria, jujube fruit (พุทรา), ginseng (โสมจีน), glycyrrhiza (ชะเอม) และ ginger rhizome (ขิง)

Syo-Saiko-To สามารถทำให้เกิด acute hepatitis หลังใช้ยาไปประมาณ 2 เดือน และสามารถเกิดซ้ำหลังrechallenge<sup>44</sup> LFTs จะกลับสู่ปกติภายใน 2 – 6 สัปดาห์หลังหยุดใช้ยา ลักษณะ histology จะพบ centrilobular necrosis, microvesicular fatty change และ fibrosis และอาจพบลักษณะ cholestasis ได้ บางรายอาจเกิด severe acute hepatitis นอกจากนี้มีรายงานว่า Dai-Saiko-To สามารถ trigger หรือ induce autoimmune hepatitis ได้<sup>46</sup>



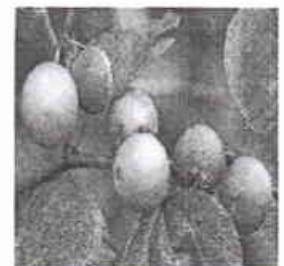
Bupleurum



pinellia



scutellarria



jujube fruit



Ginseng



glycyrrhiza



ginger rhizome



Callilepis Laureola

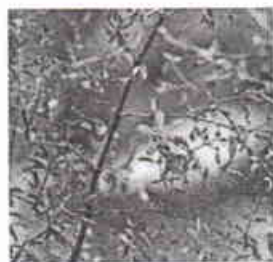


Atractylis Gummifera

คนเผ่าซูลูนิยมใช้ Callilepis Laureola ซึ่งเป็นพวกพืชวงศ์ทานตะวันในการรักษาอาการทางกระเพาะอาหาร tapeworm infestations, cough, รักษาภาวะ impotence และช่วย enhance fertility ซึ่งชื่อที่ใช้ทั่วไปคือ Impila ลักษณะอาการทางคลินิกของ Impila induce liver injury คือ มี abrupt onset ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง, อาเจียน, ถ่ายเหลว, disturbed consciousness, ชักและเกิด acute liver failure และ renal failure จะพบว่าผู้ป่วยมักเกิด profound hypoglycemia ได้บ่อย โอกาสตายภายใน 24 ชั่วโมง สูงถึง 63% และ

Overall mortality ภายใน 5 วัน สูงถึง 91%<sup>47</sup> autopsy พบ shrunken liver with centrizonal necrosis Major toxic components ที่ extract ได้จาก tuber ของ *C. laureola* คือ atractyloside (ATR) และ carboxy-atractyloside พบว่า *Atractylis gummifera* หรือ Mediterranean thistle หรือ โกรฐเขมา ก็มีสาร ATR และทำให้เกิด hepatic และ renal necrosis ในยุโรป

กลไกการเกิด hepatotoxicity จากสมุนไพรกลุ่มนี้ยังไม่ทราบแน่นอน ATR สามารถ block oxidative phosphorylation โดย competitively inhibit the transport of ADP และ ATP นอกจากนี้ ATR ยังอาจ trigger apoptosis โดย induce mitochondrial membrane permeability transition pore ทำให้มี invoking release of cytochrome C และ caspase-activating proteases<sup>48</sup> อย่างไรก็ตาม Pure ATR ไม่สามารถ induce ให้เกิด centrilobular hepatic necrosis ได้ บ่งว่าคงมี toxic substance อื่นร่วมด้วยในสมุนไพรกลุ่มนี้



Chaparral

Chaparral leaf (*Larrea tridentate*) เป็นพืชในทะเลทราย ซึ่งรู้จักกันในนาม Creosote bush หรือ greasewood Chaparral นิยมใช้ใน native Americans สำหรับรักษา respiratory tract infection, rheumatic pain, stomach pain, Chickenpox, snakebite pain, weight loss, cancer, tuberculosis และ venereal disease ผู้ป่วยจะมีอาการ jaundice ร่วมกับ markedly abnormal liver function tests 3-12 สัปดาห์หลังกิน chaparral อาการดีขึ้น หลังหยุดยาไป 1 ถึง 17 สัปดาห์<sup>49-51</sup> ลักษณะเด่นของ liver injury จาก chaparral จะเป็น cholestatic hepatitis แต่มีบางรายมีการดำเนินไปเป็น cirrhosis หรือเกิด acute liver failure ได้ chaparral จะประกอบไปด้วย mixture ของ flavonoids, amino acids, lignans, volatile oils แต่ยังไม่รู้แน่ชัดว่า ตัวไหนเป็น hepatotoxic ใน chaparral



Greater Celandine

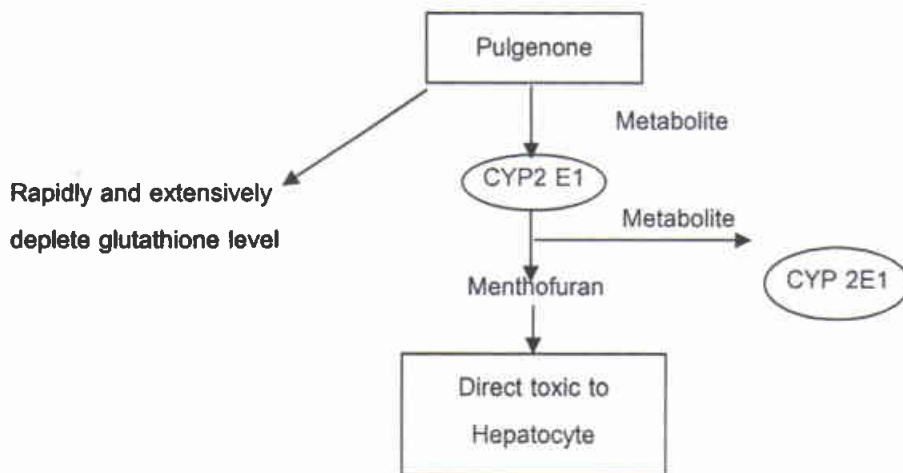
สารสกัดจาก greater celandine (*Chelidonium majus*) ถูกนำมาใช้ในยุโรปเพื่อรักษา gallstones และ dyspepsia มีรายงาน acute hepatitis หลังจากใช้ greater celandine ไป 3 เดือน<sup>52</sup> LFTs กลับปกติ หลังหยุดใช้ยา 2-6 เดือน ลักษณะอาการทางคลินิกจะเป็น cholestatic hepatitis อาจพบ antinuclear and smooth muscle autoantibodies เป็นบวกที่ titer ต่ำ ๆ Liver histology เป็น lobular และ portal

inflammation with bridging fibrosis and eosinophilic infiltrates กลไกการเกิด liver injury ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่คิดว่าอาจเป็น idiosyncratic reaction



**Pennyroyal (พืชในตระกูลกระเพรา)**

Pennyroyal มีการนำมาใช้แพร่หลายมาแล้วสำหรับ abortifacient หรือ pesticide typical character ของ Pennyroyal toxicity คือ อาการทางระบบทางเดินอาหารและระบบประสาท แต่มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจาก fulminant liver failure with massive หรือ submassive hepatic necrosis หลังกิน pennyroyal oil ในปริมาณ มาก<sup>53</sup> สารที่สำคัญใน pennyroyal คือ Pulgenone กลไกการเกิด liver injury ดังรูปภาพที่ 1<sup>54</sup>



การรักษา pennyroyal toxicity แนะนำให้ N-acetylcysteine ในผู้ป่วยทุกรายที่กิน pennyroyal oil มากกว่า 10 ซีซี<sup>55</sup>



**Herbal Laxative**

Cascara sagrada ซึ่งสกัดมาจาก เปลือกของก้านไม้ซึ่งอยู่ในตระกูล Buckthorn ซึ่งเป็นสกุลเดียวกับ พุทรา ตากแห้งซึ่งมีสารประกอบหลายอย่าง รวมทั้ง anthracene glycoside Cascara เริ่มนำมาใช้ในท้องตลาดเพื่อเป็น herbal laxative มีรายงานผู้ป่วยเกิดอาการปวดท้องได้ชายโครงขวา jaundice หลังใช้ Cascara ได้ 3 วัน แล้ว เกิด portal hypertension ภายใน 1 สัปดาห์ต่อมา liver biopsy แสดง severe portal inflammation และ portal bridging fibrosis without cirrhosis<sup>56</sup>

Isabgol เป็น herbal laxative Isabgol จะประกอบไปด้วย Plantago ovata , husk powder, dextrose และ Emblica officinalis (พืชสกุลเดียวกับมะขม และมะขามป้อม) มีรายงาน acute และ chronic hepatitis ในผู้ป่วยที่ใช้ Isabgol เพื่อรักษาภาวะท้องผูก<sup>57</sup> liver histology เป็น centrilobular และ periportal liver cell necrosis และพบ syncytial giant cell ในบริเวณ periportal interface



**KAVA (พืชในตระกูลพริกไทย)**

Kava เป็น rhizome ของพืชตระกูลพริกไทย extract ของ Kava lactones นำมาผสมเป็นยารักษาภาวะ anxiety และ tension Kava อาจทำให้เกิด acute hepatitis และ acute liver failure ได้<sup>58-60</sup> liver histology จะเป็น extensive hepatocellular necrosis ร่วมกับ cholestasis transaminase enzymes กลับสู่ปกติหลังหยุดใช้ Kava 8 สัปดาห์

ตารางที่ 2 Herbal Remedies Associated with Liver Injury

Herbal Remedy	Use	Toxic Constituent	Nature of Liver Injury
Camphor	Rubefacient	Cyclic terpenes	Abnormal liver tests*; encephalopathy
Carp capsules (raw carp gallbladder)	Rheumatism, visual acuity	Cyprinol	Abnormal liver tests* with acute renal failure; hepatic necrosis (rats)
Cascara sagrada	Laxative	? Anthracene glycoside	Cholestatic hepatitis; portal hypertension (one report)
Chaparral leaf	Multiple uses	<b>Larrea tridentate</b>	Cholestasis; cholangitis; chronic hepatitis, cirrhosis
Chinese herbal medicines	Multiple; skin diseases; health tonic; hepatitis B and C	Many ? <i>Paeonia</i> , <i>Dictomanus dasycarpus</i> , <i>Scutellaria</i> , glycyrrhizin	Liver injury*; veno-occlusive disease; chronic cholestasis with vanishing bile duct syndrome
Comfrey	Health tonic	Pyrrrolizidine alkaloids	Veno-occlusive disease
Dai-saiko-to (TJ-9) or Sho-saiko-to or xiao-chai-hu-tang <sup>†</sup>	Liver disease, especially chronic viral hepatitis	<i>Scutellaria</i> ; saponin glycyrrhizin	Acute and chronic hepatitis, zonal and bridging necrosis; fibrosis; microvesicular steatosis, cholestasis
Greater celandine	Gallstones	<b>Chelidonium majus</b>	Cholestatic hepatitis; fibrosis
Germander (tea, capsules)	Weight reduction; health tonic	Neoclerodane diterpenes	Acute and chronic hepatitis; zone 3 necrosis; fibrosis; cirrhosis
Impila	Zulu remedy (multiple uses)	<i>Callilepis laureola</i> , Atractyloside	Hepatic necrosis
Isabgol	Laxative	Not identified	Giant cell hepatitis (one report)
Jin Bu Huan	Sedation; analgesic	<i>Lycopodium serratum</i> ?Levo-tetrahydropalmatine	Acute and chronic hepatitis; Cholestatic hepatitis; fibrosis
Kava	Anxiolytic	Kava-lactone	Diffuse hepatocellular necrosis, intrahepatic cholestasis, fulminant hepatic failure

**เอกสารอ้างอิง**

1. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135:262-268
2. Seef LB, Lindsay KL, Bacon BR, et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001;34:595-603
3. Berk BS, Chaya C, Benner KC, Flora KD. Comparison of herbal therapy for liver disease: 1996 versus 1999. *Hepatology* 1999;30:478A
4. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001;135:344-351
5. Cheng TO. Warfarin danshen interaction. *Ann Thorac Surg* 1999;67:892-896
6. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-138.
7. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements: a five year toxicological study. *Drug Saf* 1997;17:342-356
8. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy* 1999;19:870-876
9. Ellis GR, Stephens MR. Untitled (photographs and brief case report). *BMJ* 1999;319:650
10. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focussing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-2211
11. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neuro-surgery* 1990;26:880-882
12. Lamant V, Mauco G, Braquet P, et al. Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether) by three specific antagonists from *Ginkgo biloba*. *Biochem Pharmacol* 1987;36:2749-2752
13. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1998;352:36



14. Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001;67: 33-35
15. Skogh M. Extracts of *Ginkgo biloba* and bleeding or haemorrhage. *Lancet* 1998;352:1145-1146
16. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:692-693
17. Yue Q;Y, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000;355:576-577
18. Mustapha A, Yakasai IA, Aguye IA. Effect of *Tamarindus indica* L. on the bioavailability of aspirin in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996;21:223-226
19. Karlova M, Treichel U, Malago M, et al. Interaction of *Hypericum perforatum* (St John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:853-855
20. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000;3:113-124
21. Loeper J, Descatoire V, Letteron P, et al. Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology* 1994;106:464-472
22. Chen MF, Shimada F, Kato H, et al. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991;38:167-174
23. Homma M, Oka K, Ikeshima K, et al. Different effects of traditional Chinese medicines containing similar herbal constituents on prednisolone pharmacokinetics. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:687-692
24. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997;26:47-51
25. Stedman C. Herbal Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22(2) :195-206
26. Farrell GC. Drug-Induced Liver Disease. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1994:513-518
27. Steenkamp V, Stewart M, Zuckerman M. Clinical and analytical aspects of pyrrolizidine alkaloid poisoning caused by South African traditional medicines. *Ther Drug Monit* 2000;22:302-306

28. Larrey D, Vial T, Pauwels A, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992; 117:129-13281.
29. Laliberte L, Villencuve JP. Hepatitis after use of germander, a herbal remedy. *Can Med Assoc J* 1996;154:1689-1692
30. Alvarez P, Saez-Royuela F, Pena G, et al. Acute hepatitis due to ingestion of *Teucrium chamaedrys* infusions. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:240-2438.
31. Fau D, Lekehal M, Farrell G, et al. Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1997;113:1334-1346
32. Lekehal M, Pessayre D, Lereau JM, et al. Hepatotoxicity of the herbal medicine germander: metabolic activation of its furano diterpenoids by cytochrome P4503A depletes cytoskeleton-associated protein thiols and forms plasma membrane blebs in rat hepatocytes. *Hepatology* 1996;24:212-218
33. De Berardinis V, Moulis C, Maurice M, et al. Human micro-somal epoxide hydrolase is the target of germander-induced autoantibodies on the surface of human hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2000;58:S42-551
34. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, et al. Liver enzyme elevation in patients treated with traditional Chinese medicine. *JAMA* 1999;282:28-29
35. Kane JA, Kane SP, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. *Gut* 1995;36:146-147
36. Grahan-Brown R. Toxicity of Chinese herbal remedies (letter). *Lancet* 1992; 340:673
37. Yoshida EM, McLean CA, Cheng ES, et al. Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis and liver transplantation (letter). *Am J Gastroenterol* 1996;91:2647-2648
38. Perharic-Walton L, Murray V. Toxicity of Chinese herbal remedies. *Lancet* 1992;340:674
39. Gorey JD, Wahlqvist ML, Boyce NW. Adverse reaction to a Chinese herbal remedy. *Med J Aust* 1992;157:484-486

40. Nadir A Agarwal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, Mahuang. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1436-1438
41. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of Ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1654-1655
42. Horowitz RS, Feldhaus K, Dart RC. et al. The clinical spectrum of Jin Bu Huan toxicity. *Arch Intern Med* 1996;156:899-903
43. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, et al. Acute hepatitis associated with Chinese herbal product Jin Bu Huan. *Ann Intern Med* 1994;121:729-735
44. Shimizu I, Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):D84-D90
45. Itoh S, Marutani K, Nishijima T. et al. Liver injuries induced by herbal medicine, syo-saiko-to (xiao-chai-hu-tang). *Dig Dis Sci* 1995;40:1845-1848
46. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S. et al. Autoimmune hepatitis triggered by administration of a herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997;92:703-704
47. Popat A, Shear NH, Malkiewicz I. et al. The toxicity of *Callilepis laureola*, a South Africa traditional herbal medicine. *Clin Biochem* 2001;34:229-236
48. Stewart MJ, Steenkamp V. The biochemistry and toxicity of atractyloside: a review. *Ther Drug Monit* 2000;22:641-649
49. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1997;157:913-919
50. Batchelor WB, Heathcote J, Wanless IR. Chaparral-induced hepatic injury. *Am J Gastroenterol* 1995;90:831-832
51. Smith BC, Desmond PV. Acute hepatitis induced by ingestion of the herbal medicine chaparral. *Aust N Z J Med* 1993;23:S26
52. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999;117:1234-1237 review of the literature. *Ann Intern Med* 1996;124:726-734

53. BakerinkJA, Gosper SM, Dimand RJ, Eldridge MW. Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics* 1996;98:944-947
54. Khojasteh-Bakht SC, Chen W, Koenigs LL, et al. Metabolism of (R)-pulegone and (R)-menthofuran by human liver cytochrome P450s: evidence for formation of a furan epoxide. *Drug Metab Dispos* 1999;27:S74-580
55. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolites in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996;124:726-734
56. Nadir A, Reddy D, VanThiel DH. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3634-3637
57. Fraquelli M, Colli A, Cocciolo M, Conte D. Adult syncytial giant cell chronic hepatitis due to herbal remedy. *J Hepatol* 2000;33:505-508
58. Escher M, Desmeales J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001;322:139
59. Kraft M, Spahn TW, Menzel J, et al. Fulminantes Leber-versagen nach Einnahme des pflanzlichen antidepressivums kava-kava. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:970-97255.
60. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2001;135:68-69

# Hepatic Encephalopathy

Abhasnee Sobhonslidsuk, M.D.

## Contents:

Introduction

Definition and classification

Pathogenesis

*Potential circulatory toxin and neuropathology*

Investigation

*Imaging and spectroscopic studies*

*Electroencephalogram (EEG)*

*Ammonia levels*

*Neuropsychological testing*

Clinical presentation and grading of encephalopathy

Treatment

Conclusion

References

---

## **Introduction**

Hepatic encephalopathy (HE) is a major reversible neuropsychiatric dysfunction commonly seen in acute liver failure and cirrhotic patients after exclusion of other known brain diseases. Patients with acute liver failure who develop HE have high probability of brain edema and neurological death. Presence of HE is one of the prognostic factors in Child-Pugh classification for grading severity of cirrhosis. The significance of HE in clinical practice has long been recognized although its pathogenesis has not been well understood.

## **Definition and classification**

The definition and nomenclature for clinical diagnosis of HE was recently modified and presented at the 11<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology in Vienna (1998).<sup>1</sup> The proposed

nomenclature of HE is demonstrated in table 1. In this new classification, if two episodes of HE occur in 1 year, it will be named "recurrent encephalopathy". The distinction between episodic and persistent HE is that the former is usually reversible after removing precipitating factors. The term "minimal encephalopathy" has been introduced to replace "subclinical encephalopathy" to remind clinicians of its clinical significance although the abnormal physical finding of patients could not be apparently seen. Minimal encephalopathy is meaningful due to its effect on psychometric tests<sup>2</sup> (figure 2), daily functioning and quality of life.

### **Pathogenesis**

Two abnormalities that have been widely believed to be the causes of hepatic encephalopathy in chronic liver diseases are hepatic insufficiency and circulatory bypass of the liver. The decreasing function of the liver is held to be the major factor of HE in chronic liver diseases, with portal-systemic bypass being a secondary contributor. In contrast, portal-systemic shunting alone, without the wide extent of liver injury, can cause only subtle neurological deficit.

### ***Potential circulatory toxins and neuropathology***

The potential toxins that may be responsible for the development of HE in acute liver failure and cirrhosis have been disputed for many years. Some of them are showed in table 2.<sup>3</sup>

### **Ammonia**

Under normal condition, ammonia generated in both the small intestine (from the effect of glutaminase on glutamine) and the colon (from the urease activity of the colonic flora) usually reaches the liver and undergoes the process of ammonia elimination by hepatic urea synthesis. In chronic liver disease and acute liver failure, this mechanism is severely disturbed in addition to the existence of portal-systemic shunting creating a high plasma ammonia level. The high level of ammonia could adversely affects brain function in several ways, including a direct effect of ammonium ion on inhibitory and excitatory neurotransmission, a potential impairment of brain energy metabolism and an inhibitory effect of ammonia on cerebral glucose oxidation.<sup>4</sup> Ammonia stimulates L-arginine uptake causing increased production of nitric oxide and inhibition of the accumulation of glutamate, an important excitatory neurotransmitter.<sup>4</sup> Current available evidence highlights the substantial effect of ammonia and manganese on the function and morphology of astrocytes in the brain of patients with HE.<sup>4-7</sup> Astrocytes are the only cells in the brain that contain glutamine synthetase and are the principal site of ammonia elimination by the synthesis of

glutamine, which is an organic osmolyte involved in the development of astrocyte swelling and brain edema in fulminant hepatic failure. In addition to sub-clinical cell edema, astrocytes in chronic liver failure exhibit characteristic morphological changes known as "Alzheimer type II astrocytosis" with nuclear enlargement, peripheral margination of chromatin and prominent nucleoli.<sup>4,7</sup> Such morphological changes of astrocytes can cause a decrease in activity of neurotransmission (: glutamate), alterations in the blood-brain barrier, increased activity of increased expression of peripheral-type benzodiazepine receptors (PTBR) and monoamino oxidase.<sup>4,7</sup> Some evidences suggest that the increased expression of PTBR in brain is due to the exposure of ammonia and/or manganese. The activation of PTBR may lead to an increase in neurosteroid production that will act on the GABA<sub>A</sub>/BZ receptor. Many neuropsychiatric symptoms in early HE such as abnormal sleep pattern and altered personality are associated with derangement of biogenic amine function.<sup>4</sup> In the past decade, the role of *Helicobacter pylori* infection with its urease activity in HE remains unclear because most of studies failed to confirm the association between HE and *Helicobacter pylori*, and the effect of its eradication on lowering ammonia levels.<sup>7,8</sup> Therefore, the eradication of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients for the purpose of ammonia reduction is not recommended at the present time.

### *GABA/central benzodiazepine agonist*

Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the principal inhibitory neurotransmitter in the brain. Previous studies strongly supported the hypothesis that GABAergic tone is increased in HE. Increased sensitivity of the GABA<sub>A</sub>/central BZ receptor complex to endogenous BZ receptor agonists and exogenous BZ receptor agonist have been demonstrated.<sup>9</sup> The effect of a potent BZ receptor antagonist, flumazenil, in HE is not so impressive. It can induce rapid but transient clinical improvement.<sup>7,10</sup>

### *False neurotransmitters hypothesis*

An imbalance between branched-chain amino acids (BCAA) and aromatic amino acids (AAA) is a primary phenomenon of this hypothesis. A low level of BCAA favors the influx of AAA into the brain. After that the AAA becomes the precursor of false neurotransmitters and replaces the true neurotransmitter, thus resulting in the development of HE.

### *Other neurotransmitter systems and cytokines*

Other neurotransmitter systems that seem to involve in the pathogenesis of HE are serotonergic, opioidergic and catecholamine-related neurotransmission.

### **Investigation**

#### *Imaging and spectroscopic studies*

##### *Magnetic resonance imaging (MRI)*

Over 80% of cirrhotic patients with HE demonstrate bilateral, symmetrical hyperintensities in globus pallidus on T<sub>1</sub>-weighted images, which is reversible after liver transplantation.<sup>4,6,7</sup> The concentration of manganese, which is known to cause neurotoxicity, is elevated in patients with HE.<sup>4,6</sup> Portal-systemic shunting and impaired hepatobiliary elimination may be associated with manganese accumulation.<sup>4,6</sup> Recently, bilateral signal hypertensities on T<sub>2</sub>-weighted images (using MRI with fast-FLAIR techniques) is detected along the white matter of the corticospinal tract which is resulted from an altered glutaminergic pathway in cirrhotic patients.<sup>6</sup>

##### *Magnetic resonance spectroscopy (MRS)*

MRS has the potential for evaluation of cerebral metabolism. Commonly used MRS in HE includes <sup>1</sup>H (proton), <sup>13</sup>C (carbon) and <sup>31</sup>P (phosphorus). The characteristic features of <sup>1</sup>H-MRS in HE are a reduction of signals related to low level of myo-inositol and choline compounds and a concomitant increase in the signal due to high level of glutamine.<sup>4,6</sup> An impaired cell volume homeostasis in brain is the fundamental cause of the MRS findings. Moreover, changes in cerebral myoinositol and glutamine/glutamate level correlate closely with the severity of hepatic encephalopathy.<sup>10</sup>

##### *Positron emission tomography (PET)*

PET has been used to investigate for the pathophysiology of HE. It is able to demonstrate an increase in the cerebral metabolic rate for ammonia (the rate of ammonia uptake and metabolism by the brain) and alterations of local cerebral glucose utilization in cirrhotic patients with HE.<sup>4,6</sup> The correlation between decreased glucose utilization in anterior cingulate region and poor performance in attention task of neuropsychological tests has been proved.<sup>4,6</sup>

##### *Electroencephalogram (EEG)*



The high-voltage (100 to 300  $\mu$ V), low-frequency (1.5 to 3.0 Hz) waves or triphasic wave on EEG has been recognized as characteristic of HE although the finding is non-specific and may be present in other metabolic encephalopathy such as uremia.<sup>11</sup> Automated analysis of the EEG may yield a better tool for clinical study of HE.

### *Ammonia levels*

Although the role of ammonia in the pathogenesis of HE is inconclusive, it has remained a principal factor in the development of HE. Ammonia level is reported to correlate with the progression of cerebral edema in acute liver failure. The ammonia assessment in HE has led to some argument for its accuracy. PET has been able to demonstrate an increased brain permeability of ammonia, making a plausible explanation for the imperfect correlation between neurological findings and ammonia levels in HE.<sup>4</sup> Furthermore, measurement of ammonia in different laboratories has raised the issue of reproducibility. Nevertheless, a recent study demonstrated that venous total ammonia levels correlates with the severity of HE as well as arterial total ammonia levels, and the measurement of partial pressure of ammonia is not better than that of total ammonia.<sup>12</sup> In this study, venous total ammonia is suggested to be an option for evaluating HE.<sup>12</sup>

### *Neuropsychological testing*

A battery test of neuropsychological testing including the Number Connection tests A and B, the line drawing test, the serial dotting test and the digit symbol test was utilized for the assessment of minimal hepatic encephalopathy. The test has been termed Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES). The ability of the test is to examine motor speed and accuracy, visual perception, visuo-spatial orientation, visual construction, concentration, attention and memory to a lesser extent.<sup>2</sup>

### **Clinical presentation and grading of encephalopathy**

The spectrum of the manifestation of HE varies from subtle changes in neuropsychological tests ("minimal encephalopathy") such as attention and fine motor as well as alteration of mental status, coma and brain edema. Early in the course of the encephalopathy, a reversal of sleep pattern may be seen. Patients with HE can have both hypersomnia and insomnia. A sleep

disturbance is frequent in cirrhotic patients even without HE. HE is clinically graded by employing the West Haven criteria.(table 3) <sup>11</sup>

### **Treatment**

A variety of diverse precipitating factors contributing to the aggravation of astrocyte swelling and low-grade edema are the fundamental pathogenesis of HE. The primary strategy of HE management is to identify and eliminate the precipitating factors. <sup>13</sup>

#### *Principle of therapy*<sup>11</sup>

1. To lower the nitrogenous waste product in the gut

#### *Dietary protein*

Short-term protein restriction is generally recommended in acute, severe encephalopathy because a positive nitrogen balance can provide some advantages to cirrhosis by increasing the capacity of peripheral muscle to detoxify ammonia.<sup>11</sup> Suggested target protein intake cirrhotic patients without HE or with grade 1 HE is 1.0 – 1.5 g/kg/day. Protein may be initiated at 0.5-0.6 g/kg/day, and then increased by 0.25 – 0.50 g/kg/day until the target level is reached or HE worsenings. <sup>14</sup>

#### *Catharsis*

Bowel cleansing is a standard measure for the treatment of HE. <sup>15</sup> It will help lowering blood ammonia in cirrhotic patients as a result of a decreased luminal content of ammonia as well as a reduction in the amount of colonic bacteria.<sup>3,15</sup> For comatose patients, administration of enema is a preferred method because of its rapid onset of action. Non-absorbable disaccharides have a better cathartic effect than other laxatives. <sup>15</sup>

#### *Non-absorbable disaccharides (lactulose)*

Lactulose has been a first-line pharmacological treatment of HE since 1966 although its advantage in HE has never been proved with well-designed controlled studies. When the intact lactulose reach the colon, colonic bacteria will convert sugar to acids. The acidification of the colon induces catharsis and NH<sub>3</sub> excretion with the resulting decrease of portal ammonia.<sup>11,15</sup> A very sweet taste, flatulence, and abdominal cramping are the side-effect of this drug. Lactitol, which is

more palatable, is available in some European countries. A meta-analysis reveals that lactulose and lactitol are equally efficacious.<sup>13</sup>

### *Antibiotics*

Several antibiotics aimed to reduce colonic bacterial concentration are neomycin, metronidazole, vancomycin and rifaximin, which is available in some countries. Management of HE with antibiotics is restricted for a period of 1-2 weeks because of the potential risk of drug toxicities for a prolonged use.<sup>15</sup> A short period of neomycin can be combined with oral lactulose in problematic cases.

### 2. To increase the extra-intestinal elimination of ammonia

#### *Oral zinc*

Zinc is a cofactor in several enzymes of the urea cycle. Cirrhotic patients usually have a decreasing serum zinc level that contribute to decrease urea synthesis and increase ammonia level.<sup>11,15</sup> Zinc supplementation in cirrhotic patient with nutritional deficiency may improve nutritional status and neuropsychological tests of HE.<sup>11,15</sup> The usual daily dosage of zinc supplementation is 600 mg.<sup>14</sup>

#### *L-ornithine-L-aspartate (OA)*

Ornithine, an amino acid, can stimulate the impaired urea cycle and generate glutamate. The latter will remove ammonia toward the synthesis of glutamine, by glutamine synthetase.<sup>11,15</sup> Studies of ornithine, oral and infusion forms, in HE show some improvement.

### 3. To counterbalance the alteration of central neurotransmission

#### *Flumazenil*

A rational of antagonism of endogenous BZ at the GABA<sub>A</sub> receptor site was performed with flumazenil, a specific BZ antagonist. Meta-analysis of six randomized controlled trials shows that flumazenil improves clinical and electroencephalographic findings of acute HE in cirrhosis only for a short-term. So, its use for routine treatment of HE is doubtful and is limited in patients with HE and suspected BZ overdose.<sup>15</sup>

*Branched-chain amino acids (BCAA)*

Reducing of circulating BCAA can induce influx of aromatic amino acids into the brain being the basic idea of “false neurotransmitter” hypothesis. BCAA has been widely evaluated in cirrhosis but the advantage of BCAA in HE remains inconclusive.<sup>11,13-15</sup> BCAA is recommended to substitute animal protein for intolerant patients.<sup>11,13-15</sup> An increased ammonia elimination at muscle from positive nitrogen balance may be the benefit of using BCAA in cirrhosis.<sup>14</sup>

**Conclusion**

There are continuing researches in the pathogenesis and treatment of HE. While the basic mechanisms of this condition remain unresolved, general supportive and specific treatment needs to be given to patients with HE base on current evidences. The future discovery will definitely improve the therapeutic outcome of HE.

**Table 1. Proposed nomenclature of HE<sup>1</sup>**

HE type	Nomenclature	Subcategory	Subdivisions
A	HE associated with <u>a</u> cute liver failure		
B	HE associated with portal-systemic <u>b</u> ypass		
C	HE associated with <u>c</u> irrhosis and portal hypertension/ or portal-systemic shunts	Episodic HE	Precipitated Spontaneous Recurrent
		Persistent HE	Mild (HE grade 1) Severe (HE grade 2-4) Treatment-dependent
		Minimal HE	

Figure 2. Comparing of psychomatic test in healthy volunteers, patients with inflammatory bowel diseases, cirrhotic patients without and with hepatic encephalopathy grade 1.<sup>2</sup>

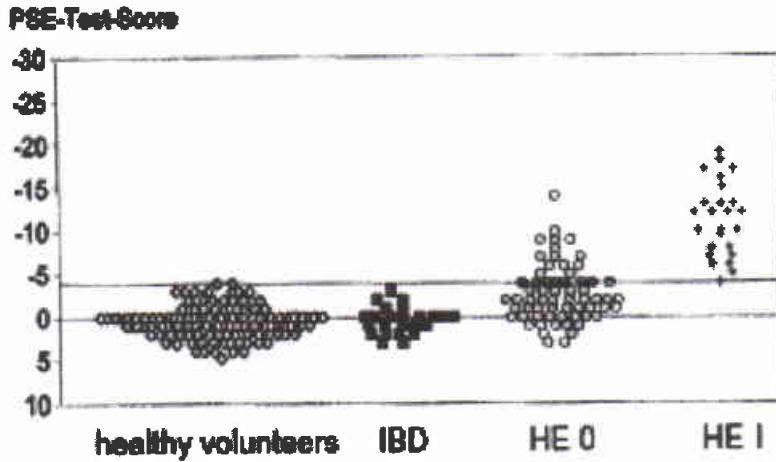


Table 2. Circulating toxin that may be involved in the pathogenesis of HE<sup>3</sup>

1. Ammonia
2. Synergistic toxins
  - Mercaptan, phenols and short-chain fatty acids potentiate ammonia effect in the brain.
3. False neurotransmitters
  - Imbalance of branched-chain amino acid and aromatic amino acid results in influx of aromatic acid into the brain, thus leads to the production of false neurotransmitters.
4. GABA/endogenous benzodiazepines (BZ)
  - Central GABA-ergic tone is enhanced by endogenous BZ.
  - The peripheral type benzodiazepine receptor (PTBR) is activated in HE.
5. Cytokines
  - TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 may play some role in HE.

**Table 3. The West Haven criteria for grading hepatic encephalopathy<sup>11</sup>**

---

Stage 0	Lack of detectable clinical changes in personality and behavior
Stage 1	Slightly lack of awareness, shortened attention span, impaired addition or subtraction, hypersomnia, insomnia, or reversion of sleep pattern, depression or euphoria. Asterixis can be seen.
Stage 2	Lethargy or apathy. Disorientation. Slurred speech. Obvious asterixis
Stage 3	Semistupor to stupor. Asterixis generally absent.
Stage 4	Coma

---

### **เอกสารอ้างอิง**

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A, et al. Hepatic encephalopathy – Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
2. Weissenborn K, Ehnen CE, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
3. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(6):959-74.
4. Butterworth RF. Complication of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32(suppl1):171-80.
5. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, Vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema. *J Hepatol* 2000;32:1035-8.
6. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39:278-85.
7. Blei AT. Hepatic encephalopathy. Complications of cirrhosis: Pathogenesis, consequences and therapy. Postgraduate course. *AASLD* 2001:131-6.

8. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: The role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:726-31.
9. Jones EA. Pathophysiology of liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:467-85.
10. Geissler A, Lock G, Frund R, Held P, Hollerbach S, Andus T, et al. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology* 1997;25:48-54.
11. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(6):959-74.
12. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114:188-93.
13. Kircheis G, Haussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S260-7.
14. Mizock BA. Nutrition support in hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1999;15:220-8.
15. Blei A, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.

## Practical guideline ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี

พญ.ชุตินา ประมูลสินทรัพย์

ไวรัสตับอักเสบซีเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2540 the National Institutes of Health (NIH)<sup>1</sup> ได้มีการสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเป็นครั้งแรก โดยแนะนำให้ใช้ยา interferon ในการรักษา ต่อมาเมื่อมีการศึกษาพบว่าการใช้ interferon ร่วมกับ ribavirin ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาดียิ่งขึ้น หลังจากนั้นได้มีการพัฒนายา pegylated interferon เมื่อให้ร่วมกับ ribavirin พบว่าผลการรักษาดียิ่งขึ้น<sup>2-4</sup> เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 กลุ่มแพทย์ในประเทศแถบยุโรปได้มีการประชุม ณ กรุงปารีสเพื่อปรับเปลี่ยนและสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีใหม่ "French Consensus"<sup>5</sup> และในเดือนมิถุนายนปีเดียวกันคณะแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการประชุม ณ กรุงวอชิงตัน ดี.ซี. และสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี "NIH Consensus"<sup>6</sup> ทั้งนี้เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น ในปีต่อมา British Society for Gastroenterology ได้ประชุมสรุปแนวทางการรักษาพร้อม evidence base ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี<sup>7</sup>

สำหรับประเทศไทยมีการทำ guideline ในการรักษา ครั้งแรกเมื่อปีพ.ศ.2542 เนื่องจากความรู้ความก้าวหน้าของการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเปลี่ยนแปลงไปมาก ประกอบกับการตรวจรักษาและราคายาที่สูงขึ้น ทางชมรมโรคตับร่วมกับสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยจึงได้จัดทำ guideline ในการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เพื่อให้เป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพและ cost-effective

### วัตถุประสงค์การรักษา

1. วัตถุประสงค์หลักคือหวังให้ตับอักเสบหายขาด เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสให้ออกจากร่างกายให้หมดไปเพื่อยับยั้งหรือลดการอักเสบของตับ และเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่บุคคลอื่น
2. วัตถุประสงค์ระยะยาว เพื่อลดหรือชะลอการเกิดพังผืดหรือ fibrosis ให้ช้าที่สุด<sup>8-10</sup> ป้องกันการเกิดตับแข็ง และมะเร็งตับ ลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคตับ ตลอดจนทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและอัตราการอยู่รอดเหมือนคนปกติ



**คำนิยามของการตอบสนองต่อการรักษา**

End of treatment response (ETR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษา เมื่อหยุดการรักษา แบ่งออกเป็น Biochemical response , Virological response และ Histological response

Sustained Response (SR) หมายถึงอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งตรวจเมื่อ 24 สัปดาห์ ภายหลังจากหยุดการรักษา และที่สำคัญ Sustained viral response (SVR) หมายถึงการตรวจไม่พบ HCV-RNA ถือว่า SVR ใกล้เคียงกับคำว่าหายขาด

*Level of evidence based of medicine*

**Evidence Grading Criteria and Recommendation Grading**

<b>Evidence Grading Criteria</b>	
Best Level of Evidence Forming the basis for Recommendations	
Level	Definition
I-1	<b>Evidence from at least one properly designed (usually large) randomized controlled trial</b> in which the lower limit of the confidence interval for the treatment effect exceeds the minimal clinically important benefit. <b>Or results from a meta-analysis of randomized controlled trials</b> in which the treatment effects from the individual studies have the lower limit of the confidence interval exceeding the minimal clinically important benefit. Data should have low false-positive (alpha) or high false-negative errors.
I-2	Evidence from at least one randomized (usually small) controlled trial or from a meta-analysis of randomized control trials in which the confidence interval for the treatment effect overlaps the minimal clinically important benefit. Data may have high false positive (alpha) or high false-negative errors.
II-1	Evidence obtained from at least <b>one well-designed controlled trial without randomization</b> from <b>cohort studies</b> performed on contemporaneous populations, or <b>cross-sectional studies</b> or <b>case-controlled analytic studies</b> (preferably from more than one center).
II-2	Evidence obtained from multiple time-series studies, historic cohort comparisons, or from dramatic results in uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, or from descriptive studies, well-designed non-experimental studies such as comparative, - or case series without controls, or reports of expert committees.
Categories Reflecting the Strength of Each Recommendation	
Category	Definition
A	Both strong evidence and substantial clinical benefit support a recommendation for use. Generally supported by Level I-1 evidence.
B	Moderate evidence - or strong evidence for only limited benefit - supports a recommendation for use. Generally supported by Level I-2, II-1 or II-2 evidence.
C	Poor evidence supports a recommendation for or against use. Generally supported by Level III evidence.
D	Moderate evidence supports a recommendation against use. Generally supported by Level II-01 or II-2 evidence.
E	Good evidence supports a recommendation against use. Generally supported by Level I-1 or Level I-2 evidence.

Modified from: *Annals of Internal Medicine*, 1996; 124: 349. and *Chest*, 1995, 108 (Supplement 4): 227s.

*Practical guidelines for management of patients with hepatitis C*

Practical guideline ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีจากการประชุม NIH Consensus 2002, French Consensus 2002 และ British guideline 2003 สรุปได้ดังนี้

1) ผู้ป่วยรายใดที่ควรได้รับการรักษาด้วยยา ?

NIH consensus<sup>6</sup> แนะนำให้ผู้ป่วย chronic hepatitis C (CH-C) ทุกรายเป็น potential candidates ที่จะให้การรักษา โดยเฉพาะถ้าตรวจเลือดมีระดับค่า ALT สูงกว่าค่าปกตินาน 6 เดือน และตรวจพบ HCV RNA ร่วมกับพยาธิสภาพตับมี portal หรือ bridging fibrosis และมี necroinflammation ระดับปานกลาง และผู้ป่วย compensated cirrhosis ในขณะที่ French Consensus 2002<sup>5</sup> ได้แนะนำให้การรักษาผู้ป่วย CH-C ที่มี ALT สูงและเมื่อตรวจยืนยันพบ HCV RNA positive ร่วมกับการตรวจพยาธิสภาพตับ (metavir score) มี fibrotic stage ระดับ F2 – F3 ไม่ว่าจะมีความ necrotic-inflammatory activity มากหรือน้อย ทั้งนี้เนื่องจากความรุนแรงของ CH-C ขึ้นกับ fibrosis เป็นหลัก

สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาในขณะนี้และให้ติดตาม follow-up ไปก่อนได้แก่

1. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่มีค่า ALT ปกติ มีการอักเสบของตับเล็กน้อย มีพยาธิสภาพที่ตับ fibrotic stage ระดับ F0 - F1
2. Decompensated cirrhosis
3. ผู้ป่วย kidney, liver, heart หรือ solid organ transplantation
4. มีข้อห้ามต่อการให้ monotherapy หรือ combination therapy

PRELIMINARY DRAFT

THAILAND CONSENSUS STATEMENT

Management of Hepatitis C: 2003

**ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษา**

1. ผู้ป่วย Chronic hepatitis C ที่มีระดับ ALT สูงกว่าปกติ 1.5 เท่าเป็นเวลานาน 1 เดือนอย่างน้อย 2 ครั้ง และเมื่อตรวจเลือดพบ HCV RNA ร่วมกับมีพยาธิสภาพตับ moderate activity (metavir score >A2) หรือมี fibrotic stage ระดับ F2 – F4
2. HCV-related compensated cirrhosis

**ผู้ป่วยที่ยังไม่ควรให้การรักษา ควรให้การติดตาม follow-up ผู้ป่วย**

1. ที่มีการอักเสบของตับเล็กน้อย มีพยาธิสภาพที่ตับ fibrotic stage ระดับ F0 - F1 หรือ ตรวจเลือดมีค่า ALT ปกติ
2. Decompensated cirrhosis

**หมายเหตุ:** ผู้ป่วย acute hepatitis C ควรพิจารณาให้การรักษาเป็นรายๆไป และ under protocol

## 2) การตรวจวินิจฉัยที่เหมาะสมก่อนการรักษาด้วยยา

French consensus<sup>5</sup> และ NIH consensus<sup>6</sup> ได้สรุปแนวทางการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วยยา interferon และ ribavirin ต้อง investigation หาข้อมูลก่อนให้การรักษา

### ข้อมูลที่สำคัญก่อนให้การรักษาด้วยยา

1. Clinical assessment ตรวจร่างกายทั่วไปรวมถึง signs ของ cirrhosis, comorbid diseases ตลอดจน extrahepatic manifestation
2. Liver biochemistry, CBC
3. HCV genotype
4. HCV RNA viral load
5. Laboratory test อื่นๆเพื่อหา comorbidity เช่น HIV, HBV, creatinine, TSH, ANA, blood sugar, lipid profile และ ferritin
6. Abdominal ultrasonography
7. Liver biopsy<sup>10-11</sup> ควรทำทุกรายจนกว่าจะมีการใช้ biological marker ของ fibrosis มาทดแทนเพื่อประเมิน stage ของ fibrosis และพยากรณ์โรค เพื่อตัดสินใจการรักษา เนื่องจาก liver enzyme ไม่สามารถคาดคะเนบอก stage ของ fibrosis ได้ ถึงแม้ว่าการตรวจ extracellular matrix tests จะช่วยคาดคะเนความรุนแรง fibrosis แต่ก็ไม่สามารถบอก stage ของ fibrosis ได้ อย่างไรก็ตาม การทำ liver biopsy อาจไม่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยบางรายเช่น
  - HCV genotype 2, 3 เนื่องจากผลการรักษาดี ถึงร้อยละ 80
  - ผู้หญิงที่จะตั้งครรภ์
  - Symptomatic cryoglobulinemia
  - HIV-HCV co-infection ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วย HART therapy

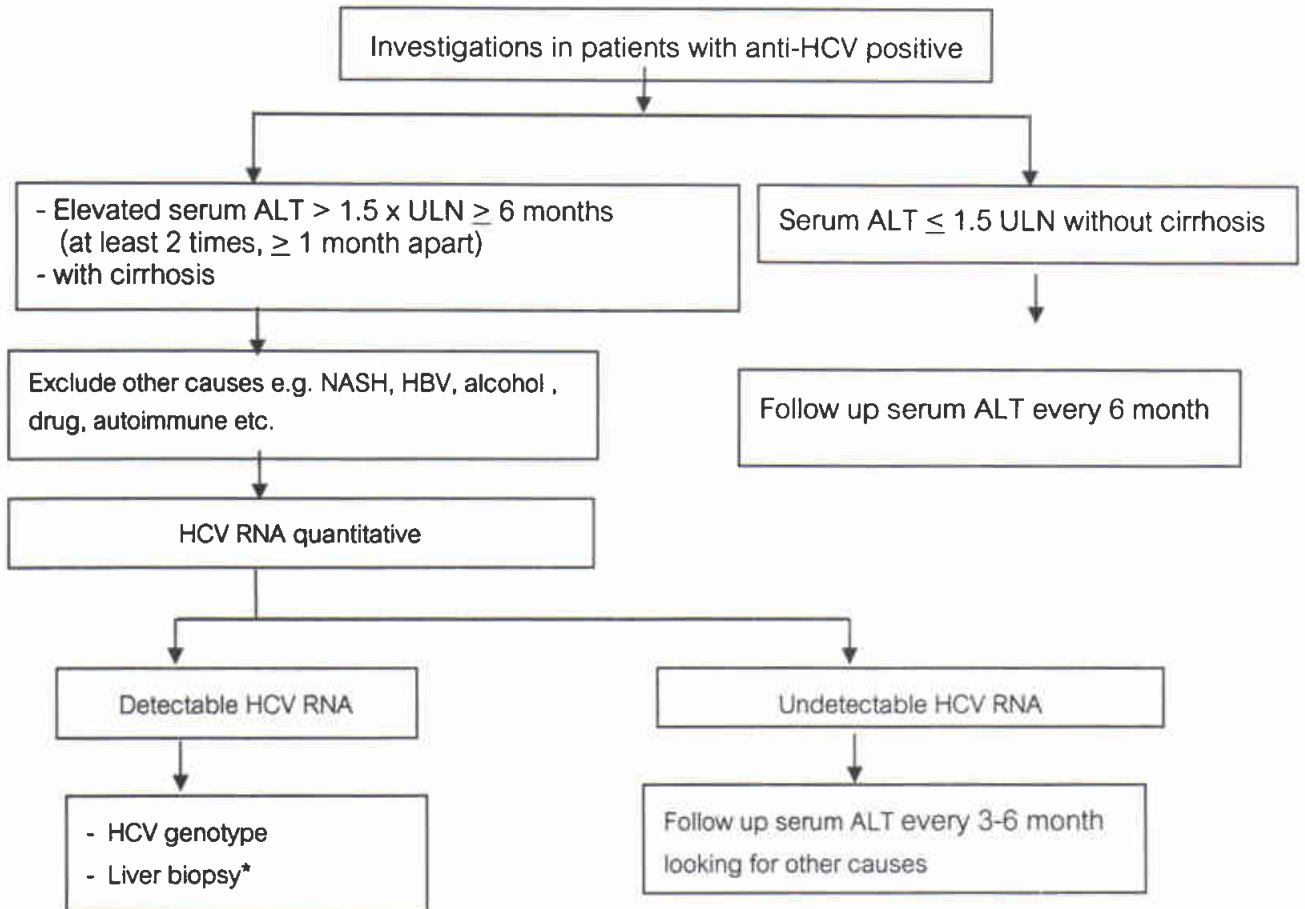
### ข้อมูลที่ส่งตรวจถ้าผิดปกติถือเป็นข้อห้ามในการให้ยา interferon และ ribavirin

- Pregnancy test เนื่องจากยามี teratogenic effect
- Electrocardiogram ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี และมีโรคหัวใจ
- Ophthalmologic examination
- Psychiatric evaluation (จำเป็นในรายที่มี psychiatric disorders)

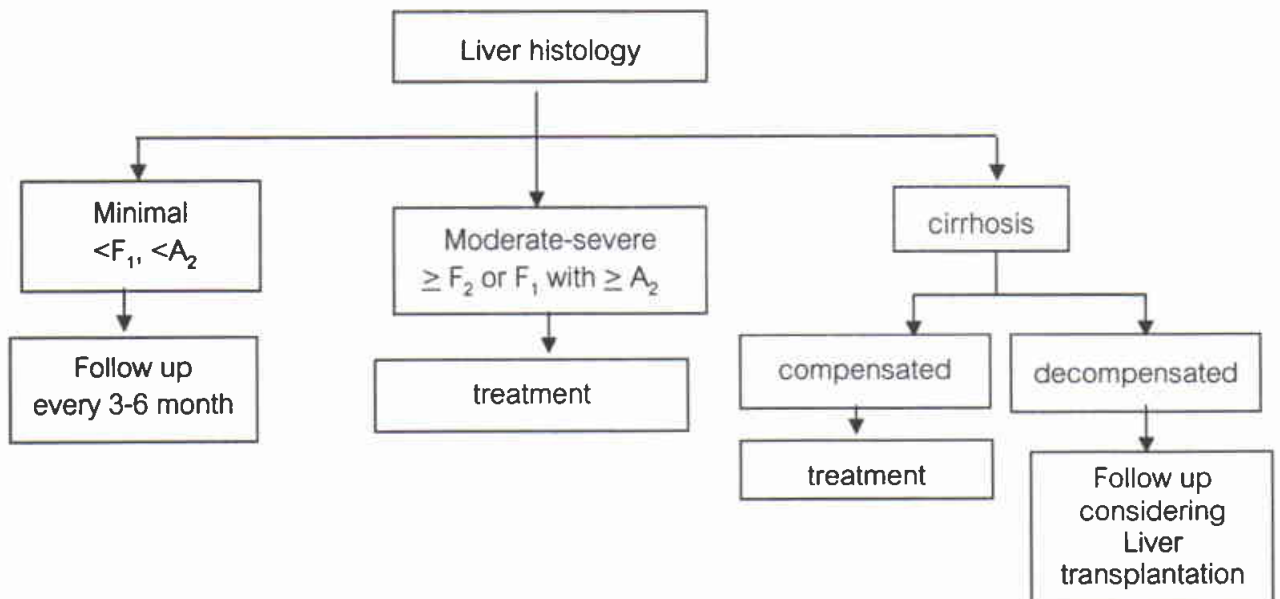
PRELIMINARY DRAFT THAILAND CONSENSUS STATEMENT

Management of Hepatitis C: 2003

แนวทางการตรวจ investigation ผู้ป่วยที่มี antiHCV positive



\* : liver biopsy is advisory but not compulsory in HCV genotype 2, 3: can be omitted in patients with clinically cirrhosis, confirmed by US



Comment:

1. การทำ liver biopsy

- ควรทำทุกราย; อาจไม่จำเป็นใน genotype 2/3 ถ้าผู้ป่วยต้องการรักษาด้วยยาโดยไม่ต้องการทำ liver biopsy เนื่องจากผลการรักษาดีมี SVR ประมาณ 80 %
- ไม่ต้องทำในผู้ป่วยที่มี clinical cirrhosis ชัดเจน หรือมี signs ของ portal hypertension และมีการตรวจยืนยันด้วย ultrasound

2. HCV RNA quantitative เพื่อบอกปริมาณไวรัส ด้วยวิธี bDNA หรือ amplicor

3) สูตรยาที่ใช้ในการรักษา

ประสิทธิภาพของการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา pegylated interferon ทั้ง pegylated interferon 2 a (P2a) และ pegylated interferon 2b (P2b) + ribavirin ( R ) เทียบกับ interferon ( I ) + ribavirin ( R ) โดยดูจาก sustained virological response (SVR)<sup>2-4,12</sup> สรุปได้ดังนี้

ประสิทธิภาพของการรักษาโดยรวม:

- P2a+R เปรียบเทียบกับ I+R นาน 48 สัปดาห์ มี SVR 56% และ 44% ตามลำดับ ( $p<0.001$ )<sup>3</sup>
- P2b+R เปรียบเทียบกับ I+R มี SVR 54 % และ 47% ตามลำดับ ( $p=0.01$ )<sup>2</sup>

หมายเหตุ: ยังไม่มี RCT เปรียบเทียบระหว่าง P2b และ P2a

(Recommendation grade A)

Genotype 1:

- P2a+R เปรียบเทียบกับ I+R นาน 48 สัปดาห์ มี SVR 46%และ 36% ตามลำดับ ( $p=0.01$ )<sup>3</sup>
- P2a + R 1-1.2 g/day เปรียบเทียบกับ P2a + R 800 mg/day นาน 48 สัปดาห์ มี SVR 51% และ 40% ตามลำดับ และถ้าให้ 24 สัปดาห์ SVR ลดลงเหลือ 41% และ 29% ตามลำดับ<sup>4</sup>
- P2b+R เปรียบเทียบกับ I+R นาน 48 สัปดาห์ มี SVR 42% และ 33% ตามลำดับ ( $p=0.02$ )<sup>2</sup>
- P2b + R >10.6 mg/kg/day มี SVR ดีกว่าให้ R  $\leq$  10.6 mg/kg/day โดยมี SVR 48% และ 38% ตามลำดับ<sup>2</sup>

(Recommendation grade A)

Genotype 2/3:

- P2a+R เปรียบเทียบกับ I+R นาน 48 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพดีกว่าโดยมี SVR 76% และ 61% ตามลำดับ ( $p=0.005$ )<sup>3</sup>
- P2a+R 800 mg/dayนาน 24 สัปดาห์ มี SVR 78% ซึ่งใกล้เคียงกับการให้ P2a + R1-1.2g/day นาน 48 สัปดาห์ โดยมี SVR 77%<sup>4</sup>

- P2b+R เทียบกับ I+R นาน 48 สัปดาห์ มี SVR ไม่ต่างกัน คือมี SVR 82% และ 79% ตามลำดับ (p=0.46)<sup>2</sup>

(Recommendation grade A)

**Cirrhosis:**

- pegylated interferon มีประสิทธิภาพในการรักษา advanced fibrosis

(Recommendation grade A)

**Child's grade A cirrhosis**

- P2a monotherapy ขนาด 180 ug มีประสิทธิภาพดีกว่า Interferon monotherapy มี SVR 30% และ 8% ตามลำดับ(p=0.001)<sup>13</sup>
- P2a+R 800 gm ต่อวัน นาน 48 สัปดาห์ ให้ผลการรักษาดีกว่า I+R มี SVR 43% และ 33% ตามลำดับ<sup>3</sup> แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และถ้าขนาดยา ribavirin เพิ่มขึ้นเป็น R 1-1.2gm ต่อวัน นาน 48 สัปดาห์ มี SVR 50%<sup>4</sup>
- P2b+R นาน 48 สัปดาห์ ให้ผลการรักษาดีกว่า I+R มี SVR 44% และ 41% ตามลำดับ<sup>2</sup> ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**Advanced cirrhosis (Child's grade B หรือ C)**

- ยังมีข้อมูลน้อยมากและปัญหา significant toxicity
- Treated as part of a clinical trial

(Recommendation grade C)

**สูตรยาที่ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี**

จากผลการศึกษาดังกล่าว French consensus, NIH consensus และ British guideline แนะนำให้ใช้ pegylated interferon + ribavirin เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ interferon + ribavirin ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี<sup>2-4</sup>

(Recommendation grade A, evidence level 1a)

**ขนาดและระยะเวลาการให้ยา**

**P2a+R.** P2a ให้ขนาดยา 180 ug/สัปดาห์ เท่ากันทุกรายและระยะเวลาให้ยาตาม genotypeดังนี้:

genotype 1 : P2a 180 ug/สัปดาห์ + Ribavirin 1-1.2 gm ต่อวัน นาน 48 สัปดาห์

(Recommendation grade A)

genotype 2/3 : P2a 180 ug/สัปดาห์ + Ribavirin 800 mg ต่อวัน นาน 24 สัปดาห์

(Recommendation grade A)

genotype 4/5: ขนาดยารักษาเหมือน genotype 1

(Recommendation grade C)

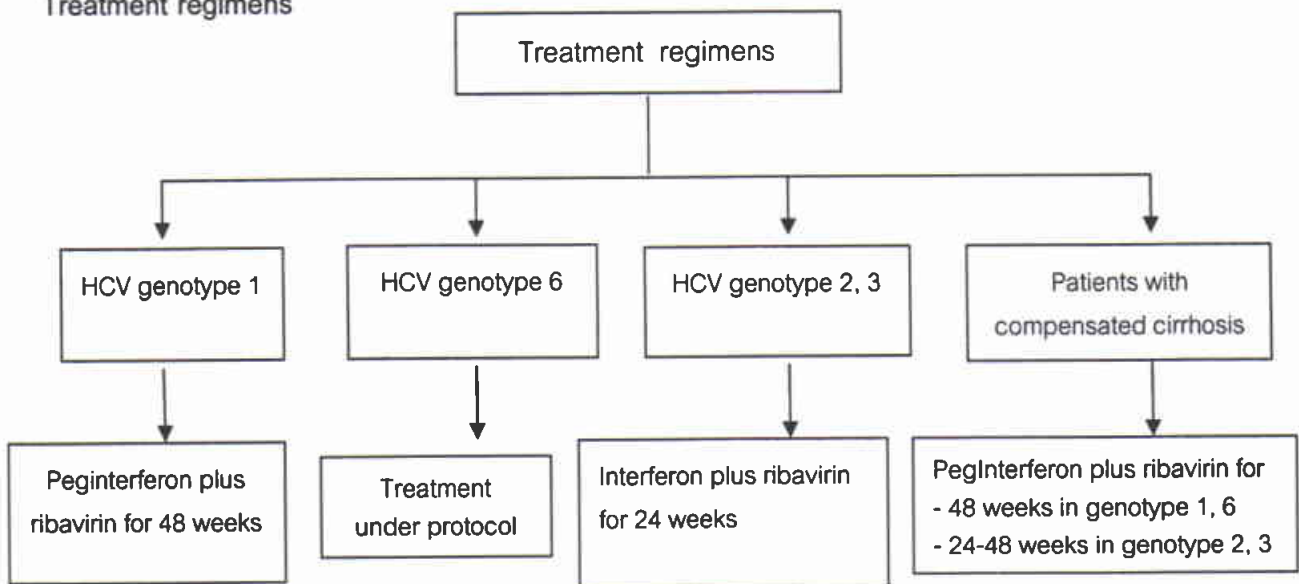
**P2b+R.** ขนาดยา P2b ให้ปรับตามน้ำหนักตัว 1.5 ug/kg/สัปดาห์ + Ribavirin >10.6 mg/kg (ถ้า น้ำหนักตัว <65 kg ให้ 800 mg ต่อวัน; น้ำหนักตัว 65-85 kg ให้ 1gm ต่อวัน; น้ำหนักตัว >85 kg ให้ 1.2gm ต่อวัน และระยะเวลาการให้ยาตาม genotypeดังนี้:

- genotype 1: ให้ยานาน 48 สัปดาห์ (Recommendation grade A)
- genotype 2/3: ให้ระยะเวลา 24สัปดาห์ (Recommendation grade B)
- genotype 4/5 ให้ระยะเวลา 48 สัปดาห์ (Recommendation grade C)

**PRELIMINARY DRAFT THAILAND CONSENSUS STATEMENT**

**Management of Hepatitis C: 2003**

Treatment regimens



**Comment:** ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษา CH-C genotype 2/3 ด้วย pegylated interferon + ribavirin เปรียบเทียบกับ interferon + ribavirin<sup>2-3</sup> ได้ SVR 76-82% และ 61-79% ตามลำดับ และ P2a+R มีประสิทธิภาพดีกว่า I+R ได้ SVR 76% และ 61% ตามลำดับ<sup>3</sup> (p<0.05) ในขณะที่ P2b + R เปรียบเทียบกับ I+R ได้ SVR ไม่ต่างกัน คือมี SVR 82% และ 79% ตามลำดับ<sup>2</sup> (p>0.05)

- NIH consensus 2002<sup>6</sup>, French consensus 2002<sup>5</sup> และ British guideline 2003<sup>7</sup> แนะนำให้ใช้ pegylated interferon + ribavirin นาน 24 สัปดาห์
- จากที่ประชุม Thailand consensus 2003 แนะนำให้ใช้ interferon + ribavirin นาน 24 สัปดาห์ เป็น first-line เพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย

**ข้อเสนอ:**

1. ใน genotype 2/3 ควรจะให้ เป็น 2 options ทั้ง interferon + ribavirin หรือ pegylated interferon + ribavirin
2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ ribavirin ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไต (serum Cr > 1.5 mg/dl), anemia (Hb < 12 g/dL ในเพศหญิง และ Hb < 13 g/dL ในเพศชาย), Thalassemia และ hemoglobinopathies อื่นๆ, โรคหัวใจเช่น arrhythmia, MI ใน 12 เดือนก่อนการรักษา แนะนำให้ใช้ monotherapy ด้วย pegylated interferon หรือ standard interferon เท่านั้น

เพื่อให้การรักษาได้ผลดีที่สุด ผู้ป่วยต้องได้รับขนาดยา pegylated interferon + ribavirin ไม่น้อยกว่า ร้อยละ 80 และระยะเวลาที่ให้ต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาน้อยกว่าร้อยละ 80 และระยะเวลาไม่นานพอผลตอบสนองต่อการรักษาจะลดลงอย่างมาก<sup>14-19</sup> ข้อบ่งชี้ที่ผู้ป่วยมีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาได้ผลดี ดังนี้<sup>16</sup>

1. Achieve early virological response (EVR)
2. Viral factor: เช่น non-1 genotype, ระดับ HCV RNA ต่ำ
3. Disease-related: คือไม่มี bridging fibrosis หรือ cirrhosis และมีระดับ ALT สูง
4. Host factors: ผู้ป่วยไม่อ้วน น้ำหนักตัวไม่มากนัก และอายุน้อย (<40 ปี)

หมายเหตุ : Early virological response (EVR) คือการตรวจ HCV RNA ที่ 12 สัปดาห์หลังรักษาแล้วตรวจไม่พบไวรัสหรือปริมาณไวรัสที่ลดลงมากกว่า 2 log เปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษาเรียกว่ามี early virological response จากการศึกษาการรักษาด้วย P2a และ P2b และตรวจ EVR ที่ 12 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลการรักษาเบื้องต้น พบว่ามีความแม่นยำในการคาดคะเน SVR ได้ดี เพียงร้อยละ 3 เท่านั้นที่ไม่ได้ EVR จะได้ SVR เมื่อให้การรักษาต่อจนครบ 48 สัปดาห์<sup>3</sup> (Recommendation grade A, evidence level 1a)

ใน genotype 1 พบว่าประมาณร้อยละ 20 ไม่ได้ EVR เมื่อรักษาต่อโอกาสได้ SVR น้อยไม่คุ้มต่อการรักษาต่อจนครบ 48 สัปดาห์ และควรหยุดการรักษา เพื่อลดค่าใช้จ่ายลงเป็นจำนวนมาก

สำหรับ genotype 2/3 เนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาดี น้อยกว่าร้อยละ 3 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ EVR ดังนั้นเพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจหาปริมาณไวรัสที่ 12 สัปดาห์และให้การรักษา มี cost-effective สูงสุดจึงไม่จำเป็นต้องตรวจ EVR ใน genotype 2/3

ผู้ป่วยที่มี extensive fibrosis หรือ cirrhosis การรักษาด้วย peginterferon & ribavirin ถึงแม้จะไม่ได้ SVR แต่สามารถลด histological activity หรือลดการเกิดมะเร็งตับ ดังนั้นเพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจหาปริมาณไวรัสและให้การรักษา มี cost-effective สูงสุดจึงแนะนำให้ตรวจ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์ (Recommendation grade C)



#### 4. การ monitor ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา

##### 4.1 การประเมินประสิทธิภาพการรักษา<sup>5-6</sup>

###### Biochemical response:

- ตรวจ ALT ทุกเดือนระหว่างการรักษา และทุก 2 เดือนในช่วง 6 เดือนหลังหยุดการรักษา
- สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้ตรวจ ALT 1-2 ครั้งต่อปี

###### Virological response:

- genotype 1 ตรวจ quantitative HCV RNA เพื่อประเมินผลการรักษาเบื้องต้น EVR ที่ 12 สัปดาห์ หลังเริ่มให้การรักษา แล้วประเมินอีกครั้งเมื่อสิ้นสุดการรักษากรบ 48 สัปดาห์ และหลังหยุดยา แล้ว 6 เดือน ด้วยวิธี quantitative HCV RNA หรือ PCR
- genotype 2/3 แนะนำให้รักษากรบ 24 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องดู EVR และประเมินอีกครั้งเมื่อสิ้นสุดการรักษา 24 สัปดาห์ และหลังหยุดยาแล้ว 6 เดือน ด้วยวิธี quantitative HCV RNA หรือ PCR
- สำหรับ genotype 4, 5 หรือ 6 เนื่องจากข้อมูลการรักษายังไม่มากพอ แนะนำให้ตรวจ quantitative HCV RNA เพื่อดู EVR ที่ 12 สัปดาห์ และตรวจ qualitative HCV RNA assay ที่ 6 เดือนหลังการรักษา

###### Histology:

- ไม่จำเป็นต้องทำ liver biopsy ภายหลังให้การรักษาครบ และได้ SVR แล้ว
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้ SVR หลังให้การรักษา อาจพิจารณาทำ liver biopsy อีกครั้ง ถ้าผล histology จะช่วยวางแผนเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วยต่อไป

##### 4.2 ประเมินผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยา<sup>20</sup>

ผู้ป่วยร้อยละ 10-14 ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา PEG interferon + ribavirin หรือ interferon + ribavirin ผู้ป่วยร้อยละ 10-14 ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา

###### ผลข้างเคียงของ interferon

PEG interferon alfa 2a และ 2b ทำให้เกิด neutropenia และ thrombocytopenia ได้ไม่แตกต่างกัน แต่มีผลข้างเคียงสูงกว่า regular interferon อาการอื่นๆที่พบได้เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ถ่ายเหลว ผื่นคัน ผมหงอก หรือบวมอักเสบบริเวณฉีดยา ผลข้างเคียงที่สำคัญอีกอย่างคือ อาการซึมเศร้า พบได้ประมาณร้อยละ 20-30 พบมากในช่วง 24 สัปดาห์แรกของการรักษา

**การแก้ไขและป้องกันผลข้างเคียงของ interferon**

- อาการข้างเคียงได้แก่ 'flu-like' syndrome เช่นไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ป้องกันโดยให้ยา paracetamol (ไม่ควรเกิน 3 กรัมต่อวัน) หรือถ้าไม่ได้ผลอาจให้ dextropropoxyphene หรือ ibuprofen โดยผู้ป่วยจะต้องไม่มีภาวะตับแข็ง
- ถ้า absolute neutrophil  $<750 / \text{mm}^3$  ต้องลดขนาดยาลง อาจใช้ granulocyte stimulation factor (G-CSF) เพิ่มระดับ neutrophil แต่ยังไม่มียาข้อมูลการใช้มากพอ
- Psychiatric adverse effects พบตั้งแต่อาการไม่มากเช่น กระวนกระวาย อารมณ์เปลี่ยนแปลง ง่ายจนถึงรุนแรงเกิด severe depressive syndrome ให้รักษาต่อควบคู่ไปกับยา antidepressant และพิจารณาหยุดยาเป็นรายๆไป ขึ้นกับความรุนแรงและการประเมินของจิตแพทย์ การดูแล ปัญหาดังกล่าวต้องอาศัยญาติและแพทย์ร่วมกันดูแล
- ตรวจ CBC ทุก 2 สัปดาห์ในช่วงเดือนแรก หลังจากนั้นตรวจเดือนละครั้งตลอดการรักษา
- สังเกตดูอาการและตรวจ TSH ทุก 3 เดือน หรือทุก 1 เดือนในผู้ป่วยที่เป็นโรคไทรอยด์มาก่อน

**แนวทางในการปรับขนาดยาหรือหยุดยา Pegylated interferon หรือ Standard interferon**

ดัชนี	ข้อแนะนำ
<b>WBC</b>	
$< 1.5 \times 10^9/\text{L}$	ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่
$< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	หยุดยาและเมื่อดีขึ้นให้ประเมินใหม่
<b>Neutrophils</b>	
$< 0.75 \times 10^9/\text{L}$	Peginterferon alfa-2a : ลดขนาดยาลง 25% และประเมินใหม่ Peginterferon alfa-2b : ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่ Standard IFN alfa : ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่
$< 0.5 \times 10^9/\text{L}$	หยุดยาและเมื่อดีขึ้นให้ประเมินใหม่
<b>Platelets</b>	
$< 80 \times 10^9/\text{L}$	Peginterferon alfa-2b : ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่
$< 50 \times 10^9/\text{L}$	Peginterferon alfa-2a : ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่ Peginterferon alfa-2b : หยุดยาและประเมินใหม่ Standard IFN alfa : ลดขนาดยาลง 50% และประเมินใหม่
$< 25 \times 10^9/\text{L}$	หยุดยาและเมื่อดีขึ้นให้ประเมินใหม่

**ผลข้างเคียงของ ribavirin**

สำหรับยา ribavirin จะมีผลต่อ เม็ดเลือดแดง ทำให้เกิด haemolysis ผู้ป่วยที่ได้รับ PEG interferon alfa 2 a ร่วมกับ ribavirin จะมีระดับ hemoglobin ลดลงโดยเฉลี่ย 3.5 g/dL ถ้าได้ ribavirin ในขนาดสูงหรือใช้ยากระยะนานจะมี haemolysis เพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงอื่น ๆ อีก เช่น tetragenicity, ไอ, หอบเหนื่อย, คลื่นไส้ อาเจียน, คันตามตัว และนอนไม่หลับ และต้องระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วย severe cardiovascular disease, renal failure, thalassemia และไม่คุมกำเนิดอย่างดี

**การแก้ไขและป้องกันผลผลข้างเคียงของ ribavirin**

- ถ้าเกิด anemia ให้พิจารณาลดขนาดยาก่อนที่จะหยุดยา หรือใช้ erythropoietin ร่วมด้วย
- ระหว่างการรักษาให้ใช้ยาคุมกำเนิดอย่างต่อเนื่องจนกว่าจะหยุด ribavirin แล้วเป็นเวลา 4 เดือน ในผู้หญิง และ 7 เดือนในผู้ชาย
- ในบางรายอาจจำเป็นต้องตรวจ creatinine และ uric acid ทุกเดือน
- ในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ไม่มีอาการ ถ้า Hb ลดลงมากกว่า 2g/dL ในช่วง 4 สัปดาห์ ให้ลดขนาด ribavirin เหลือ 600 mg/ต่อวัน แต่ถ้า Hb < 12 g/dL ควรหยุดยาและติดตาม เมื่อดีขึ้นให้ประเมินใหม่

**แนวทางในการปรับขนาดยาหรือหยุดยา Ribavirin\***

ดัชนี	ข้อแนะนำ
Hb	
< 10.0 g/dL	ลดขนาดยาเหลือ 600 mg/ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
< 8.5 g/dL	หยุดยาและเมื่อดีขึ้นให้ประเมินใหม่

**5) การประเมินผลหลังการรักษา<sup>5-6</sup>**

โดยดูจาก End of treatment response (ETR) และ Sustained Response (SR)

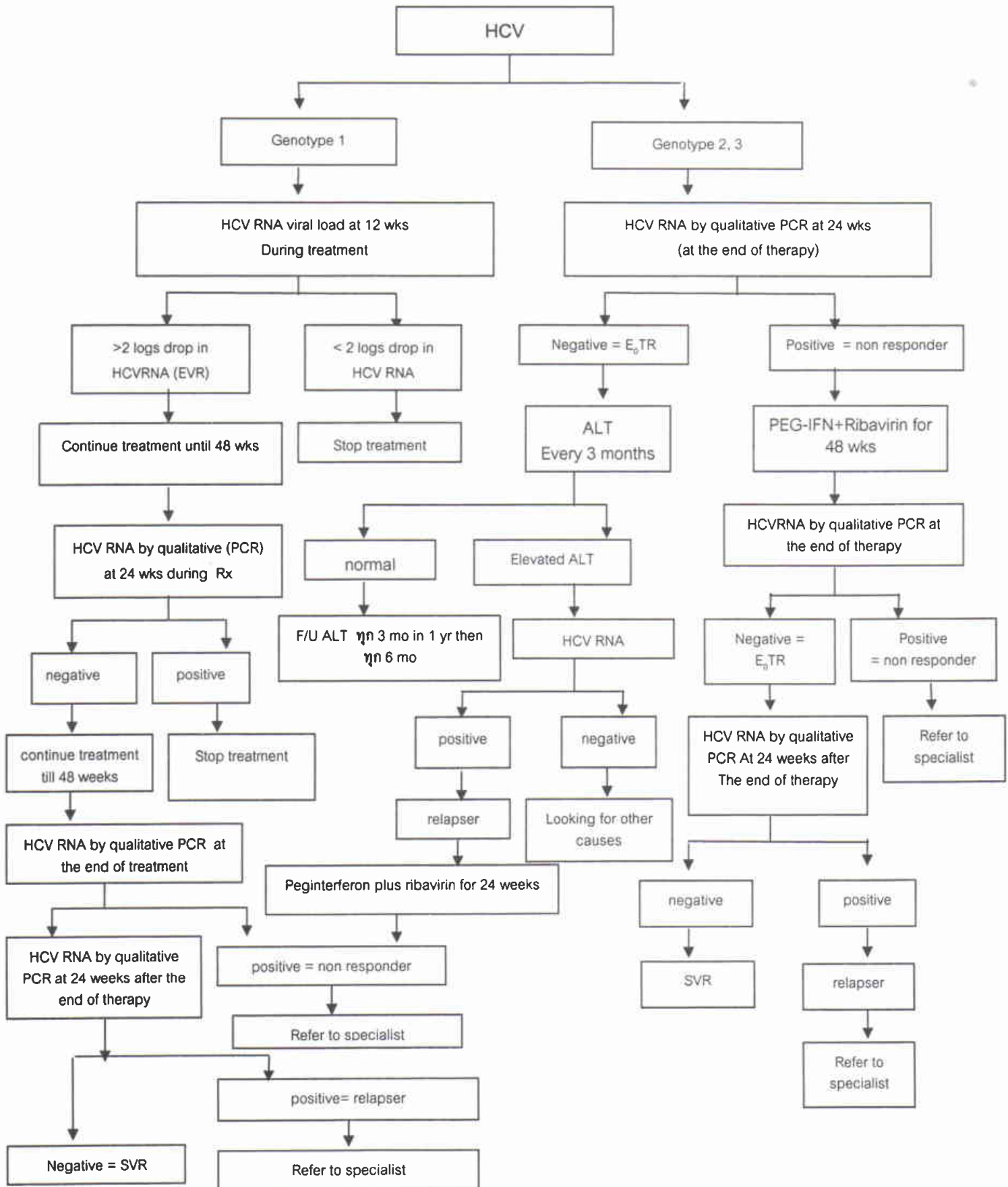
- End of treatment response (ETR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งวัดหลังหยุดการรักษา แบ่งออกเป็น Biochemical response (ALT ลดลงหรือปกติ) และ Virological response หมายถึง HCV-RNA ลดลงหรือตรวจไม่พบด้วยวิธีที่ไวที่สุดคือ PCR quantitative (มีความไวสามารถตรวจ HCV-RNA ได้ต่ำถึง 100 copies/ml หรือ 50 IU/ml)

- Sustained Response (SR) หมายถึงอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งวัดที่เวลา 24 สัปดาห์ ภายหลังจากหยุดการรักษา และ sustained viral response (SVR) หมายถึงการตรวจไม่พบ HCV-RNA โดยวิธีที่ไวที่สุด qualitative PCR (มีความไวสามารถตรวจพบ HCV-RNA ได้ต่ำถึง 50 IU/ml) และถือว่ามี SVR ใกล้เคียงกับคำว่าหายขาด

PRELIMINARY DRAFT THAILAND CONSENSUS STATEMENT

Management of Hepatitis C: 2003

On treatment monitoring



## 6) Retreatment<sup>5-6</sup>

ผู้ป่วย Non-response (เมื่อสิ้นสุดการรักษาแล้วยังตรวจพบ HCV RNA ในเลือดอยู่) และ Relapser (ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนได้ ETR แล้วตรวจพบ HCV RNA อีกภายใน 6 เดือนหลังหยุดการรักษา) ผู้ป่วยที่ไม่ได้ SVR หลังการรักษาหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจจะได้ประโยชน์จากการให้ re-treatment ด้วย pegylated interferon-based regimens การตัดสินใจให้การรักษาขึ้นกับ ความรุนแรงของ underlying liver disease, viral genotype และ predictive factors อื่นๆ และ tolerance จากการรักษาก่อนหน้านี้

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย non-responder ต่อ standard interferon monotherapy เมื่อให้ retreatment ด้วย interferon + ribavirin ได้ SVR ประมาณ 12-15% และได้ผลการรักษาดีขึ้นถ้า retreatment ด้วย pegylated interferon + ribavirin ได้ SVR เพิ่มขึ้นเป็น 34-40%

ส่วนผู้ป่วย Relapser ต่อการให้ interferon monotherapy เมื่อให้ retreatment ด้วย pegylated interferon + ribavirin ดีกว่า standard interferon + ribavirin ได้ SVR 47% น้อยกว่า ได้ SVR 60%<sup>21</sup> และ 47%<sup>21</sup> ตามลำดับ

### แนวทางการรักษา retreatment ตาม French และ NIH consensus<sup>5,6</sup>

- 6.1 Relapser หรือ Non-response ต่อการรักษาด้วย interferon monotherapy แนะนำให้รักษาด้วย combination pegylated interferon + ribavirin
- 6.2 Relapse หรือ Non-response หลังการรักษาด้วย combination interferon หรือ pegylated interferon + ribavirin ยังไม่มีข้อมูล แต่ถ้ามี severe fibrosis (F3 หรือ F4) แนะนำให้ใช้ maintenance interferon

## 7) การรักษา acute Hepatitis C virus infection

ผู้ป่วย acute HCV infection ที่ได้รับ early treatment ด้วยยา interferon จะได้ SVR สูง ผลจากการศึกษาเบื้องต้นด้วย interferon monotherapy ขนาดยา 5 ล้านยูนิต ทุกวันนาน 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลาอีก 20 สัปดาห์ พบว่า biological response และ virological response ได้ ETR และ SVR สูงถึง 98 % อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการรักษาด้วย pegylated interferon หรือ pegylated interferon + ribavirin ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>22</sup>

## 8) การติดตามผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา<sup>5</sup> ดังนี้

- 8.1 Mild หรือ no lesions จาก liver biopsy ให้ตรวจร่างกาย และตรวจ ALT ทุก 6 เดือน และอาจทำ liver biopsy หลังการตรวจครั้งแรกอีก 5 ปี
- 8.2 ระดับค่า ALT ปกติ และไม่เคยตรวจ liver biopsy ให้ตรวจร่างกายและตรวจ ALT ทุก 6 เดือน

8.3 ให้ตรวจเฝ้าระวังการเกิด HCC ในผู้ป่วย cirrhosis ด้วยการตรวจ serum alfa-fetoprotein และ abdominal ultrasonography ทุก 6 เดือน

9) ปัญหาที่ต้องรอผลการวิจัยในอนาคต เช่น

- 9.1 การให้ long term maintenance treatment
- 9.2 การรักษา non-responder/relapser ด้วย combination pegylated interferon + ribavirin
- 9.3 Optimal treatment ของ acute HCV
- 9.4 ผู้ป่วยฉับหรือ ผู้ป่วยเด็ก
- 9.5 ผู้ป่วย end-stage renal disease
- 9.6 ผู้ป่วยหลังการทำ liver transplantation

**เอกสารอ้างอิง**

1. National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. Hepatology 1997; 26: 2S-10S.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. Lancet 2001; 358: 958-965.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. New England Journal of Medicine 2002; 347: 972-982
4. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T et al. Peginterferon alfa-2a in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomised, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and ribavirin dose. Journal of Hepatology 2002; 36 (Suppl 1): 3.
5. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES). Consensus conference. Treatment of hepatitis C. Gastroenterol Clinical Biology 2002; 26: 303-320.
6. National Institutes of Health, Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002. Hepatology 2002; 36( Suppl 1): S3-20.
7. British Society for Gastroenterology. Guidance on the treatment of Hepatitis C incorporating the use of Pegylated Interferons. (New NICE Guidance published in October 2003).

8. Shiratori Y, Imazeki F, Yano M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Annual Internal Medicine* 2000; 132: 517-524.
9. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:1131-1137.
10. Poynard T, McHutchison J, Manns MP, et al. Impact of Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-1313.
11. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS. et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C : A systematic review. *Hepatology* 2002; S161-172.
12. Dienstag JL. The Role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S152-160.
13. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1673-1680.
14. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1): S121-127.
15. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1061-1069.
16. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37(3): 600-609.
17. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: what is accepted treatment now? *Journal Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17(4): 431-41.
18. Saracco G, Olivero A, Ciancio A, et al. Therapy of chronic hepatitis C: a critical review. *Current Drug Targets Infectious Disorders* 2003; 3(1): 25-32.
19. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S. et al. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin versus interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425-432.
20. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(Suppl 1): S237-244.

21. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl1): S128 - 134.
22. Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New England Journal of Medicine* 2001;345: 1452-1457.



## Practical Use of Liver Function Tests

นพ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี

ตับเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่สำคัญต่างๆ มากมาย ทั้งหน้าที่ด้านการสร้างสารต่าง ๆ ที่ร่างกายต้องการ การกำจัดและขับถ่ายสารพิษ การเก็บรักษาสารต่างๆ นอกจากนั้นตับก็ยังเป็นอวัยวะที่มีปริมาณเลือดไหลเวียนผ่านเข้าออกสูงมาก ด้วยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ยิ่งทำให้ตับมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายได้สูงทั้งจากสารพิษ จากยา และการติดเชื้อต่างๆ ซึ่งที่สำคัญ คือ ไวรัสตับอักเสบ ด้วยเหตุนี้ การประเมินการทำงานของตับจึงมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากการทำงานของตับมีความสลับซับซ้อนมากดังได้กล่าวแล้ว ในการตรวจการทำงานของตับจึงไม่สามารถใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการเพียงตัวใดตัวหนึ่งเป็นตัวชี้บ่งภาวะของตับ จึงมีชุดตรวจ liver chemistries กว้าง ๆ รวมเรียกว่า liver function test (LFTs) เพื่อใช้ในการประเมินผู้ป่วยโรคตับโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการยังมีความสำคัญ นอกจากนั้นการตรวจ LFTs ยังช่วยในการประเมินความรุนแรงของโรคและติดตามผู้ป่วยว่ามีอาการดีขึ้นหรือเลวลงอย่างไร LFTs ยังมีประโยชน์ในการตรวจกรองประชากรถึงการเกิดโรคต่าง ๆ ด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ LFTs ก็ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เช่น มีความไวน้อยเกินไปในการตรวจค้นโรคตับจำนวนมาก เช่น ตับแข็งหรือมะเร็งตับ ทั้งนี้เพราะตับมีหน้าที่สำรองอยู่มากกว่าจะเห็นการเปลี่ยนแปลงโรคอาจเป็นมากแล้ว นอกจากนั้นการตรวจ LFTs ยังขาดความจำเพาะกับโรคตับ อาจมีภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้ระดับ LFTs เปลี่ยนแปลงโดยผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรคตับ เช่น ระดับ albumin อาจลดลงในภาวะอื่น ๆ ได้ หรือระดับ transaminase อาจสูงขึ้นในภาวะอื่น เช่น กล้ามเนื้ออักเสบโดยไม่ได้เป็นโรคตับ ดังนั้นในการแปลผล LFTs ต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียดมาประกอบและในบางครั้งอาจจำเป็นต้องสืบค้นเพิ่มเติมด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น วิธีการทางรังสีวิทยาหรือการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน

สำหรับ serum liver chemistry tests ที่ใช้บ่อยๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ในการแปลผลโดยทั่วไปจำเป็นต้องเปรียบเทียบกับค่าปกติสำหรับห้องปฏิบัติการนั้น ๆ ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันบ้างตามบริษัทที่ผลิตน้ำยา โดยทั่วไปค่าปกติหมายถึงค่าที่อยู่ระหว่าง  $\text{mean} \pm 2 \text{ standard deviation (SD)}$  ซึ่งหากยึดตามค่าจำกัดความนี้ก็จะมีความผิดปกติร้อยละ 5 ซึ่งมีผลทางห้องปฏิบัติการต่ำหรือสูงกว่าปกติโดยไม่ได้เป็นโรค นอกจากนั้นในแต่ละคนยังมีระดับผลทางห้องปฏิบัติการไม่เท่ากัน เช่น ระดับ transaminase ปกติของคนนั้นอาจเพียง 10 IU/L ดังนั้นเมื่อมีการอักเสบ ระดับขึ้นมาเป็น 40 IU/L ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้ง ๆ ที่มีการอักเสบแล้ว

**ตารางที่ 1 แสดง common liver chemistry test**

Liver chemistry test	Clinical implication of abnormality
Alanine aminotransferase	Hepatocellular damage
Aspartate aminotransferase	Hepatocellular damage
Bilirubin	Cholestasis, impaired conjugation, or biliary obstruction
Alkaline phosphatase	Cholestasis, infiltrative disease, or biliary obstruction
Prothrombin time	Synthetic function
Albumin	Synthetic function
$\gamma$ -glutamyltransferase	Cholestasis or biliary obstruction
Bile acids	Cholestasis or biliary obstruction
5'-Nucleotidase	Cholestasis or biliary obstruction
Lactate dehydrogenase	Hepatocellular damage, not specific for hepatic disease

**Liver function test ที่แสดง hepatic injury**

**Aminotransferases**

Test ที่ใช้บ่อยที่สุดในการบ่งถึง hepatic injury คือ การตรวจระดับ amino transferase ซึ่งประกอบด้วย aspartate aminotransferase (AST หรือชื่อเดิม SGOT) และ alanine aminotransferase (ALT หรือชื่อเดิม SGPT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการ transfer alpha-amino group ของ aspartate และ alanine ตามลำดับ โดยมีส่วนสำคัญอย่างมากใน hepatic gluconeogenesis ซึ่งปกติ AST ส่วนใหญ่จะอยู่ใน mitochondria (ร้อยละ 80) และจะมี half life ยาวกว่า AST ซึ่งอยู่ใน cytoplasm (87 และ 17 ชั่วโมงตามลำดับ) สำหรับ ALT จะพบเฉพาะใน cytoplasm โดยมี half life 47 ชั่วโมง นอกจากนี้จะพบที่ตับแล้ว AST ยังพบที่อวัยวะอื่น ๆ เช่น หัวใจ กล้ามเนื้อลาย ไต สมอง ตับอ่อน ปอด เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เป็นต้น ส่วน AST พบส่วนใหญ่เฉพาะที่ตับ การเปลี่ยนแปลงของระดับ<sup>2-4</sup> AST/ALT อาจพบในภาวะอื่น ๆ ซึ่งไม่ได้เป็นโรคตับดังแสดงในตารางที่ 2<sup>4</sup>

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่ทำให้มีระดับ AST และ ALT เปลี่ยนแปลงโดยไม่มีภาวะผิดปกติที่ตับ

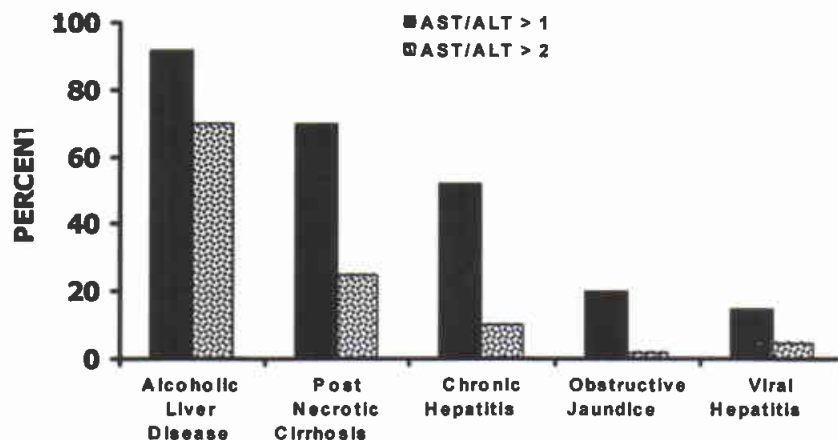
Factor	AST	ALT	Comments
Time of day		45% variation during day; highest in afternoon, lowest at night	No significant difference between 9 am and 9 pm; similar in liver disease and health
Day to day	5-10% variation from one day to next	10-30% variation from one day to next	Similar in liver disease and health, and in elderly and young
Race/gender	15% higher in African-American men		No significant difference between African-American, other women
Body mass index (BMI)	40-50% higher with high BMI	40-50% higher with high BMI	Direct relationship between weight and AST, ALT
Meals	No effect	No effect	
Exercise	3-fold increase with strenuous exercise	20% lower in those who exercise at usual levels than in those who do not exercise or exercise more strenuously than usual	Effect of exercise seen predominantly in men; minimal difference in women (< 10%). Enzymes increase more with strength training
Specimen storage	Stable at room temp for 3 d, in refrigerator for 3 wks (< 10% decrease); stable for years frozen (10-15% decrease)	Stable at room temp for 3 d, in refrigerator for 3 wks (10-15% decrease). Marked decrease with freezing/thawing	Stability based on serum separated from cells; stable for 24 h in whole blood, marked increase after 24 h
Hemolysis, hemolytic anemia	Significant increase	Moderate increase	Dependent on degree of hemolysis; usually several-fold lower than LDH elevation
Muscle injury	Significant increase	Moderate increase	Related to degree of elevation in CK
Other	Macroenzymes	Macroenzymes	Typically stable elevation, affects only AST or ALT

ระดับ AST/ALT จะพบสูงขึ้นในโรคตับเกือบทุกชนิด อย่างไรก็ตามพบว่าระดับจะขึ้นสูงมากในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบางชนิด drug induced hepatitis, toxin induced hepatitis หรือภาวะช็อค<sup>5</sup> ดังแสดงในตารางที่ 3 ในขณะที่ผู้ป่วย alcoholic liver disease ระดับ AST/ALT มักสูงไม่เกิน 8-10 เท่า<sup>6-8</sup> บ่อยครั้ง อาจพบว่าระดับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากการขาด pyridoxine ในผู้ป่วย alcoholic นอกจากนั้นอาจจะพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ long-term hemodialysis ซึ่งจะพบว่าระดับ AST/ALT มักจะปกติ อาจเกิดจากการ dialysis เอาเอนไซม์ออกไปหรือภาวะขาด pyridoxine<sup>3</sup>

**ตารางที่ 3 แสดงภาวะที่มี mark elevation of AST/ALT (มากกว่า 15-40 เท่าของค่าปกติ)**

- Acute viral hepatitis (rarely >2000-3000 IU/L)
- Ischemic liver
- Heat stroke
- Toxic and drugs: Paracetamol, halothane
- Acute Budd-Chiari Syndrome
- Hepatic infarct or artery ligation
- Uncommon causes: Wilson's disease, autoimmune hepatitis, acute bile duct obstruction

นอกจากนั้นการใช้ AST/ALT ratio ก็อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ เช่นผู้ป่วย alcoholic liver disease จะมีลักษณะเฉพาะ คือ AST/ALT > 2 ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มของ mitochondria AST ซึ่งมี half life มากกว่าในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั่วไปมักมี AST/ALT ratio น้อยกว่า 1 หากติดตามต่อไปพบว่าระดับ AST/ALT ratio > 1 แสดงว่าน่าจะมี advanced fibrosis หรือเกิดภาวะ cirrhosis แล้ว ทั้งนี้อาจเกิดจากการลด plasma clearance ของ AST อันเป็นผลจากการทำงานลดลงของ sinusoidal cells ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>8</sup>



**Alkaline Phosphatase**

Alkaline Phosphatase (ALK) เป็น glycoprotein enzyme ซึ่งต้องอาศัย zinc ในการ hydrolysis phosphate esters ซึ่งพบได้ในหลายอวัยวะ เช่น ในตับ กระดูก ลำไส้ รก ไตและเม็ดเลือดขาวโดยเอนไซม์ในกลุ่มนี้จะมีลักษณะเหมือนกันแต่อาจมีความแตกต่างกันบ้างทางด้าน physicochemical properties เช่น ALK จากกระดูกจะ heat sensitive ในขณะที่ ALK จากตับมีความคงตัวมากกว่า สำหรับ ALK ในตับ ส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณทางด้าน sinusoidal และ canalicular membranes นอกจากนี้ยังอาจพบใน cytosol บ้าง<sup>3,4</sup> ในคนปกติระดับ ALK ในเลือดส่วนใหญ่มาจากตับและกระดูกแต่ในคนเลือดกลุ่ม บีและโอ พบว่าจะมี isoenzyme

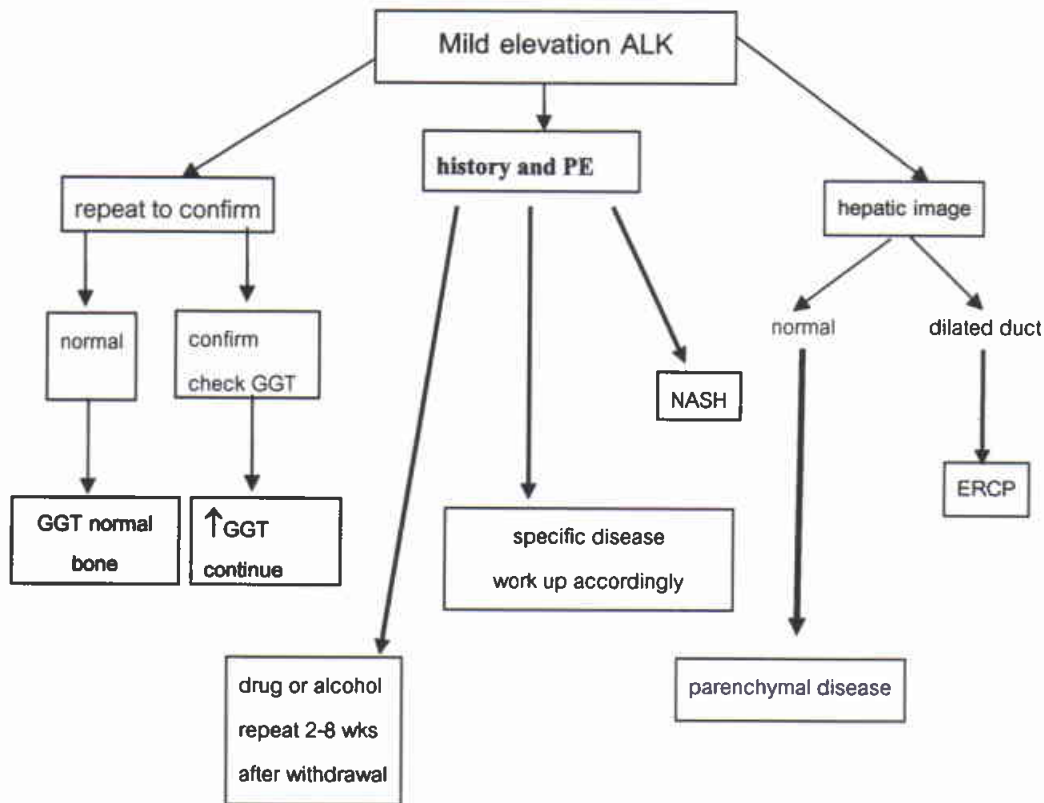
จากลำไส้อยู่ด้วยโดยเฉพาะภายหลังรับประทานอาหารมัน ๆ นอกจากนั้นในบางภาวะอาจมีระดับ ALK สูงได้ ดังแสดงในตารางที่ 4<sup>4</sup>

**ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Alkaline Phosphatase Activity นอกเหนือจากโรคตับ**

Factor	Change	Comments
Day to day	5-10%	Similar in liver disease and health, and in elderly and young
Food ingestion	Increases as much as 30 U/L	In types B and O; remains elevated up to 12 hours; due to intestinal isoenzyme
Race/gender	15% higher in African-American men, 10% higher in African-American women	
Body mass index (BMI)	25% higher with increased BMI	
Exercise	No significant effect	
Specimen storage	Stable for up to 7 d in refrigerator, months in freezer	
Hemolysis	Hemoglobin inhibits enzyme activity	
Pregnancy	Increases up to 2-3 fold in third trimester	Due to placental isoenzyme
Smoking	10% higher	
Oral contraceptives	20% lower	
Other	High in bone disease, tumors producing alkaline phosphatase Low after severe enteritis (in children) and in hypophosphataasia	Can be separated from liver causes by alkaline phosphatase isoenzymes and/or normal GGT

ในผู้ป่วยที่มีระดับ ALK สูง ส่วนใหญ่มักเกิดจากโรคตับ อย่างไรก็ตามในบางครั้งก็อาจหาสาเหตุไม่พบ โดยเฉพาะหากมีระดับสูงไม่มาก ภาวะที่มีระดับ ALK สูงได้มากๆ จะเกิดจากภาวะ cholestasis ทั้ง intrahepatic และ extrahepatic ซึ่งการที่มีระดับ ALK สูงเกิดจากการกระตุ้นการสร้าง ALK มิใช่การยับยั้งการขับถ่าย นอกจากนั้นระดับ ALK ยังสูงขึ้นอย่างมากในผู้ป่วย hepatic mass หรือ infiltrative disease ของตับ จาก local bile duct obstruction หรือ infiltration สำหรับในผู้ป่วยที่มีระดับ ALK สูงเล็กน้อยและไม่มีอาการใดๆอาจสืบค้นตามรูปที่ 2 นอกจากนั้นในบางกรณีอาจพบระดับ ALK ต่ำกว่าปกติได้ เช่น ภาวะ hypothyroidism, pernicious anemia, zinc deficiency และ congenital hypophosphatasia<sup>3,4</sup>

รูปที่ 2 แสดงการสืบค้นในผู้ป่วย mild elevation of ALK



### γ-Glutamyl transpeptidase

γ-Glutamyl transpeptidase (GGT) เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่กระตุ้นการ transfer ของ γ-Glutamyl group เช่น glutathione GGT จะพบมากบริเวณ membrane ของอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ตับอ่อน ไต ม้าม หัวใจ สมอง สำหรับในตับ GGT จะพบในทุกๆ กลุ่มเซลล์ ตั้งแต่เซลล์ตับจนถึง bile duct epithelium ระดับของ GGT จะมีการเปลี่ยนแปลงตามเพศและอายุ โดยเพศชายจะสูงกว่าเพศหญิงและเพิ่มตามอายุ ในกรณีของโรคตับจะพบว่า ระดับ GGT สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ ALP จึงใช้เป็นตัวแยกในกรณีที่ระดับ ALK สูงว่ามาจากตับหรือกระดูก นอกจากนั้นระดับ GGT ยังสูงขึ้นในภาวะอื่นๆ ด้วย เช่น alcoholism, pancreatic disease, myocardial infarction, renal failure, diabetes นอกจากนั้นยังมียาและสารต่างๆ กระตุ้นการสร้าง GGT ได้อย่างมาก รวมถึงมีภาวะอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้ระดับ GGT สูงขึ้น นอกจากโรคตับดังแสดงในตารางที่ 5<sup>3-5,9</sup>

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อระดับ GGT นอกเหนือจากโรคตับ<sup>4</sup>

Factor	Change	Comments
Day to day	10-15%	Similar in liver disease and health, and in elderly and young
Race	Approximately double in African-Americans	Similar differences in men, women
Body mass index (BMI)	25% higher with mild increase in BMI, 50% higher with BMI > 30	Effect similar in men, women
Food ingestion	Decreases after meals; increases with increasing time since food ingestion	
Exercise	No significant effect	
Specimen storage	Stable for up to 7 d in refrigerator, for months in freezer	
Pregnancy	25% lower during early pregnancy	
Drugs	Increased by carbamazepine, cimetidine, furosemide, heparin, isotretinoin, methotrexate, oral contraceptives, phenobarbital, phenytoin, valproic acid	Values up to 2 times reference limits commonly, may be up to 5 times reference limits, especially with phenytoin
Smoking	10% higher with 1 pack/d; approximately double with heavier smoking	
Alcohol consumption	Direct relation between alcohol intake and GGT	May remain elevated for weeks after cessation of chronic alcohol intake

Hepatic organic anion transport test<sup>3</sup>

ในการตรวจการขับถ่ายของ organic anion ที่สำคัญ คือ การตรวจระดับ bilirubin และการตรวจ serum bile acid ซึ่งการตรวจที่ง่ายและแพร่หลาย คือ การตรวจ bilirubin ซึ่งสามารถตรวจได้ทั่วไปโดยปกติ unconjugated bilirubin จะมีการสร้างประมาณวันละ 250-350 milligram จากการแตกทำลายของเม็ด

เลือดแดงที่หมดอายุ โดยตัวจะมีความสามารถกำจัด unconjugated bilirubin ได้ประมาณ 400 milligram/day ดังนั้นหากมีการทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้นจะทำให้มี unconjugated hyperbilirubinemia ได้ โดยระดับbilirubin มากกว่าร้อยละ 85 เป็น unconjugated และระดับ bilirubin มักไม่เกิน 3-5 มก./ ดล. นอกจากนี้ภาวะ hemolysis แล้วอาจพบ isolated unconjugated hyperbilirubinemia ได้ในโรคต่างๆดังแสดง ในตารางที่ 6 ซึ่งโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ Gilbert's syndrome ซึ่งเกิดจากการขาด bilirubin UGT protein expression ทำให้การทำงานของ UDP-GT ลดลงอาจมี isolated unconjugated hyperbilirubinemia ได้เวลา stress มีไข้ อดนอน อุดอาหาร โดยทั่วไประดับ bilirubin มักไม่เกิน 4 มก/ดล. และพบได้ราวร้อยละ 5 ของ ประชากร ในการประเมินผู้ป่วยที่มี unconjugated hyperbilirubinemia สิ่งแรกที่สำคัญคือต้องแยกภาวะ hemolysis ออกไปโดยในภาวะนี้ผู้ป่วยจะมีสีดมีลักษณะผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

---

**ตารางที่ 6 แสดงสาเหตุที่พบบ่อยของภาวะ hyperbilirubinemia <sup>3,9</sup>**

---

Unconjugated hyperbilirubinemia

- Gilbert's syndrome
- Neonatal jaundice
- Hemolysis
- Blood transfusion (hemolysis)
- Resorption of large hemotoma
- Shunt hyperbilirubinemia
- Crigler-Najjar syndrome
- Ineffective hemopoiesis

Conjugated hyperbilirubinemia

- Bile duct obstruction
  - Hepatitis
  - Cirrhosis
  - Medication/toxin
  - Primary biliary cirrhosis
  - Primary sclerosing cholangitis
  - Sepsis
  - Total parenteral nutrition
  - Intrahepatic cholestasis of pregnancy
  - Benign recurrent cholestasis
  - Vanishing bile duct syndrome
  - Dubin-Johnson syndrome
  - Rotor syndrome
-

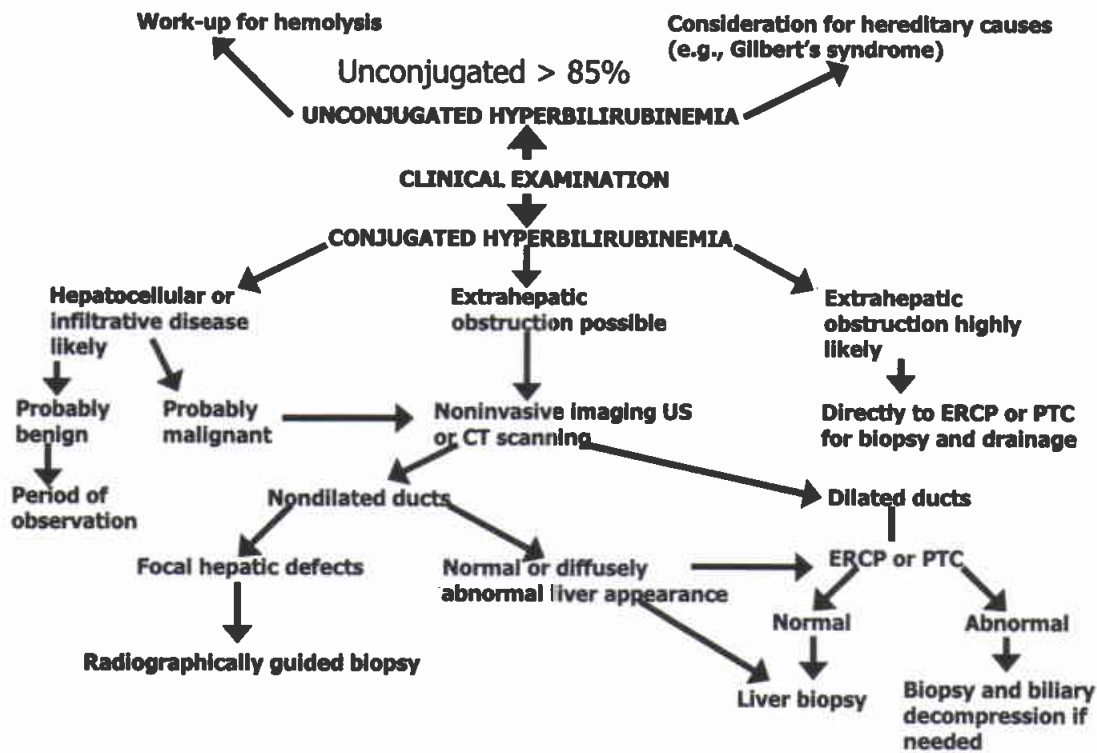


ในผู้ป่วยที่มีทั้ง unconjugated และ conjugated hyperbilirubinemia อาจเกิดจากทั้ง hepatocellular และ cholestatic liver diseases ทั้ง intrahepatic และ extrahepatic causes การใช้สัดส่วนของ bilirubin ระหว่าง unconjugated และ conjugated ไม่สามารถแยก hepatocellular cause กับ cholestasis ได้เพราะระดับ bilirubin จะสูงทั้งสองตัว ในการประเมินต้องอาศัยประวัติและการตรวจร่างกาย เช่นใน hepatocellular ที่พบบ่อยๆอย่าง acute viral hepatitis ก็จะมีอาการนำตามด้วยตัวตาเหลือง หรือในกรณี common bile duct stone อาจมีอาการ classical biliary pain หรือ ascending cholangitis เป็นต้น นอกจากนั้นยังอาจต้องอาศัยการสืบค้นเพิ่มเติมเช่นการตรวจ viral markers, ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือการทำ liver biopsy เพื่อหาสาเหตุที่แน่นอน สาเหตุที่พบบ่อยๆของ conjugated hyperbilirubinemia ดังแสดงในตารางที่ 6<sup>4</sup> และการสืบค้นตามรูปที่ 3 ในผู้ป่วยที่มี conjugated hyperbilirubinemia เนื่องจากเป็น water soluble จะมีปัสสาวะเข้มแต่ bilirubin ส่วนหนึ่งจะจับกับ albumin เกิด delta bilirubin ซึ่งจะอยู่ในเลือดนานเท่ากับอายุของ albumin ทำให้ช่วงที่โรคดีขึ้นระดับ bilirubin จะลดลงเร็วในช่วงแรกและจะช้าลงนอกจากนั้นผู้ป่วย hyperbilirubinemia อาจเกิดจากเหตุอื่นๆ นอกจากโรคตับก็ได้ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Bilirubin นอกเหนือจากโรคตับ

Factor	Change	Comments
Day to day	15-30%	
Food Ingestion	Bilirubin increases an average of 1-2 fold with fasting up to 48 h	Averages 20-25% higher after overnight fast than after meals
Race	33% lower in African-American men, 15% lower in African-American women	Compared to values in other racial/ethnic groups
Exercise	30% higher in men	No significant effect in women
Light exposure	Up to 50% decrease in one hour	Affects unconjugated bilirubin more than direct reacting bilirubin
Pregnancy	Decreases 33% by second trimester	Similar in second, third trimester
Hemolysis	Cross-reacts in some assays	Hemoglobin absorbs light at the same wavelength as bilirubin
Oral contraceptives	15% lower	
Hemolytic anemia	Increases in unconjugated bilirubin	

รูปที่ 3 Algorithm for evaluation of jaundice and hyperbilirubinemia



**Test of hepatic synthetic function**

ตัวมีหน้าที่ในการสร้างสารที่สำคัญหลายตัวที่สำคัญและใช้ในการตรวจประเมินได้แก่การตรวจระดับ albumin และ prothrombin time

**Albumin**

เป็น plasma protein ที่มีปริมาณมากที่สุด สร้างโดย hepatocyte โดยอัตราการสร้างจะขึ้นกับปริมาณ substrate ที่ได้รับ functioning hepatocytes และถูกควบคุมโดย oncotic pressure<sup>10</sup> โดยทั่วไปจะมีการสร้างประมาณ 12-15 กรัมต่อวันและอยู่ในเลือดไหลเวียน 19-21 วัน การที่มี half-life นานทำให้ serum albumin ไม่ใช่ marker ที่ดีในการประเมิน acute liver disease นอกจากนั้นระดับ albumin อาจมีผลกระทบจากภาวะอื่นๆเช่นมีการสูญเสียในภาวะ nephritic syndrome, burns, protein losing enteropathy การเพิ่ม turn over เช่น stress, sepsis การลดลงของ intake เป็นต้น ในผู้ป่วย chronic liver disease การลดลงของ albumin ถือเป็น marker ที่สำคัญในการบอกความรุนแรงของโรค

**Prothrombin time**

เนื่องจากตัวมีหน้าที่สร้าง clotting factors หลายตัวเช่น Factor I (fibrinogen), Factor II (Prothrombin), V, VII, IX, X โดยที่ clotting factors เหล่านี้มักมีปริมาณมากเกินความต้องการ โดยทั่วไปใน

การตรวจ Prothrombin time (PT) จะยังไม่พบความผิดปกติจนกว่าจะมีระดับ clotting factor น้อยกว่าร้อยละ 10 เนื่องจาก half life ของ factors ต่างๆ โดยเฉพาะ factor VII สั้นดังนั้นการใช้ PT เป็นตัวบอกความรุนแรงของ liver injury จะบอกได้เร็วกว่าการใช้ serum albumin โดยในการตรวจอาจบอกค่าเป็น วินาที เมื่อเทียบกับ control และเพื่อให้มีมาตรฐานดีขึ้นโดยการลดความผันแปรของ tissue factor ในการตรวจอาจรายงานเป็นค่า international normalized ration (INR) ซึ่ง INR เท่ากับ  $\{PT(\text{patient})/PT(\text{control mean})\}^{\text{ISI}}$  (ISI= international sensitivity index) <sup>4</sup>

การที่ระดับ PT ผิดปกติอาจเกิดจากหลายๆภาวะเช่นการขาดวิตามิน เค, severe liver injury ในผู้ป่วย acute liver disease ระดับ PT อาจผิดปกติใน ischemic liver injury, toxic hepatitis สำหรับ chronic liver disease ความผิดปกติของ PT จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับ สาเหตุที่อาจมีผลต่อการตรวจ PT ดังแสดงในตารางที่ 8 <sup>4</sup>

#### ตารางที่ 8 ปัจจัยที่มีผลต่อ Prothrombin Time

Factor	Change
Specimen storage	No change at room temperature up to 3 d; refrigeration falsely shortens PT
Citrate concentration	3.2% citrate minimizes problems compared to other concentrations
Inadequate tube filling	Falsely increases PT
High hematocrit	Falsely increases PT
Other factors	Warfarin, malabsorption, vitamin K deficiency, drugs that decrease vitamin K production (especially antibiotics, fibric acid derivatives), consumptive coagulopathy increase PT

#### การประเมินผู้ป่วย acute hepatic injury

Hepatic injury เป็นภาวะที่มีการทำลายเซลล์ตับเกิดขึ้นอย่างฉับพลันในผู้ป่วยซึ่งเดิมปกติผู้ป่วยมักมีอาการนำมาก่อนอาจเป็นอาการ non-specific ก่อนการเพิ่มของระดับ AST/ALT ผู้ป่วยจำนวนมากอาจมี jaundice ร่วมด้วย เกณฑ์ในการวินิจฉัย acute liver injury คือมีระดับ AST/ALT มากกว่า 200 และ 300 U/L ตามลำดับซึ่งในภาวะอื่นนอกเหนือจาก acute hepatic injury มักมีระดับต่ำกว่านั้นนอกจากนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆอาจพบว่ามี conjugated hyperbilirubinemia, มีการเพิ่มของ ALK แต่น้อยกว่าร้อยละ 10 พบมีระดับ ALK สูงเกิน 3 เท่ายกเว้นในกรณีของ acute drug reaction บางตัว<sup>4</sup> ในการประเมินผู้ป่วย acute hepatic injury ได้จากการซักประวัติ รวมถึงปัจจัยเสี่ยง การตรวจร่างกาย ร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะเฉพาะของผลทางห้องปฏิบัติการของสาเหตุ acute liver injury แต่ละชนิดดังแสดงในตารางที่ 9<sup>4</sup> ใน

การประเมินภาวะ acute hepatic injury อาจดูจากสาเหตุและระดับ AST/ALT หากสูงมากๆ ให้นึกถึงภาวะ toxic injury และ shock ในกรณีที่ระดับสูงแต่ไม่เกิน 2000-3000 U/L เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยใน acute hepatitis ซึ่งในการประเมินต้องซักประวัติยาโดยละเอียด ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด viral hepatitis ในการสืบค้นจะตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัย hepatitis A และ B virus ด้วยการตรวจ AntiHAV IgM และ HBsAg, AntiHBc IgM ตามลำดับในสถานที่ที่ทำได้ สำหรับ acute hepatitis C พบได้น้อยใน clinical practice ไม่จำเป็นต้องตรวจ ยกเว้นน่าสงสัยมากซึ่งอาจต้องดูจาก seroconversion ของ Anti HCV ในผู้ที่เดิม negative นอกจากนี้ยังอาจมีสาเหตุของ acute hepatic injury ซึ่งพบได้ไม่บ่อยเช่น Wilson's disease, autoimmune hepatitis และที่สำคัญที่ต้องนึกถึงไว้เสมอคือสาเหตุจากยาซึ่งรวมถึงยาสมุนไพรต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีระดับ AST/ALT น้อยกว่า 300 หรือมี AST/ALT ratio มากกว่า 1 มักเกิดจาก alcoholic liver disease หรือไม่ใช่ acute hepatic injury ดังแสดงในรูปที่ 4<sup>4</sup>

ตารางที่ 9 Patterns of Laboratory Tests in Types of Acute Hepatic Injury

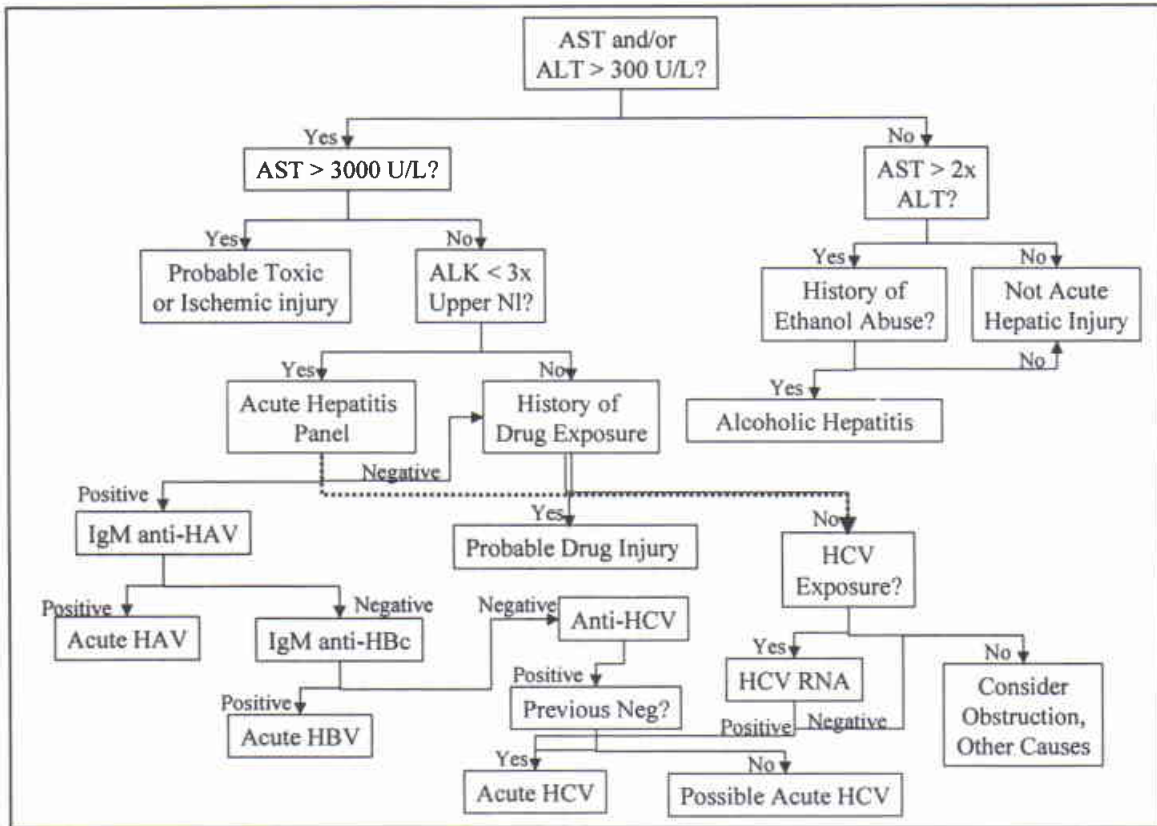
Disease	Peak ALT (x URL)	AST/ALT Ratio	Peak Bilirubin (mg/dL)	Prothrombin Time Prolongation (s)
Viral Hepatitis	10-40	< 1	< 15	< 3
Alcoholic Hepatitis	2-8	> 2	< 15	1-3
Toxic injury	> 40	> 1 early	< 5	> 5 (transient)
Ischemic injury	> 40	> 1 early	< 5	> 5 (transient)

x- times; URL- upper reference limit

#### การประเมินความรุนแรงใน acute hepatic injury

ในภาวะ acute hepatic injury ระดับ AST/ALT ที่สูงขึ้นไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในการประเมินความรุนแรงของ acute hepatic injury โดยทั่วไปประเมินจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย โดยทั่วไป ใน acute viral hepatitis เมื่อเริ่มมีอาการ jaundice อาการนำมักลดลงหากยังมี persistent nausea/vomiting, ซึมหรือมี liver failure แสดงว่าโรครุนแรงนอกจากนั้นในการประเมินทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญในการบอกว่าโรครุนแรงคือ มี total bilirubin มากกว่า 257  $\mu\text{mol/L}$  (15 mg/dL) หรือมีระดับ PT มากกว่า 4 วินาทีของ upper reference limit ยกเว้นในกรณี ischemic หรือ toxic liver injury ในช่วงแรกอาจมี PT prolong ได้แต่จะกลับเป็นปกติอย่างรวดเร็ว ตัวอย่างเช่นในกรณี paracetamol จะถือว่ารุนแรงเมื่อมี persistent elevation หรือ rising PT หลังวันที่ 4<sup>4</sup>

รูปที่ 4 Approach to acute hepatic injury



การติดตามผู้ป่วย acute hepatic injury <sup>4</sup>

โดยทั่วไปหลัง AST และ ALT สูงถึง peak จะค่อยๆลดลงด้วยอัตราประมาณร้อยละ 11.7 และ 10.5 ต่อวันตามลำดับ ในขณะที่ระดับ bilirubin จะค่อยๆสูงขึ้นถึง peak ราว 1-2 สัปดาห์หลัง peak ของ AST/ALT และจะค่อยๆลดลงเร็วในช่วงแรกๆและช้าลงในช่วงหลังจาก delta bilirubin ดังนั้นเมื่อระดับ AST/ALT และ bilirubin เริ่มลดลงแล้วไม่มีความจำเป็นที่ต้องติดตามบ่อย

การประเมินผู้ป่วย chronic hepatic injury

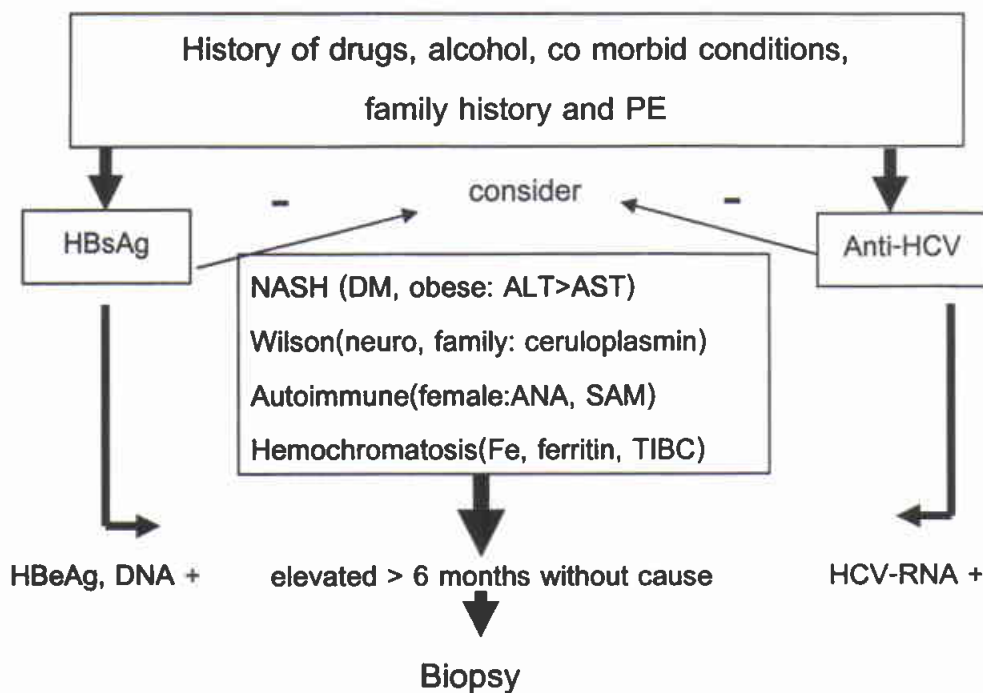
Chronic hepatitis เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ในการวินิจฉัย chronic hepatitis อาจได้จาก liver histology หรือจากการที่มีระดับ AST/ALT ผิดปกติต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือนหลังจากเกิด acute hepatitis หรือมี AST/ALT ผิดปกติมากกว่า 1 ครั้งใน 6 เดือน สำหรับในบางกรณีเราทราบว่าเป็นเรื้อรังอยู่แล้วเช่น ทราบว่าเป็น chronic hepatitis B หรือ C infection มานานแล้วอาจใช้ระยะเวลาสั้นกว่านี้เช่นมีความผิดปกติมากกว่า 1 ครั้ง ใน 3 เดือน เป็นต้น <sup>4</sup>สาเหตุที่สำคัญของ chronic hepatitis ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 สาเหตุที่สำคัญของ chronic hepatic injury

- Chronic Hepatitis B
- Chronic Hepatitis C
- Alcohol
- Medication/toxin
- Nonalcoholic fatty liver (NAFLD)
- Autoimmune hepatitis
- Wilson's disease
- Hemochromatosis
- Very rare: primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis,  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency
- Unknown

ในการประเมินผู้ป่วยที่เป็น chronic hepatic injury ควรเริ่มจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย ประวัติที่สำคัญคือประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, ซี ประวัติยาต่างๆที่อาจเป็นสาเหตุของตับอักเสบบี ประวัติในครอบครัวเกี่ยวกับโรคตับ ดังแสดงในรูปที่ 5 ในกรณีที่ไม่ทราบสาเหตุหลังจากได้สืบค้นจนละเอียดแล้วผู้ป่วยควรได้รับการทำ liver biopsy ซึ่งพบว่าหากหาสาเหตุใดๆไม่พบพยาธิสภาพของตับที่พบบ่อยที่สุดคือ nonalcoholic liver disease

รูปที่ 5 แสดงการสืบค้นสาเหตุของ chronic hepatic injury



**เอกสารอ้างอิง**

1. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the Evaluation of Liver Chemistry Test, *Gastroenterology*, 2002; 123:1367-1384.
2. Rej R. Measurement of aminotransferases: Part 1. Aspartate aminotransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1984;21:99-106.
3. Friedman LS, Martin P, Munoz S. in Zakim D, Boyer TD. eds, *Hepatology: A textbook of liver disease*. Philadelphia, Saunders, 2003:661-708.
4. Dufour DR ed. *Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury*. Washington DC, the National Academy of Clinical Biochemistry. 2000: 1-57.
5. Anonymous, American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology*, 2002: 123:1364-1366.
6. Mendenhall CL and the VA Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis: Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417-441.
7. Goldberg S, Mendenhall C, Anderson S, et al.: VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. IV. The significance of clinically mild alcoholic hepatitis – describing the population with minimal hyperbilirubinemia. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1029-1034.
8. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979: 24:835.
9. Pratt DS, Kaplan MM. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Disease of the Liver*. Evaluation of the liver laboratory tests. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 221-255.
10. Dumas BT, Peters T: Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. *Clin Chim Acta* 1997;258:3-20.
11. Rozen P, Korn RJ, Zimmerman HJ: Computer analysis of liver function tests and their interrelationship in 347 cases of viral hepatitis. *Isr J Med Sci* 1970;6:67-79.

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี

นพ.ทวิศักดิ์ แทนวันดี

### บทนำ

การรักษาไวรัสตับอักเสบบี นับว่ามีความก้าวหน้าไปมากนับตั้งแต่การนำยา interferon มาใช้กว่า 20 ปี โดยเฉพาะหลังจากการค้นพบ nucleoside analogue โดยมียา lamivudine เป็นตัวแรก ในขณะนี้ได้มียา adefovir dipivoxil , entecavir และ pegylated interferon ซึ่งยา adefovir dipivoxil ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยา สหรัฐแล้ว คงมีใช้ในบ้านเราในไม่ช้านี้ ในช่วงปี 2000-2002 ได้มีแนวทางการรักษาเกิดขึ้นมากมายจากหลายองค์การวิชาชีพซึ่งรวมถึงสมาคมศึกษาโรคตับของสหรัฐอเมริกา (AASLD)<sup>1,2</sup> และสมาคมศึกษาโรคตับ ของยุโรป(EASL)<sup>3</sup> และ Asian Pacific Association for the study of the Liver (APASL)<sup>4</sup> ข้อมูลใหม่ๆ และความเข้าใจที่ลึกซึ้งเพิ่มขึ้นอีกมากนี้จึงมีความจำเป็นต้องมีการ update แนวทางดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเป็นระยะๆ ทำให้สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้จัดการประชุมขึ้นเมื่อวันที่ 3 ตุลาคม พ.ศ. 2546 ณ. โรงแรมกรุงศรี จ. อยุธยาเพื่อจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซี สำหรับประเทศไทย บทความนี้เป็นส่วนหนึ่งของข้อสรุปจากการประชุมดังกล่าว

### วัตถุประสงค์ของการรักษา<sup>1-4</sup>

1. เพื่อกำจัดไวรัสออกจากร่างกายอย่างถาวรเพื่อป้องกันมิให้โรคมีการลุกลามไปเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ
2. ทำให้มีการลดลงอย่างถาวรของระดับไวรัส ทำให้มีการลดลงของการอักเสบของเนื้อตับ อันจะมีผลในการลดการดำเนินลุกลามต่อไปของโรค
3. เป็นการรักษาซึ่งปลอดภัยในเวลาที่เหมาะสม ตลอดจนเป็นการรักษาซึ่งผู้ป่วยสามารถซื้อยารักษาได้

### พยาธิกำเนิดและ natural course ของไวรัสตับอักเสบบี<sup>5,6</sup>

ไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง เป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อยทั่วโลก โดยเฉพาะในแถบ Asia-Pacific ซึ่งความชุกของโรคสูง การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่มักติดเชื้อในช่วงแรกเกิดโดยติดจากมารดาที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยบางคนอาจติดเชื้อโดยวิธีอื่นเช่นทางเพศสัมพันธ์

การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง สามารถแบ่งได้ 3 ระยะ ได้แก่ immune tolerance, immune clearance และ residual phase ซึ่งในระยะ immune tolerance phase จะพบในช่วงแรกๆ ผู้ป่วยยังอายุน้อยๆ ระดับ ALT จะเป็นปกติแต่ HBeAg ยังคงเป็นบวก หลังจากนั้นจะเข้าสู่ clearance phase ซึ่งเริ่มมี



การอักเสบบางรายอาจเกิดการกำเริบรุนแรง (flare) ซึ่งเกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายพยายามต่อสู้เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่เกิดขึ้นในตับบางรายอาจรุนแรงจนเกิด hepatic decompensation ได้ หลังจากนั้นจึงเข้าสู่ residual หรือ non-replicative phase โดยการเกิด HBe seroconversion (โดยมี HBeAg เป็นลบ และ Anti HBeAg เป็นบวก) ร่วมกับการทำงานของตับเป็นปกติซึ่งจะบ่งชี้ถึงการเกิด remission

### การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ในปัจจุบัน

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่จะนำมาใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งยาแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันเช่น alfa-Interferon (IFN -  $\alpha$ ) และยาในกลุ่ม nucleoside analogues เช่นยา lamivudine ซึ่งมีใช้แพร่หลายและadefovir dipivoxil ได้รับรองจาก FDA ของอเมริกา ตั้งแต่เดือนกันยายน 2002

### Interferon - $\alpha$ <sup>7,8,9</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ก่อนการรักษาสูงมากกว่า 2-3 เท่าของค่าปกติโดยได้รับ IFN ขนาด 5 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 4-6 เดือน พบว่ามีอัตราการตอบสนองที่ 6-12 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษาในแง่ของ ALT normalization และ HBe-seroconversion ประมาณร้อยละ 30-40 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบเพียงร้อยละ 10-20 ในผู้ป่วยชาวตะวันตกแต่ในผู้ป่วยชาวเอเชียจะมีอัตราการตอบสนองต่ำกว่าเล็กน้อย และมีหลักฐานว่าหากให้การรักษาานานกว่า 12 เดือน อาจเพิ่มอัตรา HBeAg seroconversion โดยเฉพาะในกลุ่มที่ระดับ HBV DNA ที่ 16 สัปดาห์ของการรักษา ต่ำกว่า 10 pg/mL สำหรับในเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง และมีค่า ALT สูงจะมีอัตราการตอบสนองต่อ IFN เหมือนกับผู้ใหญ่ ผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ก่อนการรักษาต่ำกว่า 1.3-3 เท่าของค่าปกติ จะมี HBe-seroconversion rate ต่ำกว่า แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานผลข้างเคียงขั้นรุนแรงจากการใช้ยา IFN โดยเฉพาะในผู้ป่วย advanced liver disease

เมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาโดยมี HBe-seroconversion หากติดตามระยะยาวอาจพบการหายไปของ HBsAg ได้ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยในผู้ป่วยชาวเอเชีย ส่วนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นลบ แต่ HBV DNA เป็นบวกพร้อมกับ มี active hepatitis การรักษาด้วย IFN ก็ได้ผลดี แต่มี relapse หลังจากรักษา ได้บ่อย การ retreatment ด้วย IFN มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 20-40 ในทั้งผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกและลบ แต่อย่างไรก็ตาม IFN มีผลข้างเคียงพอสมควรได้แก่ มีไข้ เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยบางรายทนต่อยาไม่ได้จึงต้องมีการปรับขนาดยา และบางครั้งเกิดผลข้างเคียงรุนแรงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี decompensated liver จึงจำเป็นต้องลดขนาดยาและระวังในการให้ยา

### การใช้ Pegylated Interferon ในผู้ป่วยตับอักเสบบีชนิด บี<sup>10</sup>

จากการศึกษาการใช้ pegylated interferon เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี (HBeAg positive) พบว่าให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการใช้ยา interferon ธรรมดา

อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ pegylated interferon ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ชนิด บี ในระยะเวลาที่นานขึ้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

#### Thymosin $\alpha_1$ <sup>11</sup> และ immunomodulation agent ตัวอื่นๆ

มีการศึกษาเพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับการประเมินประสิทธิผลของ Thymosin  $\alpha_1$  ซึ่งเป็น mono-modulation agent มีสามารถกระตุ้น Th<sub>1</sub> immune response การศึกษาใช้ Thymosin  $\alpha_1$  1.6 mg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน โดยวิธีการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังพบ sustained response rate ร้อยละ 40 ที่ 12 เดือนหลังการรักษา ใน meta - analysis ของการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมพบว่า Thymosin  $\alpha_1$  จะทำให้เกิด delayed response ที่ 6-12 เดือน หลังจากรักษา แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลยังน้อยจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มมากกว่านี้

#### Direct antiviral agents

nucleoside analogues มีหลายตัวเช่น adenine arabinoside, flaluridine , lobucavir และ famciclovir ยาที่ได้รับความสนใจในขณะนี้คือ lamivudine , adefovir dipivoxil และ entecavir ซึ่งเป็นยาที่มีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาได้ดี

#### Lamivudine<sup>12-15</sup>

เป็นยาในกลุ่ม nucleoside analogues ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ HBV ทำให้ลดระดับของ HBV DNA ทำให้ระดับ ALT ลดลงเป็นปกติ และทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นทั้งในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกและ กลุ่มที่ HBeAg เป็นลบร่วมกับ HBV DNA เป็นบวก ซึ่งในการรักษาด้วยยา lamivudine ขนาดวันละ 100 mg โดยวิธีรับประทานทุกวันเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าสามารถทำให้เกิด HBe-seroconversion ได้มากน้อยตามระดับ ALT ก่อนการรักษากล่าวคือหากระดับ pretreatment ALT มากกว่า 5 เท่า, 2-5 เท่า และน้อยกว่า 2 เท่า จะมีโอกาสเกิด HBe-seroconversion ได้ร้อยละ 64, 26 และ 5 ตามลำดับเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 14, 5 และ 2 ตามลำดับ สำหรับในผู้ป่วยเด็กที่รักษาด้วย lamivudine ขนาด 3 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเป็นเวลา 1 ปี พบการตอบสนองเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ พบว่าหากหยุดยา lamivudine ก่อนเกิด HBe-seroconversion อาจทำให้เกิด hepatitis flare ขึ้นมา ซึ่งบางครั้งอาจเกิดความรุนแรงได้

การรักษาด้วย lamivudine เป็นเวลานานขึ้น 3 ปี และ 5 ปี ในผู้ป่วยที่มีระดับ ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ สามารถทำให้เกิด HBe-seroconversion ร้อยละ 65 และ 77 ตามลำดับ หลังมี HBe-seroconversion แล้วหากหยุดยาพบว่า durability of response ประมาณร้อยละ 30-80 ผู้ป่วยมีโอกาสกำเริบใหม่ได้หากหยุดยาก่อน 4 เดือนหลังการเกิด HBe-seroconversion

lamivudine เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยและมีความปลอดภัยสูงแม้การใช้ในผู้ป่วย decompensated cirrhosis แต่ปัญหาที่สำคัญคือหลังจากการรักษาด้วยยา lamivudine เป็นเวลา 6-9 เดือน อาจเกิด YMDD mutation ซึ่งจะพบบ่อยขึ้นตามระยะเวลาที่ได้รับยา lamivudine โดยพบถึงประมาณร้อยละ 70 หลังจากได้รับยา lamivudine เป็นเวลา 5 ปี ดังนั้นประโยชน์ของการรักษาด้วยยา lamivudine ในระยะยาวยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิด YMDD mutation และ durability of response

มีการศึกษาใช้ยา lamivudine ร่วมกับยา IFN ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังพบว่า เพิ่ม HBe- seroconversion rate โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ ALT สูง 2- 5 เท่าของค่าปกติ Adefovir dipivoxil<sup>16,17</sup> และ entecavir

ในการศึกษาปัจจุบันพบว่า Adefovir dipivoxil (ADV) และ entecavir มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสโดยลดระดับ HBV-DNA ทั้งใน wild type HBV และ YMDD mutation และการใช้ ADV ยังไม่พบการดื้อยาหลังได้รับยาถึง 1 ปี ทั้งในผู้ป่วย HBeAg บวก และ ลบ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการเปรียบเทียบระหว่าง lamivudine และ ADV ยังคงต้องการข้อมูลอีกมากและการให้ ADV ในขนาดสูงอาจทำให้ไตเสื่อมได้ จึงควรให้ด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตบกพร่อง

**ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีกลุ่มเฉพาะเช่นกลุ่มที่มีตับวาย มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสอื่นและกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>18</sup>**

การศึกษาในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วย decompensated liver disease มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยา lamivudine สำหรับผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นบวกที่ได้รับเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นบวกที่ให้ยาเคมีบำบัดพบว่า lamivudine มีประสิทธิภาพในการป้องกัน HBV reactivation และสำหรับผู้ป่วยโรคตับอักเสบบี เรื้อรังที่ติดเชื้อ HIV พบว่า การให้ lamivudine จะช่วยลด HBV แต่การรักษาในระยะยาวจะทำให้อุบัติการณ์การเกิด YMDD mutation สูง ซึ่งอาจทำให้เกิดโรคตับรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV

**ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีกลุ่มใดควรจะได้รับ การรักษา**

ผู้ที่สมควรจะได้รับการรักษาได้แก่ผู้ป่วยที่ต้องประกอบด้วยคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ตรวจพบว่ามี HBsAg ในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
2. มีการตรวจพบว่ามี active viral replication ซึ่งสามารถดูได้จากกรณี HBeAg positive หรือในกรณีที่ HBeAg negative ควรมีระดับของ HBV DNA มากกว่า  $10^5$  copies/ml
3. ควรจะมีการเพิ่มของระดับ serum aminotransferase ไม่ต่ำกว่า 2 เท่า
4. นอกจากนี้ควรจะมีการตรวจพยาธิสภาพของตับเพื่อยืนยันว่าสาเหตุของการเพิ่มของ serum aminotransferase เป็นจากไวรัสตับอักเสบบี และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีการอักเสบลุกลามของเนื้อตับอันเนื่องมาจากไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งควรมีระดับของ HAI มากกว่าหรือเท่ากับ 5

5. ขนาดและการบริหารยาพร้อมแนวทางปฏิบัติดังแสดงในตารางที่ 1 และ ภาพที่ 1
6. ในการรักษาควรประเมินด้วยว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด co-infection มากหรือไม่ หากมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ hepatitis C หรือ human immunodeficiency virus ควรได้รับการตรวจก่อนการรักษา รวมถึงสาเหตุอื่นๆที่อาจทำให้การทำงานของตับผิดปกติ สำหรับ hepatitis D พบได้น้อยมากในประเทศไทยยกเว้นผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่ติดยาเสพติดชนิดฉีด

ผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่มีระดับของ serum aminotransferase ปกติตลอดเวลา ร่วมกับมี HBeAg negative หรือ HBV DNA ต่ำควรได้รับการรักษาอย่างไร

- ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยซึ่งมักไม่มีการดำเนินของโรครุนแรงและยังไม่มี การรักษาที่ได้ผลดี จึงไม่ควรได้รับการรักษาใดๆ
- ผู้ป่วยที่ยังมีระดับ ALT ปกติควรได้รับการเจาะเลือดติดตามระดับ serum ALT ทุก 6-12 เดือน
- ควรมีการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ โดยเฉพาะในผู้ชายที่มีอายุเกินกว่า 40 ปี ควรได้รับการ โดยการตรวจหาระดับ serum AFP ทุก 6-12 เดือน ร่วมกับการทำ ultrasonogram ของตับทุก 6-12 เดือน
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะมีการเพิ่มระดับของ hepatitis B virus และมีการอักเสบได้ในกรณีซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นจึงควรติดตามระดับของ serum ALT ในขณะที่ได้รับยาดังกล่าว

การรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ที่มี HBeAg positive

- ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด spontaneous HBV seroconversion ได้ประมาณร้อยละ 10 ต่อปี
- ในกรณีที่ระดับ serum ALT มากกว่า 2 เท่า แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการของ decompensation เช่น มี Jaundice หรือ prolong prothrombin time ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมี spontaneous HBV seroconversion ได้ ฉะนั้นจึงควรติดต่อผู้ป่วยทุกเดือนเป็นเวลา 3 – 6 เดือน และพิจารณาให้การรักษา ถ้าผู้ป่วยยังไม่มี spontaneous HBe seroconversion หรือมีอาการทางคลินิกบ่งว่าผู้ป่วยมีการอักเสบรุนแรงมากขึ้น
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาทั้ง interferon และยา lamivudine โดยจะตอบสนองดีขึ้น ถ้าระดับของ serum ALT ก่อนการรักษาสูงกว่า 2 เท่าขึ้นไป
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการเจาะตับตรวจเสมอไป หากไม่พบว่ามีสาเหตุอื่น ๆ ที่จะสามารถอธิบายการอักเสบของตับได้
- ในกรณีรักษาด้วยยา lamivudine พิจารณาหยุดยา 6 เดือนหลังจากที่ตรวจพบว่ามี HBeAg seroconversion การหยุดยาเร็วกว่า 6 เดือน อาจทำให้ไวรัสกลับเป็นซ้ำได้อีก ในผู้ป่วยซึ่งไม่มี HBe seroconversion การให้การรักษาต่อควรอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงประโยชน์และผลข้างเคียงซึ่งอาจเกิดขึ้น

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี

- ในกรณีที่เกิดมีไวรัสกลายพันธุ์ (YMDD mutation) ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหรือระดับของ serum ALT ไม่สูงกว่าก่อนให้การรักษา อาจพิจารณาให้ยา lamivudine ต่อ และเฝ้าดูอาการอย่างใกล้ชิด
- ในผู้ป่วยซึ่งไม่ได้รับประทานยากดภูมิคุ้มกันหรือไม่มีตับแข็ง อาจพิจารณาหยุดให้การรักษาได้ สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีลักษณะการดำเนินของโรคคลุกคลมเช่น อาจจะมีอาการตีชานหรือมี prolong prothrombin time ควรพิจารณาเพิ่มยา adefovir ถ้าทำได้
- สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย interferon ถ้าตรวจพบว่า HBV DNA suppression แต่ยังมี e antigen positive เมื่ออาทิตย์ที่ 16 ของการรักษาอาจพิจารณาให้ยา interferon ต่อถึง 32 สัปดาห์ ควรชั่งน้ำหนักระหว่างค่าใช้จ่ายตลอดจนผลแทรกซ้อนที่อาจเพิ่มขึ้นกับผู้ป่วยด้วย

### การรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ชนิด HBeAg negative HBeAb positive และ มีระดับ HBV DNA สูง

- ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มี end point ของการรักษาที่แน่นอน ทำให้การทำนายการตอบสนองระหว่างให้การรักษาเป็นไปได้ยาก
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้กลุ่มตอบสนองดีกับการรักษาด้วย interferon และยา lamivudine
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มสูงที่จะมีการกลับซ้ำของ HBV DNA หลังจากรักษา ทำให้มี sustain virological response ต่ำ
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากได้รับการรักษาด้วย interferon ควรพิจารณาให้รักษานานกว่ากลุ่มที่มี HBeAg positive
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรพิจารณาให้การรักษาถ้าติดตามระดับ serum ALT แล้วพบว่ามี การขึ้นลงอย่างต่อเนื่องของระดับ serum ALT รวมทั้งมีการตรวจพยาธิสภาพพบมี moderate to severe necroinflammation (HAI  $\geq 5$ )
- ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการทำ liver biopsy เพื่อยืนยันพยาธิสภาพของตับว่าเกิดจากไวรัสตับอักเสบบีจริง และดูระดับของการอักเสบก่อนเริ่มให้การรักษาทุกรายถ้าไม่มีข้อห้ามหรือลักษณะอาการทางคลินิกซึ่งบ่งว่าผู้ป่วยเริ่มมีภาวะตับแข็ง

### ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในสภาวะอื่น ๆ

- ผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบบีชนิดเฉียบพลันจากไวรัสตับอักเสบบี เป็นผู้ป่วยซึ่งไม่จำเป็นต้องได้รับ specific treatment
- ผู้ป่วยเด็กที่มีข้อบ่งชี้เหมือนผู้ใหญ่สามารถให้การรักษาได้เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ที่ได้รับยา cancer chemotherapy หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ควรได้รับยาต้านไวรัส lamivudine ระหว่างที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ บี

- ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้ยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับ life long immunosuppressive
- ผู้ป่วยที่เป็น compensated cirrhosis จากไวรัสตับอักเสบ บี ชนิด บี สามารถให้การรักษาได้ทั้ง interferon และ lamivudine แต่ต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง เนื่องจากอาจมีผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อหรือเกิด bone marrow suppression ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง
- ผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบ บี ชนิด decompensated cirrhosis ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากจะพิจารณาให้การรักษาคควรให้ยา lamivudine ไม่ควรให้ยา interferon

### ข้อปฏิบัติและข้อแนะนำในการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บี เรื้อรัง

แม้ว่าในปัจจุบันมีการใช้ยา lamivudine และ IFN กันอย่างแพร่หลาย มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บี ที่มีระดับ ALT ปกติจะมีการตอบสนองต่อยา lamivudine และ IFN ไม่ดีและยังไม่มียากลุ่มใดที่ได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรที่จะติดตามผู้ป่วยทุก 3 เดือนในผู้ที่ HBeAg เป็นบวก และติดตามทุก 6 เดือนในผู้ที่ HBeAg เป็นลบ รวมถึงการเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยการตรวจ ultrasonography และตรวจ serum AFP ทุก 3-6 เดือน โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเช่น ผู้ป่วยเพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ผู้ที่มีภาวะตับแข็ง และมีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งตับ

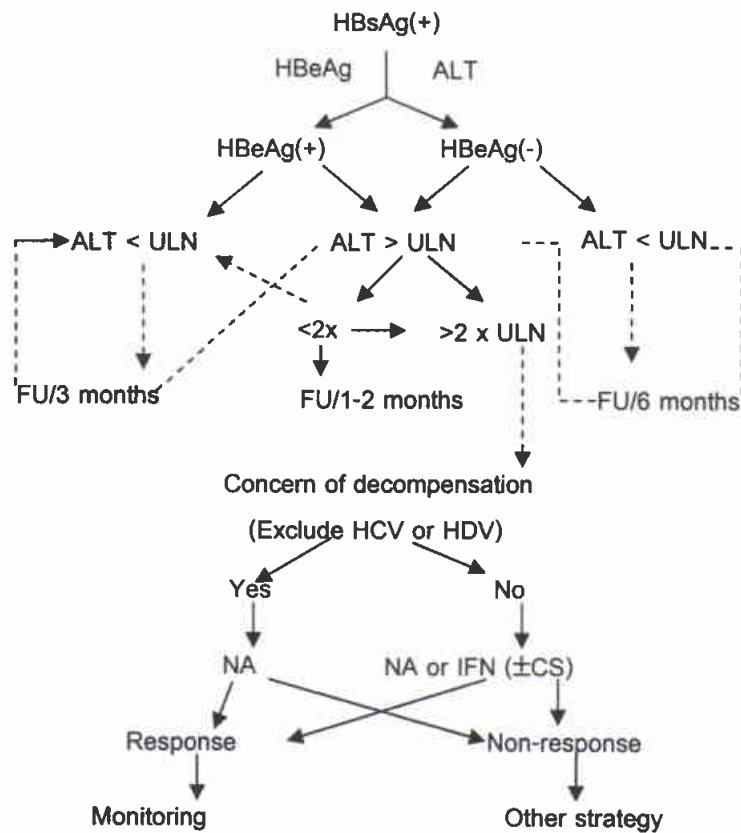
ผู้ป่วยที่มี reactivation (HBeAg บวกและ/หรือ HBV- DNA positive) และมีระดับ ALT สูง ขึ้นอีกสมควรได้รับการรักษา โดยแนะนำให้ทำ liver biopsy ก่อนการรักษาเพื่อประเมิน fibrosis และระดับการอักเสบของตับรวมถึงแยกสาเหตุอื่นๆที่ทำให้มีระดับ ALT สูง ก่อนให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บี เรื้อรัง ทุกคนควรได้รับการประเมินว่ามีภูมิคุ้มกัน hepatitis A หรือไม่หากยังไม่มีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีน hepatitis A

### ตารางที่ 1 แสดงขนาดของยา interferon และ lamivudine

Interferon & Lamivudine: Dosage		
	Interferon	Lamivudine
<b>Dosage</b>		
ผู้ใหญ่	5MU /วัน OR 10MU tiw	100mg /วัน <sup>1</sup>
เด็ก	6MU/m <sup>2</sup> tiw to 10MU	3mg/kg/d-100mg
<b>Duration</b>		
HBeAg(+)	16 สัปดาห์	48 สัปดาห์ <sup>2</sup>
HBeAg(-)	48 สัปดาห์	>48 สัปดาห์ <sup>3</sup>

1. ภาวะไตทำงานปกติและไม่ติดเชื้อ HIV  
 2. อาจพิจารณาให้การรักษาดังกล่าวไม่มี seroconversion ที่ 48 สัปดาห์ โดยซึ่งน้ำหนักจะน้ำหนักและผลเสียจากการติดเชื้อคือยาในกรณีที่เกิด YMDD mutant อาจให้ยาต่อไปหากมีหลักฐานว่าได้ประโยชน์  
 3. ระยะเวลาที่ให้นานที่สุดในการรักษายังไม่แน่นอน

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี



รูปที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

ULN, upper limit of normal; FU, follow up; NA, nucleoside analogue; IFN, interferon

### เอกสารอ้างอิง

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
2. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH, Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop, *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853
3. The EASL jury. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S3-S25.
4. Liaw YF, Leung N, Guan R et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:239-245.
5. Fattovich G. Natural History of Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S50-S58.
6. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection, *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843

7. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis, *Ann Intern Med.* 1993;119 :312-323.
8. Craxi A, Bona DD, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S99-S105
9. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al., Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study, *J Hepatol* 2002;36 :263-270
10. Cooksley WGE, Pirathvisuth T, Wang YJ et al., Evidence for the efficacy of Peg-Interferon alpha 2A (40Kd) (Pegasys) in the treatment of HBeAntigen positive chronic hepatitis B and impact of baseline factors [abstract], *J Hepatol* 2002; 36: 8
11. Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ, The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis, *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1899-1905
12. Lai CL, Chien RN, Leung NW et al., A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group, *N Engl J Med* 1998;339:61-68
13. Liaw YF, Leung NW, Chang TT et al., Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group, *Gastroenterology* 2000;119:172-180
14. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy, *Hepatology* 2001; 33:1527-1532
15. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A et al., Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg- negative precore mutant HBV liver disease, *Hepatology* 2002;36:219-226
16. Marcellin P, Goodman Z, Chang TT, et al., Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2003; 348:808-816
17. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote EJ, et al., Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis, *N Engl J Med* 2003;348:800-807
18. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al., Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy, *Gastroenterology* 2002;123:719-727



## Corrosive ingestion: surgical aspect

นพ.อัษฎา เมธเศรษฐ์

การกลืนสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน (corrosive agents) ยังเป็นปัญหาสำคัญทางคลินิกที่พบได้บ่อย แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับการเกิดพยาธิสภาพของโรคเป็นอย่างดี การรักษาแบ่งออกเป็นการรักษาในระยะแรกเริ่มและระยะหลังการให้การรักษาที่ถูกต้อง โดยเฉพาะในระยะแรกเป็นปัจจัยสำคัญเพื่อให้ผลการรักษาที่ดี

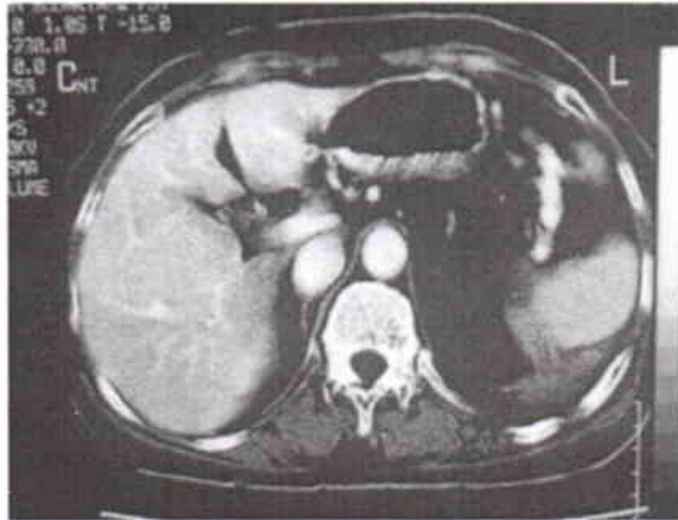
การทำลายหลอดอาหารและกระเพาะอาหารขึ้นอยู่กับชนิดของสาร ความเข้มข้น ปริมาณ และระยะเวลาที่เกิดการทำลาย โดยทั่วไปสารที่เป็นกรดมักมีกลิ่นฉุนเฉียวและก่อให้เกิดอาการเจ็บปวดขณะกลืนทำให้คายออกได้บ้าง ขณะที่ด่างมีกลิ่นไม่รุนแรงจึงกลืนลงในปริมาณที่มากกว่า อีกทั้งด่างทำให้เกิดการทำลายที่เรียกว่า liquefaction necrosis ซึ่งเชื่อกันว่าสามารถแทรกซึมผ่านเนื้อเยื่อได้ง่ายทำให้เกิดการทำลายในบริเวณที่กว้างขวาง เดิมเคยเชื่อกันว่ากรดทำลายกระเพาะอาหารโดยไม่ทำลายหลอดอาหารเนื่องจากสภาพเป็นด่างบริเวณลำคอและความเป็นกรดทำให้สารเข้าสู่กระเพาะอาหารโดยเร็ว แต่ปัจจุบันพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่กลืนกรดเข้มข้นมีการทำลายหลอดอาหารร่วมด้วย<sup>(1)</sup>

การอักเสบและตีบตันของหลอดอาหารมักเกิดบริเวณที่สารตกค้างสะสมได้ง่ายได้แก่ บริเวณ cricopharyngeal area ระดับ aortic arch carina และที่บริเวณ lower esophageal sphincter การเกิด scar มักจะเสร็จสิ้นสมบูรณ์ใน 8 สัปดาห์ (80% ของผู้ป่วย) แต่ในบางรายอาจใช้เวลานานมากกว่านั้น

### Management in acute episode

1. ชักประวัติอย่างละเอียดถึงชนิดและปริมาณของสารที่กลืนเข้าไป
2. ไม่ทำให้ผู้ป่วยอาเจียน ไม่ใส่ NG tube
3. ตรวจสอบการหายใจ การบวมของ oropharynx ถ้าพบว่ามี stridor เสียงแหบหรือการอุดตันกล่องเสียง ควรทำ emergency laryngoscopy เพื่อตรวจสอบว่ามีการอุดตันทางเดินหายใจหรือไม่ ถ้ามีทางเดินหายใจอุดตันมากควรพิจารณาทำ cricothyroidectomy หรือ tracheostomy
4. ตรวจสอบในช่องปากของผู้ป่วยว่ามี injury หรือไม่ ซึ่งมักตรวจพบในส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีการทำลายหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามประมาณ 30% ไม่พบความผิดปกติในช่องปากให้ผู้ป่วย NPO resuscitate ด้วย IV fluid

5. ส่ง film chest เพื่อตรวจดู wide mediastinum, pneumomediastinum หรือ free air อาจพิจารณาทำCTscanถ้าสงสัยperforationแต่plain filmปกติ (รูปที่1)
6. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อบริเวณที่มีการอักเสบ
7. ทำ early endoscopy ภายใน 24-48 ชั่วโมง



รูปที่1 CT scan abdomenแสดงfree air ใต้diaphragmและairที่เกาะไปอยู่ในretroperitoneumในผู้ป่วยesophageal perforationบริเวณlower esophagus

เนื่องจากบางครั้งมีการทำลายหลอดอาหารและกระเพาะอาหารอย่างรุนแรงโดยมีอาการน้อยมาก จึงแนะนำให้ทำ endoscopyทุกราย แต่ไม่จำเป็นต้องทำทันที (เป็นemergency case) ปัจจุบันแนะนำให้ทำเป็น panendoscopy ซึ่งสามารถทำได้อย่างปลอดภัยถ้าทำด้วยความระมัดระวัง มีผู้แนะนำว่าไม่ควรทำ endoscopyในระยะ5-15วันแรก (subacute phase) เนื่องจากระยะนี้มีการลอกตัวของmucosaและทำให้มีโอกาสเกิดperforationได้ง่าย<sup>(2)</sup> การรักษาต่อไปแยกได้ตาม findingsของ endoscopy<sup>(3)</sup>

Grade I (edema, erythema) หรือ grade IIa(erosions, ulcers) :

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะไม่เกิดstricture ให้เริ่มอาหารทางปากได้ทันที

Grade IIb(circumferential ulceration) :

เริ่มอาหารทางปากเมื่อกินน้ำลายได้ ซึ่งมักจะเป็นระยะ24-48ชั่วโมงหลังกลืนกรดต่าง พบstrictureได้70-100% ดังนั้นจำเป็นต้องนัดผู้ป่วยมาตรวจหลังกลืนกรดต่างประมาณ 3-4สัปดาห์ ด้วยการกลืนแป้งหรือสองกล้อน และเริ่มขยายหลอดอาหารทันทีถ้าพบรอยตีบ

Grade III( multiple deep ulcers with black or gray discoloration) :

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด perforation จึงต้องให้ NPOเป็นเวลานาน และอาจต้องทำ CT with oral contrast เพื่อให้ได้ early detection และเมื่อพ้นacute episode มักจะมีstrictureร่วมด้วยเสมอ

Grade IV (perforation) :

emergency surgery

### Surgery in acute episode

ข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัดฉุกเฉินในระยะแรกหลังกลืนกรดต่างคือ

1. เกิดภาวะ mediastinitis หรือ peritonitis แสดงถึง esophageal หรือ gastric perforation
2. มีการอาเจียนเป็นเลือดอย่างมาก
3. เกิดnecrosis ของหลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร
4. เกิดภาวะ DIC และ shock
5. พบว่ามี severe acidosis

การผ่าตัดในกรณีที่เกิด esophageal perforationในacute setting มักไม่สามารถรักษาแบบ conservative เช่นในกรณี perforate จากการขยายหลอดอาหาร (ซึ่งจะกล่าวต่อไป) เพราะการรักษา ประกอบด้วยการผ่าเอารอยทะลุออกพร้อมหลอดอาหารที่อักเสบ การผ่าตัดนิยมเข้าทางช่องท้องโดยผ่าตัดเป็น upper midline incision เพราะสามารถตรวจดูกระเพาะอาหารและหลอดอาหารส่วนล่างได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งการพบหลอดอาหารทะลุวิธีผ่าตัดที่ใช้ก็คือการทำ transhiatal esophagectomy เปิดหลอดอาหารส่วนบนที่คอ (cervical esophagostomy) และ feeding jejunostomy เมื่อผ่าน acute episode ไปแล้วจึงมาทำการตัดต่อ ภายหลัง

### Management of late complications

#### Esophageal stricture

หลอดอาหารที่มีการอักเสบเลยถึงชั้นกล้ามเนื้อหรือเนื้อเยื่อรอบๆ จะมีการตีบเกิดขึ้นตามมาหลังเกิดการอักเสบ standard treatment สำหรับภาวะหลอดอาหารตีบคือการขยายหลอดอาหาร (esophageal dilation) ซึ่งมักจะเริ่มขยายเมื่อผ่านไปประมาณ 3 สัปดาห์

ปัจจุบันมี dilator หลายแบบให้เลือกใช้:

1. Savary-Gilliard dilator:สามารถขยายผ่าน guide wire under direct vision โดยใช้ fluoroscopy เหมาะสำหรับรอยตีบที่คดเคี้ยว ยาว หรือหักมุม ในการขยายครั้งแรกแนะนำให้ใช้dilatorชนิดนี้ เพราะปลอดภัยกว่าเนื่องจากมีความแน่นอนว่าdilatorอยู่ในlumenตลอดเวลา

2. Maloney-Hurst dilator: ใช้งานง่าย แต่ไม่สามารถทำ under direct vision ได้ เพราะไม่มีท่อให้ใส่ guide wire เหมาะสำหรับรอยตีบที่ตรงและสั้น
3. Balloon dilator

ไม่ว่าจะเป็น dilator ชนิดใด หลักการทั่วไปในการขยายหลอดอาหารมีดังนี้:

1. ทำ barium swallow ทุกรายเพื่อประเมินตำแหน่งและความยาวของ stricture
2. ทำ early dilation ควรเริ่มประมาณ 3 สัปดาห์หลังกลืนสารกรดต่าง พบว่าถ้าขยายในระยะนี้จะได้ผลดีประมาณ 78%<sup>(4)</sup> ถ้าเริ่มการ dilate ช้า โอกาสสำเร็จจะมีน้อยลง
3. การขยายต้องทำด้วยความนุ่มนวล ถ้าไม่แน่ใจว่าปลายอยู่ใน lumen หรือไม่ ควรเริ่มขยายโดยใช้ Savary-Gilliard dilator ร่วมกับ fluoroscopy
4. ควรหยุดทันทีเมื่อรู้สึกตึงมือมาก หรือมีเลือดออก
5. ในการขยายแต่ละครั้งไม่ควรขยายขึ้นทีละหลายๆ ทัวไปแนะนำว่าไม่ควรเพิ่มเกิน 9Fr หรือ 3 mm ในแต่ละครั้ง
6. ระยะแรกควรขยายทุก 1-2 สัปดาห์ ไม่ทิ้งไว้นานเกินไป และควรขยายเป็นเวลาประมาณ 6 เดือน หรือ 1 ปี จึงจะพิจารณาว่าจะทำการผ่าตัดหรือไม่
7. ในผู้ใหญ่ควรขยายจนถึงขนาด 44-46Fr
8. หลังการขยายทุกครั้ง ควรให้อาหารและน้ำ ให้การดูแลอย่างใกล้ชิด และทำ film chest ทุกครั้งที่สงสัยว่าจะมี perforation

#### Esophageal perforation due to dilation

หลอดอาหารทะลุยังเป็น complication ที่สำคัญที่สุดในการขยายหลอดอาหาร พบว่าหลังการขยายด้วย Savary-Gilliard dilator มีอัตราการทะลุ 0.6% ด้วย Maloney-Hurst dilator มีอัตราการทะลุ 0.4%<sup>(5)</sup> และสำหรับ balloon dilator มีอัตราการทะลุ 0.3%<sup>(6)</sup> โดยบริเวณที่เกิดการทะลุในการขยายโดยใช้ Savary-Gilliard dilator หรือ Maloney-Hurst dilator จะอยู่ที่หลอดอาหารเหนือรอยตีบเสมอ เนื่องจากเป็นการบาดเจ็บโดยแรงtractionทำให้เกิดรอยฉีกในแนวยาว ส่วน balloon dilator จะทำให้เกิดรอยทะลุที่ตัวรอยตีบเองเพราะเป็นแรงดันในแนวรัศมี (radial pressure)<sup>(7)</sup>

หลังการทะลุ มักมีอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา และอาจมีอัตราตายสูงถึง 30% อาการสำคัญคืออาการปวดหน้าอก ไข้ และ subcutaneous หรือ mediastinal emphysema การวินิจฉัยให้ได้โดยเร็วเป็นเรื่องสำคัญเพราะมีผลต่ออัตราตาย findings จาก plain film (pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, hydrothorax หรือ pneumohydrothorax) แม้จะใช้ร่วมกับ water-contrast esophagogram ยังสามารถตรวจพบ esophageal perforation ได้เพียง 60% ใน cervical perforation และ 90% ใน lower

esophageal perforation<sup>(8)</sup> ดังนั้น จึงต้องระวังการเกิดesophageal perforationไว้เสมอทุกครั้งที่ทำการขยายหลอดอาหาร

การรักษาหลังเกิดหลอดอาหารทะลุในระยะนี้ (จากการขยายหลอดอาหาร) แตกต่างจากในacute setting เพราะสามารถให้การรักษาแบบconservativeได้ หรือแม้จะทำการผ่าตัดก็ยังสามารถเย็บซ่อมรอยทะลุได้ ด้วยวิธีต่างๆ การรักษาแบบ conservative นิยมถือตามguidelineของCameron<sup>(9)</sup> ซึ่งจะให้การรักษาแบบconservative ในกรณีที่มีเงื่อนไขต่อไปนี้

1. ไม่มีอาการ shock
2. อาการทางคลินิก (อาการปวด ใช้ leukocytosis) ไม่รุนแรง
3. ไม่มี major sepsis
4. Cavity อยู่เพียงใน mediastinum และ drain เข้าหลอดอาหารได้ดี

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้ถ้าอาการทางคลินิกแยลง จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการผ่าตัดทันที การผ่าตัดรักษาหลอดอาหารทะลุได้แก่

1. Repair of perforation with flap (diaphragmatic flap, Grillo pleural flap or Thal flap)
2. Exclusion and diversion operation
3. Esophagectomy

การเลือกว่าจะผ่าตัดวิธีใดขึ้นอยู่กับตำแหน่งของรูทะลุ ระยะเวลาหลังจากทะลุ สภาพของผู้ป่วย และสภาพของหลอดอาหารบริเวณที่มีการทะลุ

การทำ repair ใช้ในกรณีที่มีการทะลุที่ thoracic esophagus หลังจากทะลุไม่นาน การปนเปื้อนยังไม่มาก หลังจากเย็บ repair แล้วจะใช้ เนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงมาreinforce ในรูป flapแบบต่างๆ

การทำ exclusion and diversion ใช้ในกรณีที่รูทะลุมีขนาดใหญ่ มีการปนเปื้อนมาก การผ่าตัดประกอบด้วยการทำ cervical esophagostomy เพื่อ divert น้ำลายออกจากบริเวณที่มี perforate และทำ gastrostomy เพื่อระบาย content ในกระเพาะอาหารร่วมกับการทำ banding รัดส่วนล่างของหลอดอาหารเพื่อไม่ให้ content ย้อนกลับขึ้นไป

การทำesophagectomy ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยแข็งแรง contaminationไม่มาก และพยาธิสภาพของหลอดอาหารจำเป็นต้องทำผ่าตัดอยู่แล้ว

### Surgery for late complications

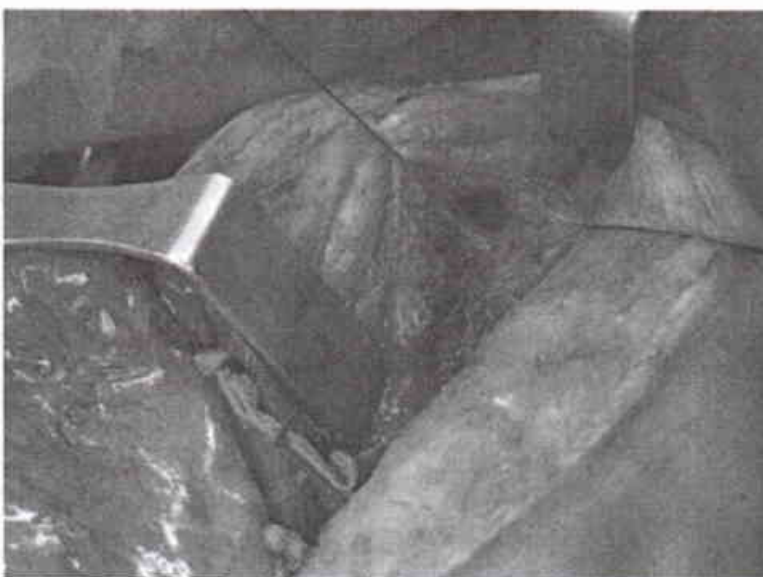
การผ่าตัดเพื่อรักษาหลอดอาหารตีบส่วนใหญ่มักจะทำก็ต่อเมื่อการตีบไม่ตอบสนองต่อการทำ esophageal dilation (ไม่สามารถขยายได้ถึง40Frในผู้ใหญ่) (รูปที่2) ซึ่งมักจะประเมินหลังทำการขยายไป

ประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปีแล้ว ซ้ำบ่งชี้ข้ออื่นได้แก่ การมีภาวะแทรกซ้อนจากการอักเสบรุนแรงเช่น mediastinitis การเกิด fistula หรือผู้ป่วยไม่สามารถมาขยายได้อย่างต่อเนื่อง



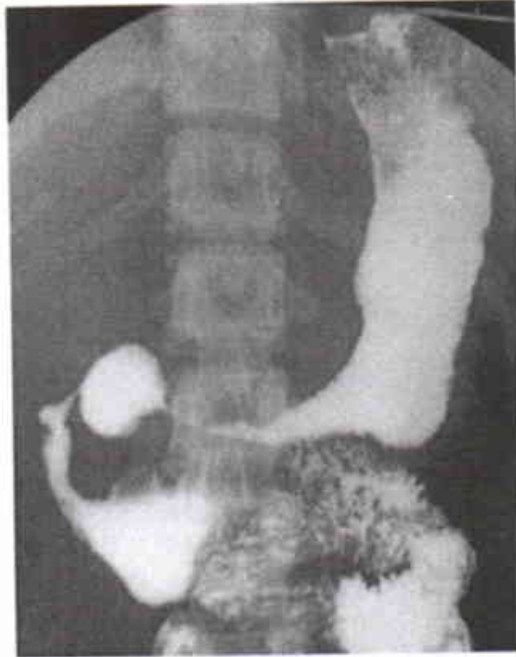
รูปที่ 2 หลอดอาหารที่ตีบเป็น long segment ผู้ป่วยได้รับการขยายหลอดอาหารเป็นเวลาหลายเดือน แต่การตีบไม่ดีขึ้น

ก่อนการผ่าตัดจะต้องประเมินว่ากระเพาะสามารถนำมาใช้ได้หรือไม่ ถ้าใช้ได้ให้ยกไปต่อกับหลอดอาหารส่วนที่ดี (มักจะเป็น cervical esophagus) ทำเป็น esophagogastric anastomosis แต่ถ้ากระเพาะอาหารมีการอักเสบหรือตีบ ให้ใช้ colon ยกขึ้นไปต่อกับหลอดอาหารแทน ในกรณีที่ cervical esophagus มีการตีบอย่างรุนแรงไม่สามารถต่อได้ (รูปที่ 3) อาจจะต้องนำไปต่อกับ pharynx แทน ผู้เขียนนิยมยก colon ด้านขวาเพราะ ileum มักจะทำให้ได้ความยาวมากขึ้น และมี ileocecal valve ช่วยลด reflux ได้



รูปที่ 3 แสดงหลอดอาหารที่ตีบตันทั้งหมดไม่สามารถใช้ในการตัดต่อได้ จำเป็นต้องเปิดด้านข้างของ pharynx ดังที่เห็นในภาพ เพื่อใช้ในการทำ pharyngocolostomy

ภาวะกระเพาะอาหารตีบ (รูปที่4) มักจะทำให้เกิดมีอาการของ gastric outlet obstruction ในระยะประมาณ 3-8 สัปดาห์ และมักจะเป็นการตีบบริเวณ pylorus และ antrum การผ่าตัดส่วนใหญ่จึงเป็น antrectomy ซึ่งจะต่อแบบ Billroth I หรือ Billroth II ก็ได้ บางกรณีที่มีการตีบลามไปถึง duodenum ทำให้การทำ antrectomy อาจเกิด difficult duodenum stump และเกิดการรั่วได้ อาจพิจารณาทำเพียง gastrojejunostomy เพื่อ bypass ส่วนตีบเท่านั้น จากรายงาน<sup>(10)</sup> ไม่พบว่ามีการเกิด gastric cancer เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่กลืนกรดต่างต่างจากหลอดอาหารที่สามารถพบ esophageal cancer (squamous cell carcinoma) ได้มากขึ้นถึง 1000 ถึง 3000 เท่าของคนปกติ<sup>(11,12)</sup>



รูปที่ 4 กระเพาะอาหารตีบที่บริเวณ antrum จนถึง pylorus

#### เอกสารอ้างอิง

1. Scher LA, Maull KI: Emergency management and sequelae of acid ingestion. JACEP 7:206, 1978
2. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, et al: Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. Am J Gastroenterol 87:337, 1992
3. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, et al: The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc 37:165, 1991
4. Peters JH, Demeester TR: Esophagus and diaphragmatic hernia. Schwartz SI, Shires GI, Spencer FC, et al: Principles of Surgery, 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994:1043-22

5. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications--results of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* 1976;235:928-30
6. Kozarek RA. Hydrostatic balloon dilation of gastrointestinal stenoses: a national survey. *Gastrointest Endosc* 1986;23:15-9
7. Robert Enns, Malcolm SB, et al: Management of esophageal perforation after therapeutic upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998;47, 318-20
8. Pasricha PP, Fleischer DE, Kalloo AN. Endoscopic perforations of the upper digestive tract: a review of their pathogenesis, prevention, and management. *Gastroenterology* 1994;106:787-802
9. Cameron JL, Kieffer RF, Hendric TR, Mehigan DG, Baker RR. Selective non-operative management of contained intra-thoracic esophageal perforations. *Ann Thorac Surg* 1979; 27:404-8
10. Easton H, Tennekoon GE: Squamous carcinoma of the stomach following corrosive acid burns. *Br J Surg* 59:382, 1972
11. Hopkins RA, Postlethwait RW: Caustic burn and carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 194:146, 1981
12. Csikos M, Horvath O, Petri A, et al: Late malignant transformation of chronic corrosive esophageal strictures. *Langenbecks Arch Chir* 365:231, 1985



## Acute Pancreatitis

นพ. สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

### Definition

Definition จาก Atlanta Symposium on Acute Pancreatitis 1992<sup>1</sup> acute pancreatitis (AP) คือ "Acute inflammatory process of the pancreas, with variable involvement of other regional tissues or remote organ systems"

### Etiology

1. นิ่วในทางเดินน้ำดี (gallstones หรือ common bile duct stones) 30-40%
2. แอลกอฮอล์ 30-40%
3. สาเหตุอื่นๆ (5-10%) ได้แก่
  - Hypertriglyceridemia ได้แก่ hyperlipidemia type I, IV, V ที่มี serum TG > 1,000 mg/dL
  - Hypercalcemia โดยเฉพาะจาก hyperparathyroidism
  - Drugs ได้แก่ azathioprine, 6-MP, sulfonamide, furosemide, thiazide, tetracycline, estrogen, pentamidine, valproic acid, ddi, L-asparaginase
  - Toxins ได้แก่ organophosphate, scorpion stings
  - Infectious diseases เช่น mumps, coxsackie, echovirus, CMV, DHF, leptospirosis, salmonellosis, mycoplasma และ mycobacterium avium complex เป็นต้น
  - Obstruction of Ampulla of Vater ได้แก่ congenital anomalies เช่น pancreas divisum, annular pancreas, choledochol cyst หรือ acquired disorders เช่น pancreatic head cancer, duodenal diverticulum, ascariasis
  - Post-ERCP
  - Post-operative
  - Abdominal trauma
4. Idiopathic AP ~10%

### Pathogenesis and pathophysiology

Initiating event ของ AP มีมากมายดังกล่าวข้างต้น แต่เชื่อว่า pathophysiology ในที่สุดคือการเกิด autodigestion ของตับอ่อนโดย proteolytic enzymes ของตับอ่อนเอง ในภาวะปกติตับอ่อนมีกลไกป้องกันการเกิด autodigestion โดยการผลิต trypsinogen และ proteolytic enzymes ต่างๆในรูป inactive proenzymes ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น active enzymes โดย trypsin ซึ่งในภาวะปกติการเปลี่ยน trypsinogen เป็น trypsin จะเกิดใน duodenum โดย brush-border enzyme 'enterokinase' ดังนั้นการ activate proteolytic enzymes ต่างๆโดย trypsin จึงเกิดขึ้นใน duodenum เท่านั้น แต่ใน AP เชื่อว่า autoactivation ของ trypsinogen เป็น trypsin เกิดขึ้นภายใน pancreatic acinar cells โดย trigger จากสาเหตุต่างๆข้างต้นด้วยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด เมื่อเกิด active trypsin ใน acini ก็จะทำให้เกิด activation ของ proteolytic enzymes ต่างๆตามมาได้แก่ chymotrypsin, elastase, phospholipase A<sub>2</sub>, carboxypeptidase ฯลฯ เกิด autodigestion ของตับอ่อน, เกิด local and systemic leakage ของ active enzyme ต่างๆเข้าไปในกระแสเลือด เกิดการกระตุ้น PMN, macrophage, lymphocytes, endothelial cells เกิดการหลั่งของ cytokines และ mediators ต่างๆทั่วร่างกาย ทำให้เกิดเป็นผลทั้ง local และ systemic ต่างๆของ AP ในที่สุด

### อาการและอาการแสดง

1. *Abdominal pain* ผู้ป่วยมากกว่า 95% จะมีอาการปวดท้องเฉียบพลัน ลักษณะปวดจะตื้อๆแน่นๆ รุนแรง ปานกลางถึงมาก บริเวณ epigastrium, upper abdomen, left abdomen หรือทั่วท้องโดย onset ของการปวดมักเริ่มอย่างรวดเร็วจนปวดมากที่สุดภายใน 10-30 นาทีและปวดต่อเป็นวันๆ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งเท่านั้นจะมีปวดร้าวไปหลัง ผู้ป่วยมักมีอาการท้องอืด คลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย

Painless AP พบได้ ~5% ของผู้ป่วย AP แต่พบได้ถึงกว่า 90% ของ fatal AP และวินิจฉัยได้จาก autopsy<sup>2,3</sup> เนื่องจากแพทย์มักไม่นึกถึงเพราะผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้อง จึงไม่ได้ตรวจ serum amylase หรือ lipase ภาวะ painless AP พบได้ใน setting post-operative, ICU และผู้ป่วย organophosphate poisoning<sup>2,4</sup> clues ที่ควรนึกถึง AP ใน setting เหล่านี้คือ shock, fluid loss หรือผู้ป่วยที่แย่งลงโดยหาสาเหตุไม่ได้

2. *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และ organ dysfunction* ได้แก่ ไข้, ความดันเลือดต่ำ, ชีพจรเต้นเร็ว, หายใจเร็ว, ไตวาย, adult respiratory distress syndrome (ARDS)
3. *Cutaneous signs* ได้แก่ ecchymosis ที่ periumbilical area (Cullen's sign) หรือที่สีข้าง (Grey-Turner's sign) พบได้เพียง 3% ของ AP แต่ถ้าพบมีโอกาสมิ necrotizing pancreatitis ~87% และอัตราการตายถึง 37%<sup>5</sup>

**การวินิจฉัย**

**Serum amylase และ lipase**

จาก critical analysis เกี่ยวกับการใช้ serum amylase และ lipase<sup>6,7</sup> สรุปว่า

1. Serum lipase มีความไวและความจำเพาะดีกว่า serum amylase โดย serum amylase (x 1 ULN) มี sensitivity 83%, specificity 88% ในการวินิจฉัย AP เทียบกับ serum lipase (x 1 ULN) 94% และ 96% ตามลำดับ<sup>6</sup>
2. Serum amylase 3 x ULN มี sensitivity 60%, specificity 75-100% ในการวินิจฉัย AP ซึ่งพอกับ serum lipase 2 x ULN<sup>7</sup>
3. การตรวจทั้ง serum amylase และ lipase ไม่ช่วยให้วินิจฉัย AP ได้ดีไปกว่าการตรวจ serum lipase ตัวเดียว<sup>7</sup>

ภาวะที่อาจทำให้ AP มี serum amylase ไม่สูงได้แก่ ผู้ป่วยมา present ซ้ำหลังจากมีอาการ (เช่น > 3 วัน), hypertriglyceridemic pancreatitis (serum amylase ปกติได้ถึง ~50% ของผู้ป่วย<sup>8</sup>) และภาวะ alcoholic pancreatitis<sup>9</sup> ในภาวะเหล่านี้ถ้าทำได้น่าจะตรวจ serum lipase มากกว่า

**Urine amylase**

ไม่มีการศึกษาความแม่นยำในการใช้วินิจฉัย AP มากนัก แต่ arbitrary cut-off ที่มีการเสนอไว้คือ > 2,000 IU/ml

**Plain abdominal X-ray**

อาจพบ localized segmental small bowel ileus (sentinel loop) หรือ dilatation of transverse colon ('colon cut-off sign') radiographic findings อื่นๆที่อาจพบได้ตามลำดับแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1: Radiographic findings ของ acute pancreatitis<sup>10</sup>**

Radiographic findings	Incidence (%)
Segmental small bowel ileus	41
Colonic dilatation	22
Obscure psoas margin	19
Increased epigastric soft tissue margin	19
Increased gastrocolic separation	15
Gastric greater curvature distortion	14
Duodenal ileus	11
Pleural effusion	4
Pancreatic calcifications	3
One or more of the above signs	79

### Computerized tomography

มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยในรายที่อาการไม่ชัดเจนหรือแยกไม่ได้จากภาวะฉุกเฉินในช่องท้องอื่นๆ แต่ CT ก็พบว่าปกติได้ใน ~10% ของ AP<sup>11</sup> ข้อดีของ CT คือช่วยบอกความรุนแรงของ AP ได้โดยเฉพาะการดู peripancreatic inflammation และ pancreatic necrosis<sup>12</sup>

### การวินิจฉัย Acute gallstone pancreatitis

มีความสำคัญว่าต้องพยายามแยกให้ได้ว่า AP มีเหตุจาก gallstone หรือไม่ เนื่องจากถ้าเป็น severe gallstone pancreatitis อาจมีบทบาทของการทำ urgent ERCP ภายใน 72 ชั่วโมง จาก meta-analysis<sup>13</sup> พบว่า parameter ที่มีความแม่นยำที่สุดคือ serum ALT  $\geq 3$  เท่าของ ULN ซึ่งมี PPV 95% แต่มี sensitivity เพียง 48% ดังนั้นถ้าพบแปลว่าน่าจะใช้ แต่ถ้าไม่พบก็ยังไม่ ruled out ส่วนการทำ ultrasonography เพื่อดู gallstone นั้นมีความไว 70-80% ในช่วง acute phase เนื่องจากการบดบัง US จาก ileus ดังนั้นควรใช้ทั้ง serum ALT ร่วมกับ US แรกรับ (และอาจต้อง US ซ้ำอีกครั้งก่อนกลับบ้านด้วย)

### การประเมินความรุนแรงของ Acute Pancreatitis

ประมาณ 80% ของผู้ป่วย AP จะมีการดำเนินโรคที่ไม่รุนแรง (mild AP) ต้องการเพียงการรักษา ประคับประคองตามอาการ มักจะดีขึ้นใน 5-7 วัน และมีอัตราการตายต่ำมาก (0-1%) แต่ 20% ของผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคที่รุนแรง (severe AP) เกิด multiple organ failure, shock, pancreatic necrosis (necrotizing pancreatitis), infected pancreatic necrosis และมีอัตราการตายสูงถึง 10-20% จึงมีความจำเป็นต้อง identify ผู้ป่วยกลุ่มนี้ตั้งแต่ระยะแรกๆ เพื่อดูแลอย่างใกล้ชิด, รับไว้ใน ICU, ทำ CT scan เพื่อดูว่ามี pancreatic necrosis หรือไม่เพื่อพิจารณาให้ antibiotic prophylaxis ถ้ามี pancreatic necrosis และในรายของ severe gallstone pancreatitis อาจจำเป็นต้องทำ ERCP  $\pm$  sphincterotomy เพื่อเอานิ่วที่อาจอุดตันอยู่ออก

วิธีการประเมินความรุนแรงของ AP ได้แก่<sup>1,14</sup>

1. Clinical assessment ได้แก่ อาการของ organ failure และ SIRS
  2. BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$
  3. Chest X-ray พบ left/bilateral pleural effusion
  4. Multiple prognostic scoring system ได้แก่ Ranson score  $\geq 3$  และ modified Glasgow score  $\geq 3$  (ตารางที่ 2) หรือ APACHE II score  $\geq 8$
  5. C-reactive protein  $\geq 150 \text{ mg/dL}$
  6. Contrast-enhanced CT scan (CECT) ได้แก่ Balthazar CT Severity Index (CTSI)  $\geq 4$  (ตารางที่ 3)
- Meta-analysis แสดงประสิทธิภาพของ severity assessmentวิธีต่างๆเปรียบเทียบกันแสดงตารางที่ 4

## Acute Pancreatitis

**ตารางที่ 2: Ranson Score สำหรับ acute alcoholic pancreatitis<sup>15</sup>, acute biliary pancreatitis<sup>16</sup> และ modified Glasgow Score<sup>17</sup>**

<b>Ranson Score</b>	
<b>For Alcoholic Pancreatitis</b>  At admission Age > 55 years WC > 16,000 /mm <sup>3</sup> Blood glucose > 200 mg/dL LDH > 350 IU/L AST > 120 IU/L (> 250 S.F. units)	<b>For Biliary Pancreatitis</b>  At admission Age > 70 years WC > 18,000 /mm <sup>3</sup> Blood glucose > 220 mg/dL LDH > 400 IU/L AST > 210 IU/L (> 440 S.F. units)
<i>During 48 hours</i>	
Fall in hematocrit > 10% Serum calcium < 8 mg/dL Increase in BUN > 5 mg/dL Base deficit > 4 mmol/L Fluid sequestration > 4 L Arterial PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	Fall in hematocrit > 10% Serum calcium < 8 mg/dL Increase in BUN > 5 mg/dL Base deficit > 2 mmol/L Fluid sequestration > 6 L
<b>Modified Glasgow Score</b>	
During 48 hours WBC > 15,000/L PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg Glucose > 180 mg/dL Serum BUN > 45 mg/dL Serum calcium < 8 mg/dL Serum albumin < 3.2 g/dL LDH > 600 IU/L	

**ตารางที่ 3: Balthazar CT Severity Index (CTSI)<sup>18</sup>**

Staging	Score
<b>Extent of involvement</b>	
A: Normal pancreas	0
B: Focal or diffuse enlargement of pancreas, including contour irregularities, non-homogeneous attenuation of the gland, dilatation of PD, foci of small fluid collections within the gland	1
C: Same as B plus involvement of peripancreatic fat (stranding)	2

## Acute Pancreatitis

D: Same as B and C plus single, ill-defined fluid collection	3
E: Same as B and C plus $\geq 2$ ill-defined fluid collections and/or intra- or peripancreatic gas	4
<b>Necrosis (%)</b>	
0%	0
< 33%	2
33% - < 50%	4
$\geq 50\%$	6
<b>Total</b>	<b>10</b>

### ตารางที่ 4: Meta-analysis of Clinical Assessment and Multiple Prognostic Score<sup>19, 20</sup>

System	No. of patients	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
<b>At Admission</b>					
Clinical	1451	39	93	66	82
APACHE II		65	76	43	89
<b>48 hr</b>					
Clinical	651	68	97	89	90
APACHE II		76	84	54	93
Ranson	1307	75	77	49	91
Glasgow	2122	69	84	57	90
CRP	584	80	76	67	86

ข้อสรุปของการใช้ severity assessment วิธีต่างๆจาก Santorini Consensus 1999<sup>14</sup> สรุปว่าการ assess ภายใน 24 ชม. แรก APACHE II Score ดีที่สุด และดีเท่ากับวิธีอื่นๆที่ 48 ชม. ส่วนที่ 48 ชม. นั้น clinical assessment (โดยแพทย์ผู้ชำนาญ), Ranson score, Modified Glasgow score, APACHE II และ CRP มีความแม่นยำใกล้เคียงกันทั้งหมด

ส่วน CECT นั้น guideline ส่วนใหญ่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่ประเมินว่าเป็น severe AP โดย parameter ช้างต้นเสียก่อน<sup>21, 22</sup> เพราะโอกาสที่จะพบ pancreatic necrosis จะสูงขึ้น แต่ก็มี authority บางท่านที่แนะนำว่าน่าจะ CT ในผู้ป่วย AP ทุกราย<sup>23</sup> เพราะว่าการใช้ clinical assessment, scoring systems ต่างๆแม้จะ correlate กับ severe outcome และการเกิด organ dysfunction แต่ก็ทำนายการมี pancreatic necrosis ได้ไม่ดีนัก

การรักษา

Supportive and Symptomatic Treatment

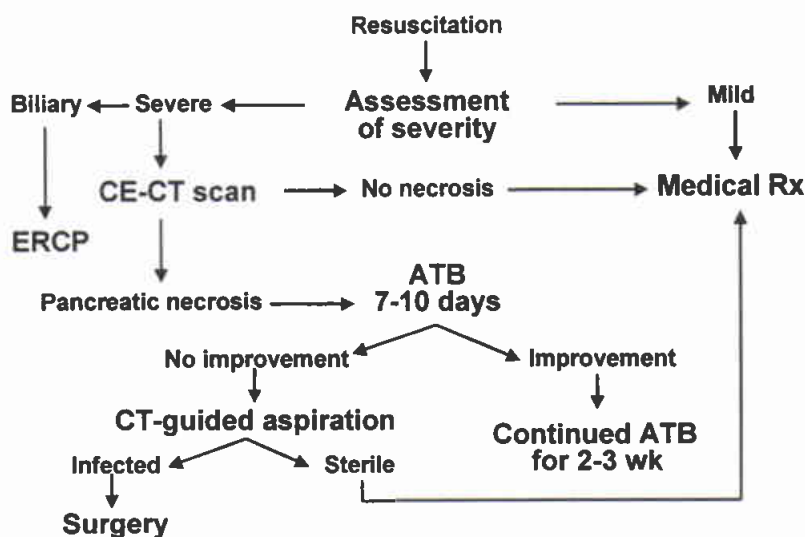
Mild acute pancreatitis

1. การให้ยาแก้ปวด ได้แก่ meperidine หรือ morphine
2. การให้สารน้ำและหรือ colloid
3. งดน้ำและอาหารหรือใส่ nasogastric tube เฉพาะในรายที่มีท้องอืดมากๆ

Severe acute pancreatitis

1. Enteral หรือ parenteral nutrition
  2. Urgent ERCP ภายใน 72 ชม. ในราย severe gallstone pancreatitis
  3. CECT scan เพื่อประเมินว่ามี pancreatic necrosis หรือไม่
  4. พิจารณาให้ antibiotic prophylaxis ในรายที่มี pancreatic necrosis
  5. พิจารณาทำ fine needle aspiration (FNA) บริเวณ pancreatic necrosis เพื่อประเมินว่าเป็น sterile หรือ infected pancreatic necrosis ถ้าอาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงหลังจาก conservative treatment  $\pm$  antibiotic prophylaxis
  6. Surgical debridement ในรายที่เป็น infected pancreatic necrosis
- สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย AP ได้ตั้งแผนภูมิที่ 1 <sup>21, 22, 24, 25</sup>

Management of AP



แผนภูมิที่ 1: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย acute pancreatitis

**Nutritional Management**

ในผู้ป่วย mild AP มักมีอาการดีขึ้นและเริ่มรับประทานอาหารได้เร็ว การให้ enteral หรือ parenteral feeding จึงมักไม่จำเป็น แต่ใน severe AP ปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลสนับสนุนมากขึ้นเรื่อยๆว่า enteral feeding โดย nasojejunal feeding นั้นมีความปลอดภัย ไม่ทำให้ผู้ป่วยแยลง ลดค่าใช้จ่ายลงได้อย่างมาก และอาจลด septic complications และ inflammatory mediators ต่างๆโดยการ maintain gut barrier และเป็นกาป้องกัน bacterial translocation จากลำไส้ได้เมื่อเทียบกับการให้ parenteral nutrition แม้ว่าจะยังไม่มีความแตกต่างกันในแง่ mortality rate ก็ตาม<sup>26-28</sup>

**Antiprotease and Antisecretory Drugs**

**Gabexate mesilate**

จาก meta-analysis<sup>29</sup> สนับสนุนว่า antiprotease gabexate ช่วยลด complication rate ของ severe AP ได้ (OR 0.7, 95%CI 0.56-0.88, NNT = 26) แต่เนื่องจาก benefit ในการลด complication rate ไม่มากนัก (NNT = 26) และไม่ช่วยลด mortality แต่อย่างใด จึงไม่แนะนำให้ใช้

**Somatostatin และ Octreotide**

จาก meta-analysis<sup>29</sup> พบว่า somatostatin และ octreotide ช่วยลด mortality ของ severe AP ได้ (OR 0.39, 95%CI 0.18-0.86, NNT = 14) แต่กลับไม่ลด complication rate ใดๆของ AP ซึ่งเหตุผลยังไม่ทราบชัดเจน ประกอบกับ multicenter RCT ล่าสุดในผู้ป่วย 302 รายก็ไม่พบ benefit ของ octreotide ใดๆ<sup>30</sup> ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ somatostatin หรือ octreotide ใน severe AP

**Antibiotic prophylaxis in pancreatic necrosis**

ผู้ป่วย Severe AP ที่มี pancreatic necrosis mortality จะสูงขึ้นอย่างมาก (~30%) ถ้าเกิด infected pancreatic necrosis เทียบกับ sterile necrosis (~10%) ดังนั้นจึงเกิด strategy การให้ antibiotic prophylaxis โดยใช้ broad-spectrum antibiotics ที่มีฤทธิ์ต่อ gut flora เพื่อหวังลดการเกิด infected pancreatic necrosis การศึกษาของ antibiotic prophylaxis แสดงในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5: RCTs of antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis**

Author	Year	Antibiotics	Dose	No. of patient	Mortality	Pancreatic infection
Systemic antibiotics vs Placebo						
Pederzoli <sup>31</sup>	1993	Imipenem	500 mg IV q 8 hr	41	7%	12%*
		None		33	12%	30%
Sainio <sup>32</sup>	1995	Cefuroxime	1.5 g IV q 8 hr	30	3%*	30%
		None		30	23%	40%



### Acute Pancreatitis

Delcenserie <sup>33</sup>	1996	Ceftazidime +	2 g IV q 8 hr	11	9%	0
		Amikacin +	7.5 mg/kg IV q 12 hr			
		Metronidazole	500 mg IV q 8 hr			
		None		12	25%	58%
Schwarz <sup>34</sup>	1997	Ofloxacin +	200 mg IV q 12 hr	13	0	62%
		Metronidazole	500 mg IV q 12 hr			
		None		13	15%	54%
Nordback <sup>35</sup>	2001	Early Imipenem	1 g IV q 8 hr	25	8%	8%* (Surg)
		Late Imipenem	1 g IV q 8 hr	33	15%	36% (Surg)
Isenmann <sup>36</sup>	2002	Ciprofloxacin +	400 mg IV q 12 hr	53	4%	13%
		Metronidazole	500 mg IV q 12 hr			
		None		53	8%	10%
Spicak <sup>37</sup>	2003	Prophylactic	500 mg IV q 8 hr x	20	20%	25% (Infect
		meropenam	10 days			rate)
		Treated	500 mg IV q 8 hr	21	24%	33% (infect
		meropenam				rate)
Selective intestinal decontamination of the gut vs Placebo						
Luiten <sup>38</sup>	1995	Norfloxacin	50 mg PO x 4	50	22%*	18%*
		Colistin	200 mg PO x 4			
		Amphotericin	500 mg PO x 4			
		Cefotaxime	500 mg IV q 8 hr			
		None		52	35%	38%
Comparison between antibiotics						
Bassi <sup>39</sup>	1998	Imipenem	500 mg IV q 8 hr	30	10%	10%*
		Pefloxacin	400 mg IV q 12 hr	30	24%	34%
Manes <sup>40</sup>	2003	Meropenem	500 mg IV q 8 hr	88	14%	11%
		Imipenem	500 mg IV q 6 hr	88	11%	14%

\* Statistical significant difference from control groups

ผลจากการศึกษาข้างต้นทั้งหมด ร่วมกับ 3 meta-analyses<sup>41-43</sup> สรุปว่า antibiotics ช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วย necrotizing pancreatitis ได้ (OR 0.32, 95%CI 0.12-0.81) และลด pancreatic sepsis (OR 0.51, 95%CI 0.26-0.98)<sup>43</sup> ดังนั้น current recommendation guidelines ในขณะนี้ส่วนใหญ่แนะนำให้ให้ systemic antibiotics เช่น imipenem, meropenem, quinolones + metronidazole เป็นเวลาอย่างน้อย 2

สัปดาห์ในผู้ป่วย necrotizing pancreatitis<sup>22, 24, 25</sup> ส่วนในสถานที่ที่ไม่มี CT scan ที่จะช่วยยืนยันการมี pancreatic necrosis อาจอนุโลมให้เลือกให้ในรายที่มี severe AP ตาม Atlanta Criteria ได้<sup>43</sup>

#### Fine needle aspiration (FNA) of pancreatic necrosis

Indications ของการทำ FNA เพื่อแยกระหว่าง sterile และ infected pancreatic necrosis ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis และมีลักษณะของ sepsis syndrome (Recommendation grade B)
2. ผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis ที่ได้รับ antibiotic prophylaxis แล้วอาการแย่ลง หรืออาการไม่ดีขึ้นหลังจากได้ยาแล้ว 7-10 วัน

โดย FNA สามารถทำได้โดยทั้ง CT-guided<sup>44</sup> หรือ US-guided<sup>45</sup> ก็ได้ ซึ่งการย้อมกรัม และเพาะเชื้อ มี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัย infected pancreatic necrosis ~90%

#### บทบาทของ ERCP ใน Acute Gallstone Pancreatitis

จนถึงขณะนี้ มี 4 RCTs (3 full papers<sup>46-48</sup> และ 1 abstract<sup>49</sup>) ที่ศึกษาบทบาทของ ERCP ใน acute gallstone pancreatitis ข้อสรุปในขณะนี้คือ ควรทำ ERCP ในกรณี

1. Acute gallstone pancreatitis ที่มี ascending cholangitis ร่วมด้วย เนื่องจากจะช่วยลด local, systemic complications และอัตราการตายลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 6)<sup>46, 47</sup>
2. Acute severe gallstone pancreatitis (โดยไม่มี cholangitis) กรณีนี้ยังเป็น controversial issue เนื่องจากจาก UK study ชำงตัน<sup>46</sup> พบว่า แม้จะ subgroup เฉพาะกลุ่ม severe pancreatitis ที่ไม่มี cholangitis ก็ยังพบว่าสามารถลด complication rate ได้เมื่อเทียบกับ placebo (15% vs 60%)<sup>50</sup> แต่จาก German study<sup>48</sup> ซึ่ง exclude ผู้ป่วยที่มี cholangitis พบว่า ERCP ไม่ได้ประโยชน์ และอาจมีโทษมากกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษาอันหลังนี้มีข้อถูก criticized ว่าเนื่องจากเป็น multicenter study มีหลาย center ที่ include ผู้ป่วยเพียง 1-2 รายต่อปีดังนั้นอาจเกี่ยวข้องกับ competency ของ endoscopists ทำให้ complication จาก ERCP สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ<sup>50</sup>

ตารางที่ 6: Results of 4 RCTs of the role of ERCP in acute gallstone-pancreatitis

Authors	Timing of ERCP	N	Severity	Complications (%)		Mortality (%)	
				Control	ERCP	Control	ERCP
Neoptolemos 1988 <sup>46</sup>	< 72 hr	121	Mild	14	14	0	0
			Severe	54	18	13	0
Fan 1993 <sup>47</sup>	< 24 hr	127	Mild	17	18	0	0
			Severe	54	13	18	3
Combined 2 Studies <sup>50</sup>		248	Mild	16	16	0	0
			Severe	54	15	15	2
Nowak 1995 <sup>49</sup>	< 24 hr	250	ND	34	13	11	1
Folsch 1997 <sup>48</sup>	< 72 hr	238	ND	51	46	6	11

Recommendation ของ Japanese Society of Emergency Abdominal Medicine 2002 แนะนำให้ทำ ERCP ทั้งในกรณีมี cholangitis และ severe gallstone pancreatitis (recommendation grade B)<sup>24</sup> เช่นเดียวกับ UK guidelines 1998 (recommendation grade A)<sup>21</sup> ในขณะที่ของ International Association of Pancreatology 2002 แนะนำเฉพาะกรณีที่มี cholangitis ส่วน severe gallstone pancreatitis ที่ไม่มี cholangitis นั้นสรุปว่าข้อมูลยังไม่เพียงพอ<sup>25</sup>

### Surgery

Indications of surgery in patients with severe acute pancreatitis<sup>25</sup>

- ผู้ป่วย infected pancreatic necrosis ที่ได้รับการยืนยันโดย gram stain หรือ culture จาก FNA หรือ พบ gas ในบริเวณ pancreatic necrosis จาก CT (Recommendation grade B)
- ผู้ป่วย sterile pancreatic necrosis ที่ organ failure ไม่ดีขึ้นทั้งที่ได้ conservative treatment เต็มที่ (Recommendation grade B)  
โดยแนะนำให้หลีกเลี่ยงการผ่าตัดใน 14 วันแรก และพยายามผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 3 และ 4 เป็นต้นไป (Recommendation grade B)

*Surgery for the prevention of recurrent gallstone pancreatitis*<sup>25</sup>

1. ใน mild gallstone pancreatitis ควรทำ cholecystectomy เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และควรทำใน admission เดียวกัน (*Recommendation grade B*)
  2. ใน severe gallstone pancreatitis ควรเลื่อน cholecystectomy ไปจนกว่าผู้ป่วยจะอาการดีขึ้น และการอักเสบในช่องท้องดีขึ้นแล้ว (*Recommendation grade B*)
- 

**เอกสารอ้างอิง**

1. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586-90.
2. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis: why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol* 1988; 3:273-81.
3. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86:322-6.
4. Lankisch PG, Muller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:872-5.
5. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:343-7.
6. Dominguez-Munoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase? In: Buchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, eds. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, 1999:171-179.
7. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med* 1999; 17:1027-37.
8. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:472-475.
9. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1309-1318.
10. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:136-42.
11. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:19-37.

12. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223:603-613.
13. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta- analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863-6.
14. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195-210.
15. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69-81.
16. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189:654-63.
17. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2:403-7.
18. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-6.
19. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:122-30.
20. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: Beger H, Warshaw AL, Buchler MW, et al., eds. *The Pancreas*. Vol. 1. Malden: Blackwell Science, 1998:489-502.
21. Glazer G, Mann DV. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42:S1-S13.
22. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guideline for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Supl.):S15-S39.
23. Lankisch PG, Struckmann K, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:432-6.
24. Mayumi T, Ura H, Arata S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:413-422.
25. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2:565-73.

26. Lobo DN, Memon MA, Allison SP, Rowlands BJ. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87:695-707.
27. Abou-Assi S, O'Keefe SJ. Nutrition in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:203-9.
28. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2255-2262.
29. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237-45.
30. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:97-104.
31. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:480-3.
32. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663-7.
33. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:198-201.
34. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122:356-61.
35. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis--a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:113-8; discussion 118-20.
36. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Sander S, Goebell H, Beger HG. Ciprofloxacin/Metronidazole in patients with severe acute pancreatitis: results of a double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Pancreas* 2002; 25:433.
37. Spicak J, Hejtmankova S, Cech P, et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: randomized multicenter prospective trial with meropenem (Abstract). *Pancreatology* 2003; 3:209-269.
38. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222:57-65.

39. Bassi C, Falconi M, Talamini G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115:1513-7.
40. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27:e79-e83.
41. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2:496-503.
42. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22:28-31.
43. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2003.
44. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987; 93:1315-20.
45. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85:179-84.
46. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2:979-83.
47. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328:228-32.
48. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336:237-42.
49. Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek TA, Rybicka J. Final results of the prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis (abstract). *Gastroenterology* 1995; 108:A380.
50. Steinberg WM, Neoptolemos JP, Fosch UR, Layer P. Controversies in clinical pancreatology. The management of severe gallstone pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22:221-9.

## Paracetamol Poisoning

นพ.สัมพันธ์ โฉมฉาย

นับตั้งแต่มีการค้นพบวิธีรักษาภาวะพิษจากพาราเซตามอลด้วย N-acetylcysteine ในปลายทศวรรษที่ 1970 วงการพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิกได้มีความพยายามอย่างต่อเนื่อง ที่จะจัดทำหลักการดูแลรักษาผู้ป่วยจากภาวะพาราเซตามอลเกินขนาดที่มีความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย และลดความสิ้นเปลืองที่อาจเกิดจากการรักษาผู้ป่วยโดยไม่จำเป็น ในปัจจุบันกลุ่มที่สามารถจัดทำแนวทางรักษาได้สมบูรณ์และครอบคลุมแง่มุมต่างๆ ของการเกิดภาวะพิษจากพาราเซตามอล ได้แก่ กลุ่มของ Bizovi และ Smilkstein ซึ่งแนวทางดังกล่าวน่าจะมี ความเหมาะสมในการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติในประเทศไทย ทั้งนี้เพราะจากสถิติการเกิดภาวะพิษในคนที่ ครอบถ้วนและทันสมัยที่สุดในประเทศไทยปัจจุบันยาพาราเซตามอลเป็นยาที่มีรายงานการเกิดภาวะพิษมาก ที่สุด ในแนวทางการรักษาดังกล่าวมีการแบ่งการดูแลผู้ป่วยเป็นสองกรณี ดังนี้

**กรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอลเฉียบพลัน** หมายถึง กรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอลจำนวน 7.5 กรัมหรือมากกว่าภายในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง ในกรณีนี้ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาเพื่อลดการดูดซึมยาพาราเซตามอล และการประเมินความเสี่ยงแบบภาวะพิษเฉียบพลันเพื่อพิจารณาความจำเป็นในการให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine

การลดการดูดซึมยาพาราเซตามอล

- ควรทำ gastric lavage หากสามารถทำได้ภายใน 1 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยรับประทานยา
- หากเวลาผ่านไปมากกว่า 1 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 4 ชั่วโมงหลังการรับประทานพาราเซตามอล ผู้ป่วยควรได้รับ activated charcoal 50 กรัมหนึ่งครั้ง ปัจจุบันมีการทำวิจัยพบว่าการให้ activated charcoal ไม่ลดการดูดซึม N-acetylcysteine อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อให้ activated charcoal และ N-acetylcysteine ในช่วงเวลาเดียวกัน

**หลักการประเมินความเสี่ยงแบบภาวะพิษเฉียบพลัน**

- หากผู้ป่วยรับประทานหรือต้องสงสัยว่ารับประทานยาพาราเซตามอลมากกว่า 7.5 กรัม ควรมีการประเมินความเสี่ยงโดยการเจาะเลือดตรวจวัดระดับพาราเซตามอลในซีรัม โดยมีการประมาณเวลาที่รับประทานยาจากการถามประวัติ การแปลผลระดับพาราเซตามอลในซีรัมทำได้โดยใช้ Rumack-Matthew Nomogram โดยใช้เส้น "Treatment Line" ซึ่งได้แก่ เส้นที่มีระดับเท่ากับ 150



microgram/mL ที่เวลา 4 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา โดยผู้ที่มีระดับยาเท่ากับหรือเหนือกว่าเส้นนี้ ควรได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine และประเมินระดับเอนไซม์ตับ AST

- Rumack-Matthew Nomogram เป็นเส้นกราฟระหว่างระดับพาราเซตามอลในซีรัมกับเวลาหลังการรับประทานยา เส้นกราฟที่มีระดับเท่ากับ 200 microgram/mL เป็นเส้นที่พบว่าช่วยแยกผู้ป่วยที่มีระดับอีกเสบรุนแรงจากกลุ่มที่ไม่มีระดับอีกเสบรุนแรง จากการศึกษาในประชากรที่รับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด
- ส่วนเส้น Treatment Line เป็นการสร้างเส้นขนานจากเส้นกราฟที่มีระดับเท่ากับ 200 microgram/mL โดยลดระดับยาลง 25% เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยและตัดสินใจให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine โดยเส้น Treatment Line นี้ ถือว่าเป็นการแปลผลที่ให้ความไวสูงมาก และใช้ได้กับทั้งประชากรปกติ และผู้ที่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษจากพาราเซตามอลสูงขึ้น เช่น ผู้ที่เข้ายาที่เป็น cytochrome inducers เป็นต้น
- หากการประเมินเวลาที่รับประทานยาเพื่อใช้ประกอบการแปลผลกับ Nomogram ทำได้ไม่แน่นอน ควรใช้เวลาที่คิดว่าน่าจะรับประทานยาที่เกิดขึ้นเร็วที่สุด ทั้งนี้เพื่อให้การแปลผลจาก Nomogram ไวที่สุด และป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการแปลผลผิดพลาด
- หากการประเมินเวลาที่รับประทานยาเพื่อใช้ประกอบการแปลผลกับ Nomogram ทำไม่ได้หรือมีความกำกวมมาก (เช่น ได้เป็นช่วงเวลาที่อาจผิดพลาดได้มากกว่า 24 ชั่วโมง) ควรประเมินผู้ป่วยโดยใช้การเจาะเลือดตรวจวัดระดับพาราเซตามอลในซีรัม และระดับเอนไซม์ตับ AST หากมีการตรวจพบระดับพาราเซตามอล >10 microgram/mL หรือระดับ AST สูงกว่าค่าปกติ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine หากตรวจไม่พบระดับพาราเซตามอล (<10 microgram/mL) หรือระดับ AST อยู่ในเกณฑ์ปกติผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine
- หากผู้ป่วยมีประวัติการรับประทานยาพาราเซตามอลมากกว่า 7.5 กรัม อย่างเฉียบพลันและเวลาผ่านไปนานแล้ว (เช่น มากกว่า 24 ชั่วโมง) จนอาจตรวจไม่พบระดับพาราเซตามอลในซีรัม ควรตรวจระดับเอนไซม์ตับ AST ถ้าระดับ AST สูงกว่าค่าปกติผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine

กรณี que ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอลแบบค่อยเป็นค่อยไป หมายถึง การที่ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอลมากกว่า 7.5 กรัมต่อวันในบุคคลที่มีสุขภาพปกติ หรือมากกว่า 4 กรัมต่อวันในผู้ที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากพาราเซตามอลมากกว่าคนปกติ ได้แก่ ผู้ที่เสพแอลกอฮอล์เรื้อรัง ผู้ที่เข้ายาที่เป็น cytochrome inducers เช่น ยาต้านชัก และ isoniazid เป็นประจำ ผู้ที่มีภาวะขาดอาหาร ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการประเมินโดยมีหลักการพิจารณา ดังนี้

- ปัจจัยในการพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดพิษจากพาราเซตามอล จากการรับประทานยาพาราเซตามอลแบบค่อยเป็นค่อยไป มี 2 ประการ ได้แก่

1. ยาพาราเซตามอลในเลือดสูงพอที่จะมีการสร้าง metabolite ที่เป็นพิษได้หรือไม่? ซึ่งระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมที่แสดงถึงการสามารถจะมีการสร้าง metabolite ที่เป็นพิษได้อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับ 10 microgram/mL ขึ้นไป และ
2. ในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ระดับ AST ผิดปกติหรือไม่?

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่ควรทราบ ดังนี้

1. หลังจากการรับประทานยาพาราเซตามอลในขนาดที่ใช้ในการบำบัดรักษาตามปกติ 1-2 ชั่วโมง ระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมสูงไม่เกิน 30 microgram/mL
  2. หลังจากการรับประทานยาพาราเซตามอลในขนาดที่ใช้ในการบำบัดรักษาตามปกติ 4-6 ชั่วโมง ระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมสูงไม่เกิน 10 microgram/mL
- ผู้ป่วยที่มีระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมมากกว่า 10 microgram/mL หรือมีระดับเอนไซม์ระดับ AST ผิดปกติ หรือมีอาการ/อาการแสดงของภาวะตับอักเสบ ควรได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine
  - ผู้ป่วยที่มีระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมน้อยกว่า 10 microgram/mL หรือมีระดับเอนไซม์ระดับ AST ปกติ ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine

การให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine การให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine ควรมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับกรณีของผู้ป่วยแต่ละราย โดยเชื่อว่า N-acetylcysteine มีประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษพาราเซตามอล มี 2 ประการ ได้แก่

1. N-acetylcysteine ช่วยเสริม glutathione ที่ใช้ในการกำจัด N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งเป็น metabolite ที่เป็นพิษต่อร่างกายในขณะที่ยังมีการเปลี่ยนแปลงพาราเซตามอลเป็น NAPQI อยู่
2. N-acetylcysteine อาจมีประโยชน์ในการลดการเสียชีวิตจาก multiorgan failure จาก paracetamol-induced fulminant hepatic failure แม้จะเริ่มการรักษาด้วย N-acetylcysteine หลังจากเริ่มเกิด fulminant hepatic failure แล้ว

การรักษาภาวะพิษพาราเซตามอลเฉียบพลันด้วย N-acetylcysteine ควรเริ่มภายใน 8 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา เพราะจากการคำนวณร่างกายมี glutathione ที่ใช้ในการกำจัด NAPQI และป้องกันการเกิดพิษได้ไม่เกิน 8 ชั่วโมง การเริ่มการรักษาด้วย N-acetylcysteine ก่อนเวลา 8 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด ไม่มีผลการรักษาที่แตกต่างจากการรักษาที่เริ่มที่เวลา 8 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญ การบริหาร N-acetylcysteine สามารถทำได้โดยการรับประทานหรือการให้ทางหลอดเลือดดำ โดยการเลือกวิธีที่ใช้ N-

acetylcysteine ขึ้นกับกรณีของผู้ป่วยแต่ละรายและความเหมาะสมเพราะแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อด้อยของตน แต่ประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน

การบริหาร N-acetylcysteine ทำโดยการให้ N-acetylcysteine ครั้งแรก 150mg/kg ตามด้วยครั้งต่อไปครั้งละ 70/kg ทุก 4 ชั่วโมง รวมอีก 17 ครั้ง วิธีบริหารยาวิธีนี้มีข้อเสีย ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก และอาจได้ยาลำช้าหรือไม่ครบจำนวน ดังนั้น หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากอาจพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 150mg/kg ภายใน 45 นาที -1 ชั่วโมง ตามด้วย 50mg/kg ใน 4 ชั่วโมง และ 100mg/kg ใน 16 ชั่วโมง การรักษาด้วยวิธีนี้มีข้อเสียได้แก่ การเกิด anaphylactoid reaction ในผู้ป่วยบางราย

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามตรวจระดับเอนไซม์ตับ AST และ prothrombin time และ INR ทุก 24 ชั่วโมง หากว่าผู้ป่วยมีค่าเหล่านี้ทั้งหมดอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือกลับสู่ค่าปกติ และตรวจระดับพาราเซตามอลในซีรัมได้น้อยกว่า 10 microgram/mL ที่เวลา 36 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาพาราเซตามอลหรือหลังจากนั้นสามารถหยุดการรักษาด้วย N-acetylcysteine ได้

หากการรักษาด้วยวิธีรับประทานหรือการให้ยาทางหลอดเลือดดำจบลงแล้ว แต่ผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบรุนแรง ได้แก่ ระดับเอนไซม์ตับ AST มากกว่า 1,000 unit/L หรือ INR >2 หรือมี encephalopathy ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำจนภาวะเหล่านี้หายไป

## สรุป

จากแนวทางการรักษาดังกล่าว จะเห็นได้ว่าแนวโน้มของแนวทางการรักษาในปัจจุบัน เป็นไปในแนวทางที่มีการปรับเปลี่ยนการรักษาให้เหมาะสมกับสภาวะการณของผู้ป่วยแต่ละราย โดยเน้นความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ในขณะที่เดียวกันก็คำนึงถึงความประหยัดด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 480-501.
2. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977;2(8035):432-4.
3. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: still the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1980;280(6206):46-7.

4. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981;141(3 Spec No):380-5.
5. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20(10):1058-63.
6. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319(24):1557-62.
7. Woo OF, Mueller PD, Olson KR, Anderson IB, Kim SY. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 2000;35(4):363-8.
8. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, Safir EF, Diamond JJ. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994;23(3):519-23.

## Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs กับทางเดินอาหาร

พญ.โจมศรี โฆษิตชัยวัฒน์

ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) จัดเป็นยากลุ่มที่มีการใช้กันมากที่สุด กลุ่มหนึ่งในเวชปฏิบัติทั่วไป ดังนั้นจึงพบอาการอันไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะอาการที่เกิดกับทางเดินอาหารได้บ่อย อาการอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้สามารถเกิดได้ตลอดทางเดินอาหารตั้งแต่ปากจนถึงลำไส้ใหญ่ ที่พบบ่อยที่สุดคือที่เกิดกับกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (gastroduodenal events)

### NSAID-related Gastroduodenal Events

#### ระบาดวิทยา

อาการอันไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ที่มีต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น พบได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรงคือ มีเพียงอาการ dyspepsia จนถึงขั้นรุนแรงมากคือ มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากแผลเป็บติก ได้แก่ แผลเลือดออก และแผลทะลุ ผู้ป่วยบางรายอาจเสียชีวิต การศึกษาโดย meta-analysis พบว่าผู้ที่กิน NSAIDs มีโอกาสเกิดอาการ dyspepsia มากกว่าคนทั่วไปประมาณร้อยละ 36(1) อาการอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ heart burn, bloating และ cramping อาการต่างๆ เหล่านี้พบว่าไม่สัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่เห็นจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD) เนื่องจากประมาณร้อยละ 50 ของผู้ที่มีอาการดังกล่าว ผลการตรวจ EGD จะปกติ(2) ซึ่งในกรณีนี้แม้ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดอาการ แต่พบว่าอาการปวดหรือไม่สบายท้องดังกล่าวสามารถทุเลาได้ด้วยการให้ยาลดการหลั่งกรด(3)

ความรุนแรงของพยาธิสภาพที่เกิดกับกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ขึ้นกับระยะเวลาที่กิน และชนิดของ NSAIDs การศึกษาในอาสาสมัครที่กิน aspirin นาน 2 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 80 มี superficial gastric mucosal damage ประมาณร้อยละ 6.7 เกิด gastric ulcer(4) แต่ในการศึกษาที่ให้ aspirin หรือ NSAIDs ชนิดอื่นๆ เป็นเวลานานๆ ประมาณร้อยละ 60-94 มี mucosal damage ประมาณร้อยละ 15-31 มี gastric ulcer ชัดเจน(5) ที่สำคัญคือผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีแผลกลับไม่มีอาการ dyspepsia นำมาก่อน แต่มาด้วยภาวะแทรกซ้อนของแผลได้แก่ อาการเลือดออกในทางเดินอาหารหรือแผลทะลุ(6) ทำให้ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลและบางรายอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ซึ่งจากการศึกษาในประเทศทางตะวันตกพบว่า อัตราการเข้าอยู่โรงพยาบาลจากอาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ประมาณ 1 ต่อประชากร 80-300 คนต่อปี(7)

### ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NSAID-induced Gastroduodenal Ulcers and Complications

รายงานการศึกษาแบบ systemic review พบว่าผู้ที่ได้รับ NSAIDs มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ที่จะเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) มากกว่าคนทั่วไปประมาณ 3.8 เท่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด UGIB ได้แก่ อายุ (อายุยิ่งมาก ความเสี่ยงยิ่งสูง) การมีประวัติแผลเป็บติคมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีประวัติว่ามีภาวะแทรกซ้อนของแผลมาก่อน จะมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่มีประวัติแผลแต่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน และเพศชายมีโอกาสเกิด UGIB มากกว่าเพศหญิง แต่ถ้าพิจารณาผลกระทบของ NSAIDs ต่อความแตกต่างทางเพศ พบว่าจะเห็นเด่นชัดในเพศหญิง กล่าวคือ ในเพศหญิง ผู้ที่ได้รับ NSAIDs จะมีโอกาสเกิด UGIB สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับประมาณ 5.5 เท่า ขณะที่ในเพศชาย ผู้ที่ได้รับ NSAIDs มีโอกาสเกิด UGIB มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ NSAIDs ประมาณ 3.5 เท่า(8)

ความเสี่ยงที่จะเกิด UGIB จะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากหยุดยา NSAIDs และจะลดลงมาที่ baseline เท่ากับผู้ที่ไม่ได้ NSAIDs หลังหยุดยาแล้วประมาณ 2 เดือน ผู้ที่ไม่เคยมีประวัติได้ยา NSAIDs มาก่อนเลย จะมีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ที่ได้รับยามาเป็นเวลานานๆ ยิ่งมีประวัติกินยานานมาก ความเสี่ยงจะยิ่งลดลง ดังนั้นในผู้ที่มีประวัติได้ยา NSAIDs มาก่อน การเกิด UGIB มักพบในช่วง 1 ปีแรกของการได้ยา ความเสี่ยงของการเกิด UGIB ยังขึ้นกับขนาดของ NSAIDs ในแต่ละวัน กล่าวคือ ขนาดยาที่สูง ความเสี่ยงยิ่งมาก และขึ้นกับชนิดของ NSAIDs โดยพบว่า ibuprofen มีความเสี่ยงต่ำสุด ตามด้วย diclofenac, sulindac, naproxen, indomethacin, ketoprofen, piroxicam และ apazone ที่มีความเสี่ยงสูงขึ้นตามลำดับ(8)

การศึกษานี้ยังพบอีกว่าผู้ที่ได้ corticosteroids(9) หรือได้ anticoagulants(10) ร่วมกับ NSAIDs จะมีโอกาสเกิดแผลเป็บติค และมี UGIB สูงกว่าผู้ที่ได้ NSAIDs อย่างเดียว

สำหรับ aspirin ความเสี่ยงของการเกิด UGIB พบได้แม้ในขนาดยาที่ต่ำ (75 มิลลิกรัมต่อวัน) ที่ใช้ในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน และความเสี่ยงจะสูงขึ้นแปรผันตามขนาดของยาที่ใช้(11) แม้จะใช้ aspirin ในรูป enteric-coated หรือ buffered aspirin ก็ไม่ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด UGIB (12)

ในด้านปฏิสัมพันธ์ที่มีกับการติดเชื้อ Helicobacter pylori (HP) พบว่าในผู้ที่มีการติดเชื้อ HP การใช้ NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดแผลเป็บติคมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ NSAIDs ประมาณ 3.55 เท่า และมีความเสี่ยงที่จะเกิดแผลเลือดออกมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ NSAIDs ประมาณ 4.85 เท่า แต่ถ้าเปรียบเทียบในกลุ่มประชากรที่ใช้ NSAIDs พบว่าคนที่ติดเชื้อ HP จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดแผลและแผลเลือดออกมากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ ประมาณ 61.1 และ 1.79 เท่าตามลำดับ ดังนั้นการติดเชื้อ HP จึงเป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้ผู้ป่วยที่กิน NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลเป็บติคและภาวะแทรกซ้อนของแผลมากขึ้น(13)

### กลไกการทำอันตรายต่อเยื่อบุทางเดินอาหารของ NSAIDs

กลไกที่ NSAIDs ทำอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นมี 2 แบบ(2)  
แบบที่ 1. การทำอันตรายเฉพาะที่ (Local injury) เกิดขึ้นแบบเฉียบพลันจากการสัมผัสของ NSAIDs ที่มีฤทธิ์เป็นกรดกับเยื่อบุกระเพาะอาหาร ผลที่เกิดขึ้นจึงแตกต่างกันตามแต่ชนิดของ NSAIDs NSAIDs

ส่วนใหญ่แม้มีฤทธิ์เป็นกรดอย่างอ่อน แต่อยู่ในรูป non-ionized form ซึ่งในสภาพแวดล้อมที่ pH ต่ำ มากๆ ตัวยาจะละลายดีในไขมัน (lipid soluble) จึงสามารถซึมผ่านเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (gastric mucus) เข้าไปในเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร แต่เมื่อเข้าสู่เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารแล้ว จะแปรสภาพไปอยู่ในรูป ionized form ซึ่งจะไม่สามารถซึมกลับออกจากเซลล์ได้อีก และทำอันตราย ต่อเซลล์ นอกจากนั้น NSAIDs ยังอาจทำลายเซลล์เยื่อบุโดยกดการสร้าง prostaglandin ทำให้การสร้างเยื่อเมือกลดลง เปิดโอกาสให้ กรดและ pepsin ในกระเพาะอาหารสัมผัสกับเซลล์เยื่อบุโดยตรง และทำอันตรายกับเซลล์เยื่อบุ

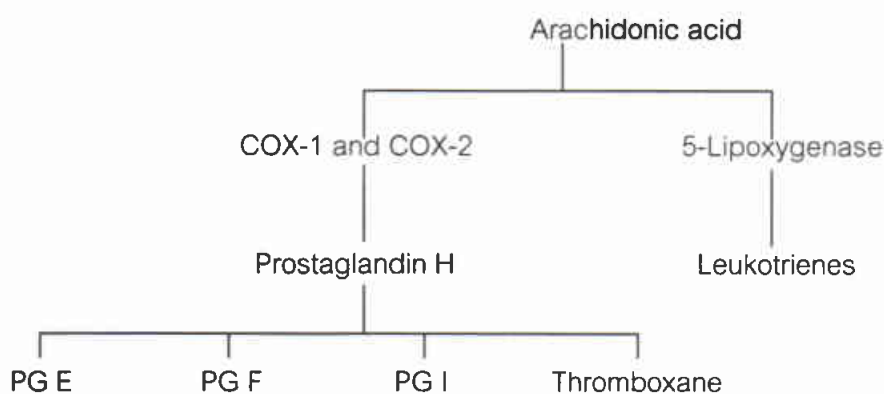
แบบที่ 2. ผลทาง systemic ซึ่งเป็นกลไกที่มีบทบาทสำคัญที่สุด(14) โดย NSAIDs ไปยับยั้งการสร้างสารที่ เกี่ยวข้องกับกลไกการป้องกันการทำลายของเยื่อบุกระเพาะอาหาร (protective mechanisms) ได้แก่ prostaglandin, nitric oxide, trefoil peptides และ calcitonin gene-related peptide ใน บรรดาสารเหล่านี้ตัวที่สำคัญที่สุดคือ prostaglandin การที่ prostaglandin ลดลง ทำให้การสร้าง เยื่อเมือกและไปคาร์บอนเนตลดลง การไหลเวียนเลือดไปที่เยื่อบุ (mucosal blood flow) ลดลง การ สร้างและแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุ (epithelial proliferation) ลดลง นอกจากนั้นการที่ prostaglandin ลดลงนี้ยังไปยับยั้งการสร้าง thromboxane ทำให้การจับตัวของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) เสียไปด้วย

การศึกษาในระยะหลังพบว่า ใน NSAID-induced gastric damage จะมี neutrophils ไปเกาะติดกับ vascular endothelium ของกระเพาะอาหารมากขึ้น อันเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ basal endothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) neutrophils ที่ไปเกาะติดนี้จะทำลายเยื่อบุ กระเพาะอาหารโดยปล่อย oxygen-derived free radicals และ proteases การทำลายของ vascular endothelium สามารถเกิดขึ้นได้รวดเร็วมากภายใน 30 นาทีหลังกินยา NSAID(14)

Prostaglandins สร้างจาก arachidonic acid ซึ่งมีต้นกำเนิดจาก cell membrane phospholipids ผ่านทางปฏิกิริยาของ phospholipase A2 สาร arachidonic acid ถูกเมตะบอไลส์ได้ 2 ทาง ทางแรกโดย เอ็นไซม์ cyclo-oxygenase (COX) ที่เรียก COX pathway ทำให้ได้ prostaglandin H ทางที่ 2 โดยเอ็นไซม์ 5-lipoxygenase ทำให้ได้สาร leukotrienes ที่เรียก leukotriene pathway (รูปที่ 1) prostaglandin H จะถูก สังเคราะห์ต่อที่เซลล์ของเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่างๆ ไปเป็น prostaglandins E, F, I (prostacyclin) และ thromboxane โดยจะสังเคราะห์เป็นสารใดก็ขึ้นกับว่าเกิดที่เนื้อเยื่อของอวัยวะใด prostaglandin E มีฤทธิ์เพิ่ม vascular permeability ทำให้มีการรั่วของน้ำออกจากเส้นเลือดฝอยและเกิดอาการบวมเฉพาะที่ นอกจากนั้น prostaglandins ทั้งหมดนี้ยังไปเพิ่มการรับรู้ของปลายประสาทเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดอาการ เจ็บปวด ทำให้มีอาการปวดมากขึ้น การที่ NSAIDs ยับยั้งการสร้าง prostaglandins จึงไปลดการอักเสบ ลด อาการบวม และบรรเทาอาการปวดได้

COX enzymes มี 2 ชนิด คือ COX-1 และ COX-2 ซึ่งกำกับด้วยยีนส์คนละตัว isoenzyme COX-1 พบที่กระเพาะอาหาร ลำไส้ ไตและเกร็ดเลือด ส่วน COX-2 โดยปกติจะไม่พบที่เนื้อเยื่อใดๆ แต่มีการสร้างขึ้นจากการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าบางชนิด เช่นการอักเสบ macrophage และ synovial cells เป็นต้น ดังนั้นจึงพบอยู่ใน inflammatory cells คุณสมบัติในการลดการอักเสบและระงับปวดของ NSAIDs จึงเชื่อว่าเป็นผลของการยับยั้ง COX-2 แต่การเกิดแผลหรืออันตรายที่เกิดกับกระเพาะอาหารและลำไส้เป็นผลของการยับยั้ง COX-1(14)

**รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการสังเคราะห์ของ Arachidonic acid**



**การวินิจฉัย NSAID-induced Ulcer**

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ รายที่มีก็มักมาด้วยภาวะแทรกซ้อน เช่นมีเลือดออก หรือแผลทะลุ ดังนั้นกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีแผล การทำ EGD เป็นวิธีที่ดีที่สุด เพราะนอกจากช่วยให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนแล้ว ยังสามารถให้การรักษาเพื่อทำให้เลือดหยุดได้ในรายที่พบว่ามีเลือดออกที่แผล สำหรับผู้ป่วยที่มีแต่อาการ dyspepsia โดยที่ไม่มีหลักฐานว่าจะมีภาวะแทรกซ้อนของแผล ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจ EGD เพื่อการวินิจฉัยภาวะ NSAID gastropathy เว้นแต่มีข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น มีอาการปวดไม่หายแม้หยุด NSAID หรือให้การรักษาแล้ว น้ำหนักลด กลืนลำบาก อาเจียนมาก ซีด เป็นต้น(15)

ผู้ป่วยที่ได้ทำ EGD หากพบแผล หรือพบ erosions แนะนำให้ทดสอบหาการติดเชื้อ HP ด้วย rapid urease test กรณีที่ rapid urease test ให้ผลลบ ค่อยส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิ

**แนวทางการรักษา NSAID-related Gastroduodenal Events**

**1. พิจารณาการใช้ NSAIDs**

ถ้าเป็นไปได้ควรหยุด NSAIDs ที่ให้ แล้วเลือกให้ยาระงับปวดกลุ่มอื่นแทน แต่ถ้าไม่สามารถหยุดได้ ควรพิจารณาเลือกใช้ NSAIDs ที่ออกฤทธิ์สั้น และมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย ได้แก่ ibuprofen หรือ diclofenac ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการ หรือมีประวัติเคยมี UGIB มาก่อน ถ้ามี



ความจำเป็นต้องได้ NSAID อาจพิจารณาเลือกใช้ NSAIDs กลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 (COX-2 selective drugs)(16) และควรใช้ NSAID ขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่สามารถควบคุมอาการได้ ที่สำคัญอย่าใช้ NSAIDs พร้อมกันหลายตัว เพราะแม้แต่ aspirin ขนาดต่ำ หากให้ร่วมกับ NSAIDs ชนิดอื่นที่ขนาดยาต่ำ เช่นเดียวกัน ความเสี่ยงของการเกิดแผลและภาวะแทรกซ้อนของแผลจะไม่แตกต่างจากการใช้ NSAID ชนิดเดียวในขนาดสูง(11)

## 2. การให้ยาเพื่อรักษาแผล

ในผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลน้อย และ ไม่มีอาการแสดงใดๆ ที่บ่งว่าผู้ป่วย จะมีภาวะแทรกซ้อน หากหยุดยา NSAIDs ได้ อาจใช้ยากลุ่ม histamine-2 receptor antagonist (H<sub>2</sub>RA) ในขนาดมาตรฐานเพื่อรักษาอาการ dyspepsia ได้ (3) แต่ในกรณีที่ไม่สามารถหยุด NSAIDs ได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 50 จะมีพยาธิสภาพในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ที่สำคัญมี รายงานพบว่าผู้ที่ต้องกิน NSAIDs เป็นเวลานานๆ และกินควบกับ H<sub>2</sub>RA มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด UGIB เพราะ H<sub>2</sub>RA ไปบดบังอาการเตือน(17) การให้ proton pump inhibitor (PPI) เพื่อรักษาอาการ dyspepsia น่าจะเหมาะสมที่สุด(18)

ในผู้ที่ตรวจพบว่ามีแผลเป็บติก หากหยุด NSAIDs พบว่า H<sub>2</sub>RA นาน 8 สัปดาห์สามารถรักษาแผล ให้หายได้ดีกว่าร้อยละ 90(19) แต่ถ้าไม่หยุด NSAIDs มีหลักฐานยืนยันว่าการหายของแผลจะช้าลง ไม่ว่าจะใช้ H<sub>2</sub>RA ในขนาดมาตรฐาน(19, 20) หรือขนาดที่สูงกว่า(20) แม้จะมีบางรายงานที่พบว่าการเพิ่มขนาด ยาเป็น 2 เท่าของมาตรฐานจะช่วยให้การหายของแผลดีขึ้นก็ตาม(21) ในกรณีที่ไม่สามารถหยุด NSAIDs ได้ การศึกษาพบว่า PPI ขนาดมาตรฐานนาน 8 สัปดาห์ สามารถรักษาแผลและ erosions หายประมาณ ร้อยละ 76-80 (gastric ulcer หายประมาณร้อยละ 87 และ duodenal ulcer หายประมาณร้อยละ 93) ดีกว่า H<sub>2</sub>RA(22) และ misoprostol(23) (ปัจจุบัน misoprostol ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว)

ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีกรดติดเชื้อ HP ควรให้สูตรการกำจัดเชื้อ และตามด้วย PPI เพื่อรักษาแผลให้ หาย(24)

สรุปคือ ผู้ป่วยที่มีแผลเป็บติกที่มีความจำเป็นต้องได้รับยา NSAIDs ต่อเนื่อง ให้รักษาด้วย PPI ขนาด มาตรฐานเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ยากำจัดเชื้อ HP ในรายที่พบว่ามีกรดติดเชื้อ หาก ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้ยา NSAIDs ต่อไปอีก ให้พิจารณาแนวทางการป้องกันการเกิดแผลกลับซ้ำและหรือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากแผล

## การป้องกัน NSAID-related Ulcer

การป้องกันการเกิดแผลเป็บติกและภาวะแทรกซ้อนของแผลในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา NSAIDs แบ่งเป็น

1. การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) คือป้องกันก่อนที่จะเกิดแผล

จากการทบทวนข้อมูลอย่างเป็นระบบ (systemic review) ในฐานข้อมูล Cochrane 2003 พบว่าการให้ PPI ขนาดมาตรฐาน หรือ H<sub>2</sub>RA ขนาด 2 เท่าของมาตรฐาน หรือ misoprostol ขนาด 400-800 µg ต่อวัน ควบคุมไปกับการกิน NSAIDs ที่ไม่ใช่กลุ่ม selective COX-2 inhibitor มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดทั้ง gastric ulcer (GU) และ duodenal ulcer (DU) แต่ H<sub>2</sub>RA ในขนาดมาตรฐานสามารถป้องกันเฉพาะการเกิด DU แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิด GU ในแง่ของการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผล โดยเฉพาะอย่างยิ่งแผลเลือดออก มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ misoprostol ขนาด 800 µg ต่อวัน แต่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ PPI หรือ H<sub>2</sub>RA อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนมากไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของ misoprostol ซึ่ง ได้แก่ อาการท้องเดิน ปวดท้อง และคลื่นไส้ได้(25)

สำหรับข้อมูลของการใช้ NSAIDs ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors แม้ข้อมูลจะบ่งชี้ว่าสามารถลดอาการ dyspepsia ความเสี่ยงของการเกิดแผลและภาวะแทรกซ้อนของแผล ได้ดีกว่ายา NSAIDs ทั่วไป แต่อาการอื่นไม่พึงประสงค์เหล่านี้ก็ยังพบได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ NSAIDs ใดๆ และพบว่าเมื่อให้ aspirin ขนาดต่ำ (ไม่เกิน 325 มิลลิกรัมต่อวัน) ควบคุมไปกับ non-aspirin NSAIDs อัตราการเกิดแผลในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors (celecoxib) น้อยกว่า non-selective COX-2 inhibitors ไม่ชัดเจน และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลไม่แตกต่างกัน(26) ส่วนประสิทธิภาพในด้านการลดอัตราการเกิดแผลและภาวะแทรกซ้อนของแผลเปรียบเทียบระหว่างการให้ PPI ร่วมกับ non-selective COX-2 inhibitor NSAIDs กับการใช้ selective COX-2 inhibitor NSAIDs อย่างเดียว ยังมีข้อมูลน้อยมาก

สิ่งสำคัญคือ ไม่ควรให้ PPI หรือ H<sub>2</sub>RA ในผู้ป่วยทุกรายที่ต้องได้ NSAIDs ไม่ว่าจะระยะสั้นหรือระยะยาว ควรพิจารณาให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดแผลเป็บติคและภาวะแทรกซ้อนของแผลดังกล่าวแล้วข้างต้นเท่านั้น และเนื่องจากยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ยังมีราคาสูง จึงมีข้อเสนอแนะว่า ให้เลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องการ NSAID ในขนาดเต็มที่เป็นระยะเวลาสั้นๆ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีประวัติภาวะแทรกซ้อนของแผลเป็บติคมาก่อน ได้รับยา corticosteroid หรือ anticoagulant ร่วมด้วย หรือมี comorbid conditions ที่ร้ายแรงร่วมด้วย(18)

สำหรับปัจจัยด้านการติดเชื้อ HP แม้มีหลักฐานสนับสนุนว่าการกำจัดเชื้อ HP ก่อนการเริ่มให้ยา NSAIDs ในผู้ที่ไม่เคยได้ NSAIDs มาก่อน สามารถลดอัตราการเกิดแผลได้ทั้งในกลุ่มที่ได้ NSAIDs ในระยะสั้น(27) และระยะยาว(28) แต่ไม่ได้แนะนำให้ทำการทดสอบหาภาวะติดเชื้อ HP ทุกราย ควรพิจารณาทดสอบการติดเชื้อ และให้การรักษารักษาการติดเชื้อ HP เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดแผลเท่านั้น(24) อย่างไรก็ตามแม้จะกำจัดเชื้อ HP ไปแล้วแต่ผู้ป่วยเหล่านี้ก็ยังคงมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อยู่ จึงต้องพิจารณาให้การป้องกันตามแนวทางที่ได้กล่าวแล้ว

2. การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) คือ ป้องกันการกลับเป็นใหม่ของแผล หรือป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลหลังจากรักษาแผลหายแล้ว

การศึกษาบ่งชี้ว่าในผู้ที่จำเป็นต้องได้ NSAIDs ระยะยาว PPI ในขนาดมาตรฐานสามารถป้องกันการเกิดแผลกลับซ้ำ (recurrent ulcer) ได้ดีกว่าทั้ง H<sub>2</sub>RA จึงแนะนำให้ใช้ PPI ควบคู่กับยา non-selective COX-2 inhibitors หรืออาจพิจารณาใช้ selective COX-2 inhibitors ก็ได้ ยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ PPI ร่วมกับ selective COX-2 inhibitors จะลดอัตราการเกิดแผลกลับซ้ำและภาวะแทรกซ้อนของแผลมากกว่าการใช้ selective COX-2 inhibitors อย่างเดียวหรือไม่ ส่วนการกำจัดเชื้อ HP อย่างเดียวโดยไม่ให้ PPI ควบคู่ไปด้วยพบว่าไม่สามารถลดการเกิดแผลกลับซ้ำและเลือดออกซ้ำของแผลได้ ยกเว้นในผู้ป่วยที่ใช้ aspirin ขนาดต่ำ มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการกำจัดเชื้อ HP อย่างเดียวลดอัตราการมีเลือดออกซ้ำ (recurrent ulcer bleeding) จาก GU ไม่แตกต่างจากการให้ aspirin ควบคู่กับ omeprazole ที่ระยะเวลา 6 เดือน(29) แต่หากต้องให้ aspirin นานกว่านี้ การกำจัดเชื้อ HP ยังจะสามารถลดอัตราการมีเลือดออกซ้ำได้อยู่หรือไม่ ยังไม่มีข้อมูลยืนยัน(30)

### NSAID induced Injury to the Esophagus, Small Bowel and Colon

NSAIDs สามารถทำให้เกิดเลือดออกจากส่วนใดก็ได้ตลอดทางเดินอาหาร มีรายงานการพบภาวะเลือดออกจากพยาธิสภาพในทางเดินอาหารที่ตำแหน่งอื่นๆ ที่ไม่ใช่กระเพาะอาหารและทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ esophagitis, vascular malformations, diverticula และ Mallory-Weiss tears อันเป็นจากการยับยั้งการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด

ตัว NSAIDs เองสามารถทำอันตรายเยื่อหลอดอาหารจากกลไกที่เกิดขึ้นเฉพาะที่เช่นเดียวกับที่เกิดในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดภาวะหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) และเกิดการตีบตันของหลอดอาหาร (benign esophageal stricture) ได้

ที่ลำไส้ NSAIDs อาจทำให้เกิดแผล และหรือ erosions ได้ตลอดตั้งแต่ลำไส้เล็กจนถึงทวารหนัก ผู้ป่วยบางรายอาจไม่แสดงอาการ แต่บางรายอาจมีเลือดออกได้ตั้งแต่น้อยมากจนถึงขั้นรุนแรง ซึ่งบางรายทำให้แยกยากจาก inflammatory bowel disease และบางครั้ง NSAID ก็อาจไปกระตุ้นให้มี exacerbation ของ inflammatory bowel disease ได้ นอกจากการเสียเลือดแล้วผู้ป่วยอาจมีการเสียโปรตีนไปด้วย กลไกพยาธิกำเนิดอาจเกิดจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของ intestinal permeability มีการทำลายของเยื่อทางเดินอาหาร และมี neutrophil chemotaxis นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด weblike stricture ของลำไส้เล็กได้อีกด้วย(15)

การรักษาที่สำคัญ คือการหยุด NSAIDs ผู้ป่วยที่มี esophagitis ให้การรักษาด้วย PPI แต่ในผู้ป่วยที่มี NSAID enteropathy มีรายงานการใช้ sulphasalazine และ metronidazole 800 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าได้ผลดีพอควร แต่ข้อมูลยังน้อย และต้องการการศึกษาเพิ่มเติม(31)

**เอกสารอ้างอิง**

1. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1951-8.
2. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340(24):1888-99.
3. Bijlsma JW. Treatment of endoscopy-negative NSAID-induced upper gastrointestinal symptoms with cimetidine: an international multicentre collaborative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2 Suppl 1:75-83.
4. O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Ivey KJ. Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours, and two weeks after administration. *Scand J Gastroenterol* 1981;67 Suppl:211-4.
5. Lanza FL. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1989;163 Suppl:24-31.
6. Pincus T, Griffin M. Gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: new insights from observational studies and functional status questionnaires. *Am J Med* 1991;91(3):209-12.
7. Hawkey CJ, Lanas AI. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001;110(1A):79S-100S.
8. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2093-9.
9. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114(9):735-40.
10. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8900):769-72.
11. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Bmj* 1995;310(6983):827-30.

12. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348(9039):1413-6.
13. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359(9300):14-22.
14. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112(3):1000-16.
15. Bjorkman DJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996;101(1A):25S-32S.
16. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowych W, Huang SH, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *Cmaj* 1996;155(1):77-88.
17. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl* 1998;51:8-16.
18. Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52(4):600-8.
19. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991;32(3):252-5.
20. Langman MJ, Brooks P, Hawkey CJ, Silverstein F, Yeomans N. Non-steroid anti-inflammatory drug associated ulcer: epidemiology, causation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(5):442-9.
21. Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997;112(6):1817-22.
22. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):719-26.

23. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):727-34.
24. Sung J, Russell RI, Nyeomans, Chan FK, Chen S, Fock K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:G58-68.
25. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;3.
26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000;284(10):1247-55.
27. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350(9083):975-9.
28. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9300):9-13.
29. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344(13):967-73.
30. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002;360(9337):933-41.
31. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104(6):1832-47.

## Upper Gastrointestinal Bleeding

นพ.อุดม คชินทร

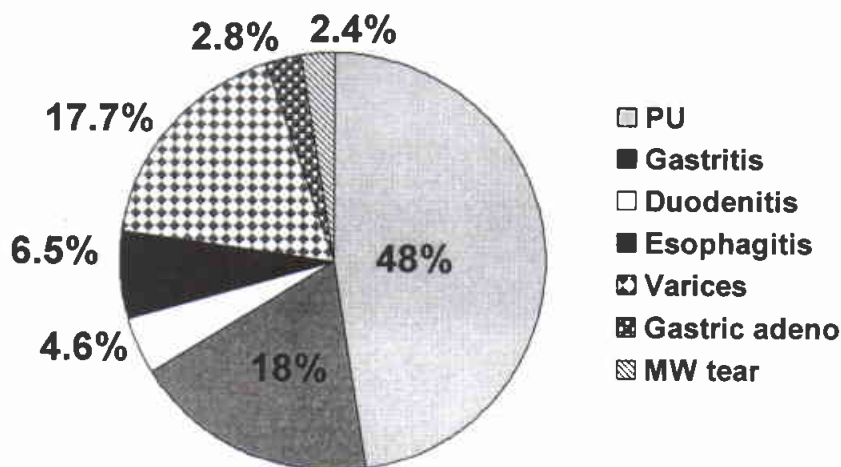
### บทนำ

Upper GI bleeding เป็นภาวะที่มีความสำคัญอันหนึ่งในเวชปฏิบัติทั่วไป เนื่องจากเป็นภาวะที่ต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างเร่งด่วนและเหมาะสมถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างทันท่วงทีอาจทำให้ตายหรือเกิดพยาธิสภาพแทรกซ้อนขึ้นได้ เช่นไตวาย หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เป็นต้น อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ upper GI bleeding พบได้ 48-144 ครั้งต่อประชากร 100,000 คนต่อปี หรือพบได้ประมาณ 1-2% ของ medical admission<sup>1</sup>

วัตถุประสงค์ของบทความนี้คือทบทวนความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย upper GI bleeding อย่างกระชับและนำไปปฏิบัติได้จริงและจะเน้นเฉพาะเรื่อง upper GI bleeding ชนิด non-variceal เท่านั้น

### สาเหตุ

สาเหตุของ upper GI bleeding ประมาณ 50% เกิดจาก peptic ulcer หรือประมาณ 3 ใน 4 เกิดจาก acid-related disease (ซึ่งหมายถึง peptic ulcer + gastritis + duodenitis+ esophagitis) รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 1<sup>2</sup> และตารางที่ 1 สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ portal hypertension สาเหตุที่พบส่วนใหญ่ 55-60% เกิดจาก acid-related disease แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบว่าสาเหตุจาก varice เพิ่มขึ้นเป็น 36-40%



รูปที่ 1 แสดงสาเหตุของผู้ป่วย upper GI bleeding ที่ได้รับการตรวจสอบกล้องที่โรงพยาบาลศิริราช ในช่วงเดือนพฤศจิกายน 2541 ถึง ธันวาคม 2543

ตารางที่ 1 สาเหตุของ upper GI bleeding โดยแสดงข้อมูลจากโรงพยาบาลตำรวจ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และศิริราช ตามลำดับ

Author years	Voraphan S. 1973-1992	Suvit S. 1980-1984	Surapol C. 1989-1991	Udom K. 1999-2000
Patients (n)	5,000	1,338	294	832
Peptic Ulcers	51.2	55.9	35.0	48.1
GU	18.6	33.1	19.4	28.8
DU	17.7	22.1	15.6	14.4
GU + DU	-	-	-	4.8
Stomal	1.2	0.8	-	0.9
Gastritis	31.6	21.7	35.0	18.7
Varices	8.2	7.0	6.1	17.8
Mallory-Weiss Tear	4.5	1.7	11.2	2.4
Carcinoma	1.7	1.0	-	2.9
Gastric polyp	0.3	-	-	1.1
Normal finding	2.5	12.1	9.9	7.2
Others	-	-	2.7	1.3

### แนวทางในการดูแลรักษา<sup>3,4</sup>

การดูแลรักษาผู้ป่วย upper GI bleeding มีลำดับขั้นตอนตามความสำคัญดังนี้ (รูปที่ 2)

#### 1. การประเมินผู้ป่วย

เป็นสิ่งสำคัญมากในเบื้องต้นที่จะต้องประเมินว่าผู้ป่วยมีความรุนแรงของการเสียเลือดมากน้อยเพียงใด (ตารางที่ 2) และเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อ rebleeding หรือไม่ (ตารางที่ 3) ซึ่งปัจจัยทั้ง 2 ดังกล่าวจะเป็นตัวกำหนดแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยเช่นต้องให้เลือดปริมาณและความเร็วเท่าใด หรือต้องการดูแลอย่างใกล้ชิดใน ICU เป็นต้น นอกจากนี้ยังช่วยบอกถึงการพยากรณ์โรคอีกด้วย

#### 2. Resuscitation

เป็นขั้นตอนที่สำคัญ ซึ่งต้องทำทันทีที่ตั้งแต่แรกพร้อมๆ กับการประเมินผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วย upper GI bleeding ที่ตายส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับ resuscitation ที่ช้าและไม่เหมาะสม โดยทั่วไปผู้ป่วย upper GI bleeding จะมีอัตราตาย 0.5-16% ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี แต่ถ้าผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จะมีอัตราตายเพิ่มขึ้นเป็น 6-44%<sup>5</sup>



ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของการเสียเลือด

---

Medical History

- Amount of hematemesis, melena
- Hematochezia
- Faint ,syncope
- History of prior UGIH
  - ~60% of bleeders are rebleeding from same site

Haemodynamic status

- 15% of blood vol. : Orthostatic hypotension
- 40% of blood vol. : Shock
- BP not always indicate the severity of blood loss
  - young pts : remain normotensive vasoconstriction
  - Elderly pts or DM : orthostatic hypotension with minor intravascular volume loss
- Multiple transfusion

Tests

- Gastric lavage
  - Hematocrit
- 

ตารางที่ 3 Adverse prognostic factors ของผู้ป่วย upper GI bleeding

---

Age > 60 years

Continued or recurrent bleeding

Comorbid illness

Onset of UGI hemorrhage in hospital (secondary bleeding)

Severity of hemorrhage

Red nasogastric aspirate

Haematemesis / hematochezia

Multiple transfusion

Haemodynamic instability

High-risk lesions : Esophageal varices, Malignancy

Rebleeding during hospitalization

Need for emergency surgery

---

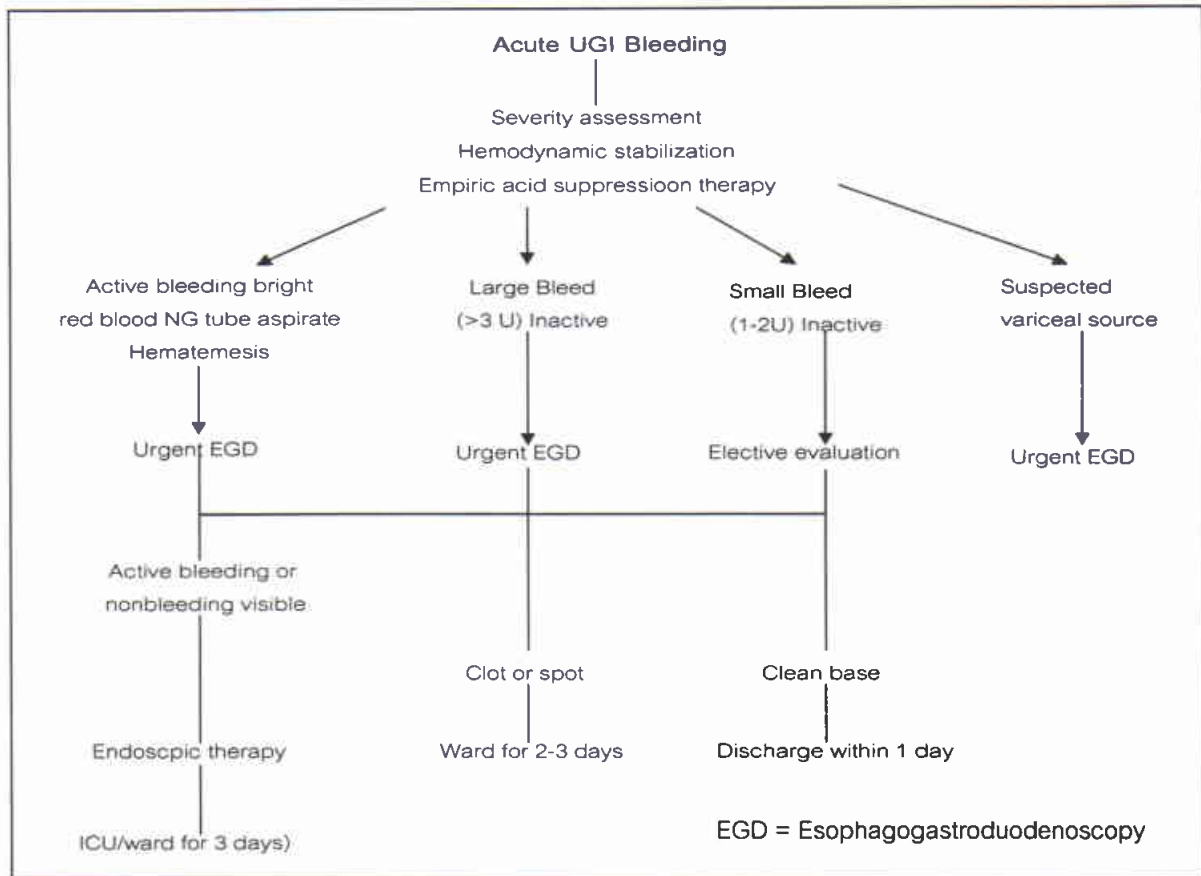
### 3. Empiric treatment

เนื่องจากสาเหตุส่วนใหญ่ upper GI bleeding เกิดจาก acid-related diseases และภาวะเลือดออก จากสาเหตุดังกล่าวส่วนใหญ่ (ประมาณ 75-80%) จะหยุดได้เอง<sup>6</sup> พบมีภาวะเลือดออกซ้ำ (recurrent bleeding) ได้ประมาณ 25% แนวคิดในการให้ anti-secretory drug คือเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ ขอเน้นว่า antisecretory drug ไม่ได้เป็นยาห้ามเลือด เนื่องจากกรดจะทำให้มี impaired platelet aggregation นำไปสู่ความบกพร่องของการเกิด clot formation<sup>7</sup> ขณะเดียวกัน clot ที่เกิดขึ้นแล้วจะถูกย่อยสลายโดย pepsin ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้ดีในภาวะที่เป็นกรด<sup>8</sup> ดังนั้นการให้ยา antisecretory drug โดยมีเป้าหมายให้มี pH ในกระเพาะอาหารสูงกว่า 6 จะทำให้เกิด clot formation ที่ดี และไม่เกิด clot lysis ทำให้สามารถป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำได้ จากการศึกษาพบว่า antisecretory drug ที่สามารถทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงกว่า 6 ดีที่สุดคือ PPI โดยต้องให้ในรูปของ continuous infusion เช่นให้ pantoprazole 80 มก. bolus แล้วต่อด้วย continuous infusion 8 มก./ชม. พบว่าทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงกว่า 6 ได้เกินกว่า 80% ของเวลาใน 24 ชม. เมื่อเปรียบเทียบกับให้ในรูป bolus 40 มก ทุก 8 ชม. จะทำให้มี pH ในกระเพาะอาหาร pH สูงกว่า 6 ได้ประมาณ 20% ของเวลาใน 24 ชม.เท่านั้น<sup>9</sup>

จากการศึกษาของ Lau JY และคณะ เปรียบเทียบระหว่าง omeprazole 80 มก. bolus + 8 มก/ชม. 3 วัน + 20 มก PO, QD นาน 8 สัปดาห์ และ placebo พบว่ากลุ่มที่ได้ omeprazole มี rebleeding น้อยกว่าที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.7% vs 22.5%, OR 3.9, 95 CI 1.7-9.0) แต่อัตราการตาย (4.2% vs 10%, p = 0.13) และ อัตราที่ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัด (2.5% vs 7.5%, P = 0.14) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10</sup> Fried และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง pantoprazole 80 มก bolus + 80 มก/ชม. 2 วัน และ ranitidine 50 มก. bolus + 12.5 มก/ชม 2 วัน พบว่า rebleeding rate ที่ 48 ชม ในผู้ป่วยที่ได้รับการ pantoprazole น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ ranitidine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10% vs 17%) แต่อัตราการตายไม่แตกต่างกัน<sup>11</sup> Peterson WL<sup>12</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis รวม 5 RCT มีผู้ป่วย 996 คน พบว่า PPI (omeprazole) มี rebleeding rate น้อยกว่า placebo (9% vs 35%) และ PPI (omeprazole) มี rebleeding rate น้อยกว่า ranitidine (21% vs 39%)<sup>13</sup> โดยสรุปการให้ PPI ในผู้ป่วย upper GI bleeding ในรูปแบบ continuous infusion จะมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการป้องกัน rebleeding ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ endoscopic treatment แล้ว โดยจะพบว่ามี rebleeding rate น้อยกว่า 10%<sup>12</sup> สำหรับ recommendation และ level of evidence ของการให้ acid suppression therapy ในผู้ป่วย bleeding peptic ulcer ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4<sup>14,15</sup>

### 4. Endoscopy

เมื่อได้ resuscitate ผู้ป่วยจนมี hemodynamics ดีแล้ว จึงนำผู้ป่วยไปตรวจส่องกล้อง ในทางปฏิบัติไม่จำเป็นต้องส่องกล้องตรวจทันทีที่มาถึงโรงพยาบาลเพราะว่าจะมีผลเสียมากกว่าผลดีคือถ้ามีเลือดออกมากจะ



รูปที่ 2 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย upper GI bleeding

บ่งการมองเห็นขณะส่องกล้องทำให้ต้องทำซ้ำใหม่อีกรอบ ควร resuscitate ผู้ป่วยให้ดีและมี rate of bleeding เริ่มลดลงแล้วจะเป็นเวลาที่เหมาะสำหรับการส่องกล้อง โดยทั่วไปคือเวลา 6-12 ชม. หลังจากที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลแล้ว จากการศึกษาของ Adamopoulos และคณะ พบว่า 4 ตัวแปรได้แก่ NG tube aspirate ได้เลือดแดงสด hemodynamic instability, hemoglobin น้อยกว่า 8 g/dl และจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000/ $\mu$ l จะมีความสัมพันธ์กับภาวะ active bleeding อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธี multivariate analysis มี OR 16.4 (95% CI, 4.8-5.6), 8.7 (95% CI, 2.7-28.1), 8.1 (95% CI, 1.7-16.1) ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับ early urgent endoscopy ภายใน 12 ชม.<sup>16</sup> การส่องกล้องจะช่วยยืนยันและบอกถึงสาเหตุของ upper GI bleeding และสามารถให้การรักษาเพื่อหยุดเลือดได้ด้วย นอกจากนี้ยังสามารถบอกการพยากรณ์โรคได้อีกด้วย (ดังแสดงในตารางที่ 5) ข้อห้ามสำหรับการส่องกล้องคือถ้าสงสัยว่า จะมี GI perforation, acute uncontrolled unstable angina, acute myocardial infarction และ uncontrolled respiratory decompensation

**ตารางที่ 4 Recommendation สำหรับการให้ยา antisecretory drug ในผู้ป่วย upper GI bleeding**

Recommendation	Level of evidence
1. H2RAs do not decrease rebleeding	1A
2. High-dose continuous infusion PPI Rx significantly decrease rebleeding & surgery who initially undergo endoscopic Rx	1A
3. H2RAs do not decrease surgery or mortality	2B

**ตารางที่ 5 อัตราเสี่ยงของ rebleeding ของ lesion ต่างๆที่พบได้จากการส่องกล้อง**

Endoscopic Finding	Risk of Rebleeding (%)
Gastric or duodenal ulcer	
Active oozing or spurting	75-85
Nonbleeding visible spurting	50
Red or black spot	5-10
Clean ulcer base	0-1
Esophageal varices	50-60

Lau JY และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย upper GI bleeding หลังทำ endoscopic hemostasis แล้ว พบว่ามี rebleeding และต้องไปทำการผ่าตัด 13/48 (27%) โดยในจำนวนนี้ (11/48) เป็น endoscopic retreatment failure และ (2/48) เป็น thermocoagulation perforation สำหรับข้อบ่งชี้ที่สำคัญที่จะบอกว่าเกิด failure ของ endoscopic retreatment คือ hypotension at randomization ( $p=0.001$ ) และ ขนาดแผลใหญ่กว่า 2 ซม. ( $p=0.03$ )<sup>17</sup>

**5. การผ่าตัด**

การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาท้ายสุดที่ใช้เพื่อการหยุดเลือดในผู้ป่วย upper GI bleeding สำหรับ indications ในการผ่าตัดได้แก่

- a. Continued bleeding & unable to perform endoscopy
- b. Failure of endoscopic treatment
- c. Rebleeding after endoscopic treatment
- d. Require blood transfusion > 6 units

## 6. การเฝ้าสังเกตอาการ

ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ endoscopic hemostasis สำหรับ major stigmata ของ peptic ulcer bleeding ควรได้รับติดตามอาการในโรงพยาบาลนาน 48-72 ชั่วโมงดูว่ามีอาการหรืออาการแสดงของเลือดออกซ้ำหรือไม่ ถ้ามีอาการและอาการแสดงดังต่อไปนี้ เช่น ชีพจรมากกว่า 100 ครั้ง/นาที ความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure น้อยกว่า 90 mmHg) ถ่ายดำ อาเจียนเป็นเลือดสด หรือให้เลือดแล้วระดับของ hematocrit ยังต่ำกว่าที่ควรจะเป็น แสดงว่าเลือดอาจยังไม่หยุดหรือมีภาวะเลือดออกซ้ำ ซึ่งจำเป็นที่จะต้องได้รับการส่องกล้องซ้ำ (second-look endoscopy) ซึ่งจะลดอัตราเสี่ยงของ recurrent bleeding เมื่อเทียบกับ control ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.64; 95% CI, 0.44-0.95);  $p < 0.01$  แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายและอัตราที่ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>18,19</sup>

## 7. การป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำในระยะยาว

7.1 ควรตรวจหาว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ H.pylori ร่วมด้วยหรือไม่ทุกราย หากมีการติดเชื้อร่วมด้วยพิจารณาให้ยารักษาเพื่อกำจัดเชื้อ H.pylori ซึ่งมีหลักฐานยืนยันชัดเจนว่าจะสามารถป้องกันมีเลือดออกซ้ำได้มีนัยสำคัญทางสถิติ (0% vs 30-35%)<sup>20</sup> หลังให้ยาก็กำจัดเชื้อ H.pylori แล้ว จำเป็นต้องให้ antisecretory drug เช่น H2RA หรือ PPI ต่อไปอีก 4-6 สัปดาห์ หรือจนกว่าจะยืนยันว่ากำจัดเชื้อ H.pylori ได้แล้ว

7.2 หยุดการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs จะต้องให้ PPI เป็น cotherapy ด้วยเสมอ

## เอกสารอ้างอิง

1. Greene FL, Williams RB, Pattigrew PC. Upper gastrointestinal bleeding : The magnitude of the problem. In Sugawa C, Schuman BM, Lucas CE (eds): Gastrointestinal bleeding. New York, Igaku-Shoin,1992:3-12
2. Unpublished data
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001;53:853-7
4. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002;51 (Suppl IV):iv1-iv6

5. Farrell JJ. Gastrointestinal bleeding in older people. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;Mar;29(1):1-36
6. Lain L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27
7. Green Jr FW, Kaplan MM, Curtis LE, et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74:38-43
8. Patchett SE, O'Donoghue DP. Pharmacological manipulation of gastric juice: thrombelastographic assessment and implications for treatment of gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1995;36:358-62
9. Brunner G, Luna P, Hartmann M, et al. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996;69:225-31
10. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6
11. Fried R. Role of PPI for Upper GI bleeding: Comparison between continuous infusion pantoprazole and ranitidine. *Gut* 1999;(Suppl.V):p0104 (abstract)
12. Peterson WL, Cook DJ. Antisecretory therapy for bleeding peptic ulcer. *JAMA* 1998;280:877-8
13. Jensen DM. Where next with endoscopic ulcer hemostasis? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2165-9
14. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(Suppl 4):305S-311S
15. Bustamante, M. Stollman N. The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding: A qualitative review. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:7-13
16. Adamopoulos AB, Baibas NM, Ftstathiou SP, et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:381-7
17. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopy control of bleeding ulcer. *N Engl J Med* 1999;340:751-6

18. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, et al. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: The cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:86-97
19. Marmo R, Rotonado G, Bianco MA, et al Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62-7
20. Rokka T, Karameris A, Mavrogeorgion A, et al. Helicobacter pylori eradication reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995;41:1-4

## HIV-Associated Hepatobiliary disease

นพ.พุลชัย จรัสเจริญวิทยา

ปัจจุบันมีความรู้เกี่ยวกับเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) และการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆมากขึ้น ทำให้อัตราผู้ป่วยติดเชื้อใหม่และอัตราตายจากโรคเอดส์ลดลงในประเทศที่พัฒนาแล้ว อย่างไรก็ตามโรคนี้อีกยังเป็นปัญหาสำคัญในเกือบทุกประเทศภายหลังที่มีการให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการเกิด pneumocystis carinii pneumonia (PCP) ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุดในรายงานโรคเอดส์ช่วงแรก ทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อชนิดนี้ลดลงอย่างมาก ในขณะที่อัตราการการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดอื่นในระบบทางเดินอาหาร ตับและทางเดินน้ำดีกลับเพิ่มสูงขึ้น ปัจจุบันเมื่อมีการใช้ protease inhibitor อย่างแพร่หลายร่วมกับ anti-retroviral agents ชนิดอื่นๆซึ่งเรียกว่า highly active anti-retroviral therapy (HAART) ทำให้ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายดีขึ้น จึงพบผู้ป่วยมีการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง และอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

ความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ อาการทางคลินิก แนวทางการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ทำให้พบสาเหตุโรคตับและทางเดินน้ำดีมากขึ้น ช่วงแรกของการศึกษาโรคตับในผู้ป่วย HIV โดยทำ liver biopsy เพื่อหาสาเหตุที่ทำให้เกิดผลเลือดการทำงานของตับผิดปกติ ในผู้ป่วยทุกรายพบว่าไม่ค่อยพบลักษณะผิดปกติเฉพาะโรคมากนัก ปัจจุบันเมื่อมีการใช้ HAART อย่างแพร่หลายสาเหตุโรคตับและแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็เปลี่ยนไปและเมื่อผู้ป่วยอยู่รอดยาวนานขึ้น เรากลับพบอัตราตายจากโรคตับเพิ่มขึ้น

### Liver disease in the HIV patient

รายงานสาเหตุโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วย HIV มีความแตกต่างกันจากแต่ละรายงาน<sup>1-8</sup> (ดังตารางที่ 1) โดยพบว่ารายงานทางประเทศตะวันตก พบสาเหตุจาก Mycobacterium avium complex (MAC) บ่อยที่สุด<sup>1-4,8,9</sup> ในขณะที่รายงานจากประเทศกำลังพัฒนา รวมทั้งประเทศไทยพบมีสาเหตุจาก Mycobacterium tuberculosis เป็นส่วนใหญ่<sup>6-7</sup> สาเหตุของโรคตับที่พบในแต่ละรายงานมีความแตกต่างกันขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษาในแต่ละประเทศ ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV ความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และข้อบ่งชี้ในการทำ liver biopsy รายงานที่ศึกษาในกลุ่มผู้ใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด จะพบสาเหตุไวรัสตับอักเสบและ tuberculosis<sup>8</sup> เป็นส่วนใหญ่ การศึกษาระยะแรกไม่ได้ประเมินดูระดับ CD<sub>4</sub> lymphocyte count ซึ่งในปัจจุบันพบว่าโอกาสที่จะติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเนื้องอก ขึ้นกับระดับ CD<sub>4</sub> count<sup>4</sup> ผู้ป่วยที่มีระดับ CD<sub>4</sub> count ประมาณ 200-500/มม.<sup>3</sup> จะไม่ค่อยพบสาเหตุโรคติดเชื้อ MAC หรือ cytomegalovirus (CMV) วิธีการที่จะได้



เนื้อตับมาตรวจก็มีผลต่อรายงานสาเหตุโรคตับ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ทำ percutaneous liver biopsy มักมีอาการทางคลินิกเฉพาะอย่าง เช่น ไข้ ตับโต ในขณะที่การตรวจเนื้อตับที่ได้จากการตรวจศพ ผู้ป่วยไม่ค่อยมีอาการโรคตับมาก่อนจึงพบสาเหตุที่แตกต่างกัน เนื่องจากในตับที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดคือ non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ในขณะที่ Kaposi's sarcoma (KS) เป็นเนื้องอกในตับที่พบจากการตรวจศพบ่อยที่สุด<sup>10</sup> ปัจจุบันเมื่อมีการใช้ HAART รักษาผู้ป่วย HIV มากขึ้น สาเหตุของโรคตับเปลี่ยนไปไม่ค่อยพบสาเหตุจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแต่กลับพบว่าเกิดจากการแพ้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้นทำให้บทบาทของ liver biopsy เพื่อช่วยหาสาเหตุโรคตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดน้อยลง

### Mycobacterium Avium Complex

Mycobacterium avium และ Mycobacterium intracellulare เป็นสาเหตุโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเอดส์ ยุคก่อนที่จะมีการใช้ HAART เชื้อกลุ่มนี้มีอยู่ในสิ่งแวดล้อม การติดเชื้อในร่างกายมักเกิดจากได้รับเชื้อจากสิ่งแวดล้อมเข้าไปใหม่มากกว่า reactivation ของเชื้อที่แฝงอยู่ในร่างกาย โดยมีระบบทางเดินอาหารและทางเดินหายใจเป็นทางติดต่อเชื้อเข้าสู่ร่างกาย ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการติดเชื้อ MAC คือภาวะภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่อง ซึ่งมักพบในผู้ป่วย HIV ที่มีระดับ CD<sub>4</sub> count ต่ำโดยเฉลี่ย 60 cell/mm<sup>3</sup> ไม่ค่อยพบการติดเชื้อชนิดนี้ถ้า CD<sub>4</sub> count >100 cell/mm<sup>3</sup><sup>4,10</sup>

อาการคลินิกที่บ่งชี้ disseminate MAC ได้แก่ ไข้สูง เหงื่อออกกลางคืน ภาวะซีด อุจจาระเหลว น้ำหนักลดมากกว่า 10% และมีอาการปวดท้อง ตรวจร่างกายพบตับโต ตรวจเลือดพบระดับ alkaline phosphatase สูง<sup>10</sup> ซึ่งจากหลายการศึกษาพบว่าไข้เรื้อรังนานกว่า 30 วัน ภาวะซีดที่มีระดับ hematocrit น้อยกว่า 30% และระดับ alkaline phosphatase ที่สูง, serum albumin น้อยกว่า 3 g/dl และ CD<sub>4</sub> count น้อยกว่า 50 cell/mm<sup>3</sup> จะเป็นตัวบ่งชี้ disseminated MAC ซึ่งมี sensitivity ในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว 92%<sup>11,12</sup>

การตรวจภาพรังสีช่องท้องจะช่วยบ่งชี้ disseminated MAC ได้ดี โดยพบตับม้ามโต ไม่ค่อยพบ focal lesion ในอวัยวะดังกล่าว มี lymphadenopathy ชัดเจนโดยไม่มี central necrosis

MAC มีการติดเชื้อในตับและม้ามได้บ่อย รวมทั้งต่อมน้ำเหลือง และไขกระดูก การตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยเอดส์จะพบ MAC ประมาณร้อยละ 1-30<sup>10,13</sup> โดยพบลักษณะทางพยาธิคือ poorly formed granuloma และ foamy blue histiocyte ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญในโรคนี้ การย้อมพิเศษตรวจ mycobacteria จะพบเชื้อปริมาณมากแม้แต่ในบริเวณที่ไม่มี granuloma การนำชิ้นเนื้อตับไปเพาะเชื้อจะมีโอกาสพบเชื้อสูงกว่าการตรวจทางพยาธิ อย่างไรก็ตามการเพาะเชื้อทั้งจากเลือดหรือเนื้อตับต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจะทราบผลการศึกษานี้พบว่า การตรวจทางพยาธิของเนื้อเยื่อจากแหล่งต่างๆจะมีโอกาสพบเชื้อ MAC จาก liver biopsy ร้อยละ 75 สูงกว่า bone marrow ซึ่งพบเพียงร้อยละ 25 เท่านั้น แต่โอกาสเพาะเชื้อพบ MAC จากเนื้อเยื่อทั้ง 2 ชนิดใกล้เคียงกัน<sup>14</sup>

### Mycobacterium tuberculosis

M. tuberculosis (MTB) อาจพบในผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> count สูงกว่า 200 cell/mm<sup>3</sup> มักพบบ่อยในผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือดโดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดจาก reactivation ของ MTB ในร่างกาย พบการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจบ่อยที่สุดโดยไม่ขึ้นกับระยะของโรค แต่เมื่อผู้ป่วย HIV ดำเนินโรครุนแรงขึ้น จะพบอาการแสดงในอวัยวะอื่นๆ นอกปอดบ่อยขึ้น<sup>15</sup> MTB อาจมีการติดเชื้อในตับ ทำให้ตรวจพบ alkaline phosphatase สูงขึ้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการทางตับ ยกเว้นบางรายที่มี focal liver lesion อาจมีอาการปวดท้องชายโครงขวาพร้อมกับไข้สูง

การตรวจ computed tomography (CT) ใน disseminated MTB จะพบ lymphadenopathy ร่วมกับ focal lesion ของอวัยวะอื่นๆ ในช่องท้องโดยมีลักษณะ central necrosis บริเวณรอยโรค การทำ fine needle aspiration บริเวณรอยโรค เพื่อนำมาตรวจย้อมพิเศษหรือเพาะเชื้อจะช่วยให้การวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยบางรายอาจไม่พบรอยโรคในปอดจากการตรวจภาพรังสีทรวงอก

การใช้ยา antituberculosis สามารถรักษาการติดเชื้อดังกล่าวให้หายขาดได้ ซึ่งต่างจากการรักษา MAC แต่ข้อควรระวังคือ hepatotoxicity จากยาโดยเฉพาะ isoniazid และ rifampicin ซึ่งจะพบอุบัติการณ์ดังกล่าวบ่อยขึ้นในผู้ป่วย HIV โดยเฉพาะกลุ่มที่ยังดื่มแอลกอฮอล์<sup>16</sup> isoniazid และ rifampicin สามารถทำให้เกิดตับอักเสบ ซึ่งมักจะเกิดในช่วงเดือนแรกของการใช้ยา แต่สามารถพบได้ตลอดระยะเวลาการใช้ยา เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการตับอักเสบหรือดีซ่าน ควรรีบหยุดยาทันที

### Fungus

เชื้อราเป็นสาเหตุโรคติดเชื้อที่สำคัญในผู้ป่วยเอดส์ แต่กลับไม่ค่อยพบเชื้อราก่อให้เกิดปัญหาโรคตับ เชื้อราที่พบเป็นสาเหตุโรคตับบ่อยที่สุดคือ cryptococcus<sup>13</sup> แต่ส่วนใหญ่ก่อให้เกิด cryptococcal meningitis ไม่ค่อยพบการกระจายในอวัยวะทั่วร่างกาย disseminated histoplasmosis อาจมีการติดเชื้อในอวัยวะต่างๆ ได้หลายแห่ง เช่นระบบทางเดินหายใจพบได้ร้อยละ 60<sup>17</sup> ยังไม่มีรายงานการติดเชื้อชนิดนี้เฉพาะในตับเท่านั้น ผู้ป่วยโรคนี้มักมีไข้สูงเป็นๆ หายๆ บางรายอาจมีภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) การตรวจด้วย blood culture ทำให้พบเชื้อได้บ่อย การตรวจ peripheral blood smear อาจพบเชื้อก่อโรคอยู่ใน neutrophil การทำ bone marrow biopsy และ culture สามารถให้การวินิจฉัยโรคร้อยละ 60-90<sup>17,18</sup> ไม่ค่อยพบ hepatic blastomycosis และ coccidioidomycosis เนื่องจากการติดเชื้อกลุ่มนี้มักพบในอวัยวะอื่นร่วมด้วย ดังนั้นการตรวจ blood, skin หรือ bone marrow culture จะสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้โดยไม่ต้องทำ liver biopsy

### Bacteria

ไม่ค่อยพบการติดเชื้อแบคทีเรียก่อโรคตับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้อแบคทีเรียที่อาจพบได้แก่ Bartonella henselae<sup>19</sup> ทำให้เกิด peliosis hepatis มักมีการติดเชื้อในอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่นผิวหนัง และ

กระดูก เป็นต้น อาการทางคลินิกคือ ไข้ ปวดท้อง ตรวจพบตับม้ามโต ตรวจ CT ช่องท้อง พบมี low density lesions ในตับที่เกิดจาก vascular lakes การตัดเนื้อบริเวณดังกล่าวมาย้อม Warthin-Starry จะพบเชื้อในบริเวณดังกล่าว

### Protozoa

Protozoa ไม่ค่อยพบเป็นสาเหตุโรคตับ เชื้อที่มีรายงานได้แก่ microsporidium หรือ cryptosporidium<sup>20,21</sup> ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ ซึ่งเชื้อดังกล่าวมักเกิดโรคในระบบทางเดินน้ำดีบ่อยกว่าในเนื้อตับ อาจพบมีการติดเชื้อ pneumocystis carinii ในตับ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการป้องกัน PCP ด้วย inhaled pentamidine<sup>22</sup> นอกจากนั้น การใช้ low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole ในการป้องกันโรคก็เคยมีรายงานเกิด disseminated disease เช่นกัน การตรวจด้วย ultrasonography หรือ CT จะพบตับโต บางรายพบ punctate calcification ในบริเวณม้าม นอกจากนั้นยังมีรายงานการติดเชื้อ Isospora belli, Leishmania, toxoplasma และ schistosoma ในตับ เป็นต้น

### Neoplasms

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) พบได้ร้อยละ 2.3% ในผู้ป่วย HIV<sup>23</sup> ซึ่งปัจจุบันไม่ค่อยพบในผู้ป่วยที่ได้รับ HAART ผู้ป่วยบางรายอาจมี CD<sub>4</sub> count >200 cell/mm<sup>3</sup> รอยโรค lymphoma มักพบบริเวณ extranodal ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการทางตับเพียงร้อยละ 9-16 เท่านั้น<sup>24</sup> โดยมีอาการไข้สูง ดีซ่าน ปวดท้อง หรือตรวจพบตับโต ไม่ค่อยพบ peripheral lymphadenopathy ตรวจเลือดพบ alkaline phosphatase หรือ LDH ขึ้นสูง การตรวจ CT จะพบ hepatic focal lesion หลายตำแหน่งซึ่งมีขนาดแตกต่างกัน พบ intraabdominal lymphadenopathy และมีรอยโรคในม้ามได้บ่อย

ในยุคแรกที่มีรายงานผู้ป่วยเอดส์ พบว่า Kaposi's sarcoma (KS) จะพบเป็นอาการนำทางคลินิกที่พบได้บ่อย ซึ่งสามารถเกิดในผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> count >200 cell/mm<sup>3</sup> ปัจจุบันพบว่า KS เกิดจากการติดเชื้อ human herpes virus-8 (HHV-8)<sup>25</sup> โรคนี้ติดต่อทางเพศสัมพันธ์โดยเฉพาะในชายรักร่วมเพศ อาการแสดงแรกที่พบบ่อยคือมีรอยโรคที่ผิวหนังและอาจมีรอยโรคในอวัยวะร่วมด้วยเช่นในตับหรือระบบทางเดินอาหาร แต่ไม่ค่อยก่อให้เกิดอาการ

### Viral Disease

การศึกษาต่างๆพบว่ามีอุบัติการณ์การติดเชื้อ hepatotropic viruses สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เนื่องจากไวรัสทั้ง 2 กลุ่มนี้มีทางติดต่อเข้าสู่ร่างกายเช่นเดียวกัน โดยที่ hepatotropic viruses แต่ละชนิดจะมีการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่แตกต่างจากคนทั่วไปที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายปกติ ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

### Hepatitis A Virus

ข้อมูลการศึกษาการติดเชื้อ hepatitis A virus (HAV) ในผู้ป่วย HIV ยังมีเพียงเล็กน้อย การติดเชื้อ HAV จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้น ในชายรักร่วมเพศ multiple sexual partners และผู้ป่วยที่มีพฤติกรรม oral-anal หรือ digital rectal intercourse ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลความรุนแรงหรือผลทางคลินิกเมื่อติดเชื้อ HAV ในผู้ป่วย HIV ว่ามีความแตกต่างจากคนทั่วไปอย่างไร แต่มีรายงานว่าระดับ HIV viral load จะสูงขึ้นชั่วคราวในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HAV ในระยะแรกซึ่งอาจเป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันร่างกายโดย HAV<sup>26</sup>

### Hepatitis B virus

HBV เป็นสาเหตุโรคตับที่สำคัญในหลายประเทศ และพบว่าเชื้อ HIV และ HBV มีทางติดต่อโรคในมนุษย์เช่นเดียวกัน โดยผู้ป่วย HIV ร้อยละ 10 จะมี chronic hepatitis B (CHB) ร่วมด้วย<sup>27</sup> รายงานโรคในช่วงแรกไม่ค่อยพบอาการทางคลินิกของ CHB ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่างๆก่อน แต่ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการใช้ antiretroviral therapy (ART) ที่มีประสิทธิภาพทำให้ผู้ป่วย HIV มีอายุยืนยาวขึ้น การดำเนินของโรคต่างๆที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเปลี่ยนแปลงไป ผู้ป่วย HIV มีอุบัติการณ์ acute hepatitis B บ่อยขึ้นเนื่องจากการให้ hepatitis B vaccination เพื่อป้องกันการติดเชื้อมักไม่ได้ผล

การดำเนินโรค HBV จะเปลี่ยนไปเมื่อมี HIV coinfection จากการศึกษาผู้ชายรักร่วมเพศที่เป็น CHB จำนวน 326 ราย พบว่าอัตราการตายจากสาเหตุโรคตับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วย HBV และ HIV coinfection เท่ากับ 14.2 รายต่อผู้ป่วย 1,000 รายต่อปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HBV เพียงอย่างเดียวมีอัตราการตาย 0.8 รายต่อผู้ป่วย 1,000 รายต่อปี<sup>28</sup> ผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> counts ต่ำจะมีอัตราการตายสูงขึ้น ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานการพบภาวะแข็งสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่ม HBV และ HIV coinfection<sup>29</sup>

### ผลการติดเชื้อ HIV ต่อการดำเนินโรค HBV

ผู้ป่วย CHB ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมี HBsAg และ HBeAg clearance rates ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย<sup>30</sup> ซึ่งเป็นผลจากปัจจัยทางภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>31</sup> การศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วย CHB ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมีอัตราการหายไปของ HBeAg ร้อยละ 12 ในช่วงเวลา 5 ปี ขณะที่ผู้ป่วย CHB ที่ไม่ติดเชื้อ HIV จะมีอัตราการหายไปของ HBsAg ร้อยละ 49 ในระยะเวลาเดียวกัน<sup>30</sup> การติดเชื้อ HIV มีผลต่อ HBV reactivation<sup>32,33</sup> กล่าวคือผู้ป่วยมีระดับ antiHBs ในร่างกายลดลง<sup>33</sup> ทำให้มีระดับ HBV DNA เพิ่มขึ้น<sup>29,30</sup> แต่ระดับ ALT ลดลง<sup>29</sup> ข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่าจำนวนเซลล์ตับที่ถูกทำลายลดลงเนื่องจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายลดลง ผลดังกล่าวอาจทำให้ประสิทธิภาพการรักษา CHB ในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ลดลง

ผู้ป่วย HBV และ HIV coinfection มีรายงานเกิด fibrosing cholestatic hepatitis ซึ่งมีการดำเนินโรคที่รุนแรงและรวดเร็ว<sup>34</sup> โดยพบลักษณะทางพยาธิคือ ballooning degeneration ของเซลล์ตับ และมี HBV antigen ในตับปริมาณมาก สาเหตุอาจเกิดจาก direct cytopathic effect ของ HBV เอง

### ผลของการติดเชื้อ HBV ต่อการดำเนินโรค HIV

ถึงแม้จะมีหลักฐานหลายอย่างสนับสนุนว่า HIV เร่งการดำเนินโรค HBV แต่ผลของ HBV ต่อการดำเนินโรค HIV ยังไม่ชัดเจน การศึกษา 2 รายงานพบความสัมพันธ์ระหว่าง CHB และการดำเนินโรค HIV ในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศจำนวน 80 ราย ซึ่งมี anti-HBc-positive จำนวน 32 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคจนเป็น acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามผู้ป่วย antiHBc positive ส่วนใหญ่มี HBsAg-negative<sup>36</sup> อีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ที่ดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเอดส์ พบมีอัตราการอยู่รอดต่ำกว่าผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่มีการติดเชื้อ HBV แต่การศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรคระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม<sup>37</sup> อย่างไรก็ตามประชากรกลุ่มที่ศึกษายังมีจำนวนน้อย และไม่ได้บอกถึงระยะเวลาการเกิด HIV seroconversion ไว้ แม้ว่าจะมีการศึกษาความรุนแรงของโรค HIV โดยประเมินจากระดับ CD<sub>4</sub> count ก็ยังไม่พบความสัมพันธ์ต่อการดำเนินโรคว่าเป็นอย่างไร<sup>35</sup>

### HIV-HBV coinfection และ highly active antiretroviral therapy (HAART)

การศึกษาผู้ป่วย HBV-HIV co-infection ในยุคก่อนที่มีการใช้ HAART พบว่าผู้ป่วยมีพยาธิสภาพในตับ mild necroinflammation สัมพันธ์กับระดับ aminotransferase ที่ผิดปกติเพียงเล็กน้อย ปัจจุบันเมื่อมีการใช้ HAART พบว่ามีรายงานโรคตับเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งอาจเป็นผลจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายดีขึ้น ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้นทำให้การตอบสนองต่อ HBV เปลี่ยนจาก tolerance phase เข้าสู่ clearance phase เกิด CHB exacerbation บ่อยขึ้น จนเกิดภาวะตับแข็งในที่สุด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ HAART ซึ่งประกอบด้วย lamivudine จะพบการอักเสบของตับลดลง การเพิ่มขึ้นของเอ็นซีเอ็มดับในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ภายหลังได้รับ HAART มีสาเหตุได้หลายประการ ดังนั้นการประเมินผู้ป่วยเพื่อหาสาเหตุก่อนจะพิจารณาหยุดหรือเปลี่ยนชนิดยา จึงมีความสำคัญอย่างมาก สาเหตุของตับอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่

- 1) การติดเชื้อ HBV จะเพิ่มอัตราเสี่ยงการเกิดพิษจากยา antiretroviral<sup>38,39</sup> แต่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่เกิดอาการทางคลินิก severe reversible hepatotoxicity ซึ่งมีระดับ ALT>5-10 เท่าของค่าปกติ ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังเริ่มยาใน 6 เดือนแรก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด hepatic steatosis และ lactic acidosis จากการใช้นucleoside analogues มากขึ้นแม้ว่าจะใช้ยามานานหลายปีแล้วก็ตาม
- 2) Flaring ของเอ็นซีเอ็มดับซึ่งเกิดขึ้นก่อนการเกิด HBeAg seroconversion สาเหตุเกิดจาก Immune reconstruction ทำให้ผู้ป่วยที่เป็น CHB มีระดับ ALT สูงขึ้น ซึ่งไม่เป็นข้อบ่งชี้ให้หยุด HAART

- 3) Reactivation หรือ exacerbation ของ HBV ภายหลังจากหยุด lamivudine ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในการรักษาโรคติดเชื้อ HIV หรือเป็นผลจากการเกิด HBV ติดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ lamivudine มาตลอด
- 4) ปริมาณ HBV ในร่างกายเพิ่มสูงขึ้นในขณะที่ได้รับ HAART โดยไม่ได้เกิดจากการหยุดยาหรือเชื้อติดยา lamivudine<sup>40</sup>
- 5) Superinfection โดย hepatotropic virus ชนิดอื่น เช่น HCV, HDV เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ทุกราย ควรได้รับการประเมินว่ามีการติดเชื้อ HBV ร่วมด้วยหรือไม่ โดยตรวจ HBsAg และ antiHBs Ab ในกรณีที่ได้ผลลบทั้งคู่ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในกรณีที่สงสัย occult hepatitis B ควรทำการตรวจหา anti-HBc และ HBV DNA ไปด้วยในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ ALT ผิดปกติที่ไม่พบสาเหตุอื่น ผู้ป่วยที่ตรวจพบ antiHBc-positive เพียงอย่างเดียว มีอัตราการตรวจพบ HBV DNA ร้อยละ 20-50<sup>41</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลความสำคัญทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มนี้

### การรักษา CHB ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

วัตถุประสงค์ของการรักษาผู้ป่วย CHB เพื่อลดการอักเสบของตับ ป้องกันการเกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับและภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ มากกว่าหวังผลกำจัดไวรัสให้หมดไปจากร่างกาย เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียารักษา HBV ที่มีประสิทธิภาพดีพอในการกำจัด ccc HBV DNA ในเซลล์ตับได้ การรักษาที่ได้ผลจะช่วยให้พยาธิสภาพในตับดีขึ้นและระดับ aminotransferase ลดลง เนื่องจากระดับ HBV viral load ในร่างกายลดลง โดยประเมินจากการหายไปของ HBeAg และเกิด antiHBe ในกระแสเลือด ที่เรียกว่าเกิด HBeAg seroconversion

ผู้ป่วย HBV-HIV coinfection จะพิจารณาให้การรักษา CHB ด้วยยาต้านไวรัสเมื่อไหร่ ให้ใช้ข้อบ่งชี้เช่นเดียวกับผู้ป่วย CHB ที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมกับการประเมินระยะโรค รวมทั้งแผนการรักษาโรคติดเชื้อ HIV ไปด้วยกัน ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนด morbidity และ mortality ในผู้ป่วยแต่ละราย ผลการรักษา CHB ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังมีข้อมูลไม่มากพอ ซึ่งรายงานส่วนใหญ่มีผู้ป่วยที่ติดตามจำนวนน้อยและไม่ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ในปัจจุบันมีอายุอยู่ 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษา CHB คือ interferon-alfa, lamivudine และ adefovir เป็นต้น

### Interferon-alfa

Interferon-alfa เป็นยาที่ใช้ในการรักษา CHB มีฤทธิ์เป็น antiviral และ immunomodulatory agent ข้อมูลการใช้ Interferon ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด แต่พบว่ามีอัตราตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วย CHB ที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย รายงาน meta-analysis ผู้ป่วย HBeAg-positive, CHB จำนวน 837 รายที่ได้รับการรักษาด้วย interferon-alfa ซึ่งมีผู้ป่วย HBV-HIV coinfection จำนวน 55 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการตอบสนองลดลงร้อยละ 38 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>42</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้คำนึงถึงภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยอาจประเมินจาก

CD<sub>4</sub> cell count ก่อนเริ่มการรักษา ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาแบบ randomized จำนวน 2 รายงาน และ case series 5 รายงาน ซึ่งมีผู้ป่วย HBV-HIV coinfection จำนวน 98 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย interferon-alfa พบมีอัตราการเกิด HBeAg seroconversion ร้อยละ 14.3 (ดังตารางที่ 2)<sup>43-48</sup> ผลการศึกษา randomized 2 รายงานซึ่งมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจำนวน 14 ราย ติดตามไปพบว่าผู้ป่วยไม่เกิด spontaneous HBeAg seroconversion เลย<sup>43,44</sup> แม้ว่าผลการศึกษาดังกล่าวบ่งชี้ว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Interferon-alfa ลดลงในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection แต่ไม่ได้มีการประเมินความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายว่าเป็นอย่างไรเช่นกันและเป็นการศึกษาในช่วงที่ยังไม่มีการรักษาด้วย HAART ในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่ข้อมูลจากรายงาน case series ดูเหมือนว่า interferon-alfa ซึ่งเป็น immunomodulatory agent อาจได้ผลตอบสนองมากขึ้นในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายยังดีอยู่เช่น CD<sub>4</sub> cell count > 500 cell/mm<sup>3</sup> อย่างไรก็ตามรายงานดังกล่าวไม่ได้ประเมินปัจจัยของระดับ ALT ว่ามีผลตอบสนองต่อการรักษาอย่างไร ปัจจุบันมีรายงานการใช้ pegylated interferon ในการรักษา CHB ซึ่งไม่มีการติดเชื้อ HIV พบว่ามีผลตอบสนองดี บริหารยาสะดวกขึ้นเพียงสัปดาห์ละครั้ง และผลข้างเคียงน้อยกว่า conventional interferon จึงอาจพิจารณาใช้รักษาผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ในรายที่มีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายอยู่ในเกณฑ์ที่ดีกล่าวคือมีระดับ CD<sub>4</sub> cell > 500 cell/mm<sup>3</sup> เพื่อหลีกเลี่ยง HIV resistance ซึ่งพบบ่อยในกรณีที่ให้การรักษาด้วย oral antiviral agent เพียงชนิดเดียวเพื่อรักษา CHB ในผู้ป่วย coinfection ซึ่งไม่ได้ HAART เพื่อรักษา HIV รวมทั้งช่วยหลีกเลี่ยงปัญหา hepatotoxicity จากยากลุ่ม nucleoside หรือ nucleotide analogues

#### Nucleoside และ nucleotide analogues

lamivudine และ adefovir ซึ่งเป็น nucleoside และ nucleotide analogues ตามลำดับ ปัจจุบันได้รับการรับรองให้รักษา CHB โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง DNA polymerase ทำให้มีการแบ่งตัวของ HBV ลดลง

Lamivudine เป็น oral anti HBV agent ตัวแรกที่ได้รับการรับรองให้รักษา CHB ในขนาด 100 มก.ต่อวัน นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ยับยั้ง HIV reverse transcriptase gene โดยใช้ lamivudine ขนาด 150 มก.วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาอีก 2 ชนิดใน HAART regimen ในการรักษาผู้ป่วย HIV การศึกษา prospective open-label ในผู้ป่วย advanced-HIV จำนวน 40 ราย ที่เป็น CHB ซึ่งได้รับการรักษาด้วย lamivudine นาน 1 ปี พบ undetectable HBV DNA น้อยกว่า 5 pg/ml (molecular hybridization) ร้อยละ 96.3 และ HBeAg seroconversion ร้อยละ 11<sup>24</sup> การวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วย HBV-HIV coinfection จำนวน 697 ราย ซึ่งเป็น advanced HIV จาก CAESAR trial (randomized, double blind, placebo-controlled trial) ที่ศึกษาการใช้ antiretroviral agent ชนิดต่างๆในผู้ป่วย advanced HIV พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ lamivudine นาน 52 สัปดาห์ มีระดับ HBV-DNA ในเลือดลดลงเฉลี่ย 2.7 log<sub>10</sub> copies/ml โดยวิธี PCR (Amplicor) ในขณะที่ระดับ HBV DNA ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาดังกล่าวยังแสดงให้เห็นประโยชน์ของ lamivudine ที่ใช้เป็นยาชนิดหนึ่งร่วมกับ antiretroviral agent อื่นๆในการควบคุม HIV

ปัญหาสำคัญของการใช้ lamivudine รักษา CHB คือการเกิด lamivudine resistance HBV strains โดยเกิด mutation บริเวณ YMDD motif ของ HBV นอกจากนั้นยังพบการเกิด HIV resistance ต่อ lamivudine ในบริเวณ YMDD motif ของ HIV เช่นกัน การศึกษา retrospective cohort ในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection พบอุบัติการณ์เกิด HBV resistance ต่อ lamivudine ในอัตราร้อยละ 50 และ 90 ภายหลังจากการรักษา 2 และ 4 ปีตามลำดับ<sup>52</sup> โดยพบว่า CD<sub>4</sub> count ที่ลดลงและระยะเวลาการรักษาด้วย lamivudine จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HBV resistance แต่ยังไม่มีความสำคัญทางคลินิกของการเกิดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection

การใช้ lamivudine ขนาด 150 มก วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection แม้ว่าจะมีประสิทธิผลช่วยลดระดับ HBV DNA ในร่างกาย แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลต่อการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพภายในตับหลังการรักษา ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา lamivudine ใช้รักษาผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ที่เกิดจาก HBV precore mutant

Adefovir dipivoxil (ADV) เป็น prodrug ของ adefovir ออกฤทธิ์ยับยั้ง viral DNA polymerase มีการศึกษา open-label pilot ที่ยังดำเนินอยู่ในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ซึ่งเกิด lamivudine-resistant HBV จำนวน 35 ราย ใช้ ADV 10 มก.ต่อวัน สามารถทำให้ HBV DNA ในเลือดลดลงโดยเฉลี่ย -3.40 และ -4.01 log<sub>10</sub> copies/ml เมื่อใช้ยานาน 24 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ ผู้ป่วย 15 รายมีระดับ aminotransferase สูงขึ้นชั่วคราวภายหลังเริ่มยา 8-24 สัปดาห์ และลดลงมาต่ำกว่าก่อนเริ่มยา มีผู้ป่วย 2 รายเกิด HBeAg seroconversion ภายหลังรักษา 60 สัปดาห์ โดยที่เมื่อผู้ป่วย 15 ราย ภายหลังได้ยานาน 48 สัปดาห์ ตรวจติดตามพยาธิสภาพในตับพบ necroinflammation ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบการเกิด HBV DNA polymerase และ HIV RNA reverse transcriptase gene mutation เลยตลอดการรักษานาน 48 สัปดาห์ โดยที่ ADV ไม่มีผลต่อระดับ HIV RNA และ CD<sub>4</sub> cell count<sup>53</sup>

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็น prodrug ของ tenofovir ซึ่งอยู่ในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitor มีประสิทธิภาพควบคุม wild type และ lamivudine resistant HBV ในหลอดทดลอง นอกจากนั้นยังมีประสิทธิภาพต่อ nucleoside resistant HIV ซึ่งได้รับการรับรองใช้รักษา HIV ในขนาด 800 มกต่อวัน รายงานการใช้ TDF เสริมในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ซึ่งเกิด lamivudine resistant HBV ขณะที่ได้รับ antiretroviral agent อยู่ พบว่าทำให้ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงได้<sup>29,30</sup> แต่ยังคงต้องการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากระยะยาวต่อไป

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ดังแผนภูมิที่ 1 ผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ที่มีข้อบ่งชี้ในการเริ่ม anti-HIV therapy ควรเลือกสูตรยา antiretroviral ที่ประกอบด้วย lamivudine ขนาด 150 มกวันละ 2 ครั้ง หลีกเลี่ยงการใช้ lamivudine monotherapy ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาสูง ในกรณีที่เกิด lamivudine resistant HBV แล้วผู้ป่วยบางรายอาจเกิดตับอักเสบรุนแรง จนทำให้เกิดตับวาย จึงควรพิจารณาใช้ adefovir 10 มกต่อวัน หรือ tenofovir เสริมสูตรยาเดิม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี moderate ถึง severe fibrosis



จากการประเมินพยาธิสภาพก่อนการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับ ADV อาจพบระดับ aminotransferase เพิ่มขึ้นในระยะแรกซึ่งบ่งถึงประสิทธิภาพการรักษามากกว่าการเกิด hepatotoxicity สำหรับผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้เริ่ม anti HIV therapy และมี CD<sub>4</sub> cell count >500 cell/mm<sup>3</sup> ตรวจพบ CHB ควรประเมินพยาธิสภาพในต้นพิจารณาการรักษา โดยถ้าพบเพียง minimal liver disease แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยไปก่อน แต่ถ้าพยาธิสภาพพบ moderate-severe fibrosis ร่วมกับ ALT  $\geq 2$  และ HBV DNA  $< 2.8 \times 10^8$  copies/ml อาจเลือกให้การรักษา CHB ด้วย interferon alfa หรือ pegylated interferon เป็นเวลา 16 สัปดาห์ก่อน เพื่อหลีกเลี่ยง antiretroviral hepatotoxicity รวมทั้ง HIV และ HBV resistant strain ในกรณีที่ไม่ได้ผลจึงค่อยเริ่ม HAART ซึ่งประกอบด้วย lamivudine และ tenofovir หรือ adefovir เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพการใช้ lamivudine หรือ tenofovir monotherapy ในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection รวมทั้งมีข้อด้อยของการให้ยาดังกล่าวข้างต้น

### Hepatitis C virus

HCV และ HIV เป็นเชื้อไวรัสที่มีความสำคัญในการก่อโรคทั่วโลก โดยมีการประมาณการว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ประมาณ 1 ใน 3 จะมีการติดเชื้อ HCV ร่วมด้วย<sup>56,57</sup> เนื่องจากไวรัสทั้ง 2 ชนิดมีทางติดต่อเช่นเดียวกัน จึงพบมีอัตราการติดเชื้อมากกว่าสูงในผู้ป่วยที่ฉีดยาเสพติดเข้าเส้นเลือด HCV-HIV coinfection มีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากเชื้อ 2 ชนิดมีผลส่งเสริมซึ่งกันและกัน ทำให้โรคไวรัสตับอักเสบนานขึ้นดำเนินโรคไปมากและเร็วขึ้นเชื้อ HCV และ HIV ทั้ง 2 ชนิดเป็น single-stranded RNA viruses ภายหลังการติดเชื้อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะมีการดำเนินโรคไปอย่างรวดเร็วไม่แสดงอาการทางคลินิก ในระยะแรกเชื้อ HIV จะมีการเพิ่มจำนวนใน CD<sub>4</sub> T lymphocyte ในขณะที่ HCV จะมีการติดเชื้อเพิ่มจำนวนในเซลล์ตับ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี CD<sub>4</sub> T cell จำนวนลดลง ส่งผลให้ HCV-specific immune surveillance และการทำงานของ intrahepatic helper T cell ลดลง ทำให้มีการเพิ่มจำนวน HCV และติดเชื้อในตับมากขึ้น เกิดภาวะตับอักเสบนานดำเนินโรคไปเรื่อยๆ จนเกิดภาวะตับแข็ง ตับวาย หรือ hepatocellular carcinoma ในที่สุด

### ผลของการติดเชื้อ HIV ต่อการกำเนิดโรค HCV

การติดเชื้อ HIV จะมีผลต่อการดำเนินโรค HCV ทำให้ chronic hepatitis C (CHC) มีการอักเสบรุนแรงมากขึ้น จนเกิดโรคตับแข็งซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วย HIV โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ antiretroviral agent ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา HIV ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น จนแสดงอาการโรคตับในเวลาต่อมา การศึกษาต่างๆพบว่าผู้ป่วย HCV-HIV coinfection มีปริมาณ HCV ในเลือดสูงทำให้เกิด hepatic fibrosis เร็วขึ้น มีอุบัติการณ์เกิดภาวะตับแข็งได้บ่อยและอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เพียงอย่างเดียว<sup>58</sup> ผู้ป่วย HCV-HIV coinfection จะมี fibrosis ในตับเพิ่มมากขึ้นเมื่อ CD<sub>4</sub> cell count ลดลง<sup>60</sup> การศึกษาต่างๆ

พบว่า การติดเชื้อ HIV การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อ HCV ตั้งแต่อายุน้อยๆ รวมทั้ง CD<sub>4</sub> cell count <200 cell/mm<sup>3</sup> เป็นปัจจัยบ่งชี้การเกิด hepatic fibrosis เร็วขึ้นในผู้ป่วย HCV-HIV coinfection<sup>61</sup>

### ผลการติดเชื้อ HCV ต่อการดำเนินโรค HIV

รายงานการติดเชื้อ HCV ต่อการดำเนินโรค HIV ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ การศึกษา cohort ผู้ป่วย HCV-HIV coinfection พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรค HIV ไปเป็นเอดส์อย่างรวดเร็ว และมีการเพิ่มจำนวน CD<sub>4</sub> T cell ภายหลังการรักษาด้วย antiviral therapy เป็นไปอย่างช้าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เพียงอย่างเดียว<sup>38</sup> แต่ผลการศึกษาจากหลายรายงานไม่พบว่าการติดเชื้อ HCV จะมีผลต่อ CD<sub>4</sub> cell counts อย่างไร และไม่พบอัตราเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปเป็นเอดส์ หรือเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>57,54,65</sup> แม้ว่า HCV จะไม่มีผลโดยตรงต่อการดำเนินโรคของ HIV แต่การดูแลรักษาผู้ป่วย HIV ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยก็เปลี่ยนไป เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบระดับ aminotransferase สูงผิดปกติได้บ่อย จึงมีแนวโน้มที่แพทย์จะไม่เริ่มการรักษาด้วย antiretroviral agent เนื่องจากกังวลการเกิด hepatotoxicity และผู้ป่วยบางรายยังใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือดอยู่<sup>64</sup> antiretroviral agent โดยเฉพาะกลุ่ม protease inhibitors เช่น ritonavir จะมีอุบัติการณ์การเกิด hepatotoxicity เพิ่มขึ้น แต่ผลการศึกษาจากหลายรายงานไม่พบอัตราเสี่ยงของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น<sup>39,66,67</sup>

### Transmission risks ในผู้ป่วย HCV-HIV coinfection

Parenteral transmission เป็นทางติดต่อสำคัญของเชื้อไวรัสทั้ง 2 ชนิด ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้แก่ผู้ใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด hemophilia ผู้มีประวัติได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์เลือดที่มีการปนเปื้อนเชื้อไวรัสดังกล่าว ผู้ป่วย HIV ที่ฉีดสารเสพติดเข้าเส้นเลือด พบอุบัติการณ์ HCV-HIV coinfection ร้อยละ 50-90<sup>31</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ HCV viremia สูง พยาธิสภาพของตับมีอัตราการเกิด fibrosis เร็วขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เพียงอย่างเดียว<sup>59</sup> มีรายงานการติดเชื้อ HCV ทางเพศสัมพันธ์ โดยตรวจพบ anti-HCV ในคู่นอนของผู้ป่วย HCV-HIV coinfection ร้อยละ 9.1<sup>68,69</sup> อัตราการติดเชื้อ HCV ทาง vertical transmission ในผู้ป่วย HCV-HIV coinfection สูงขึ้นเป็นร้อยละ 19.4 ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ HCV viremia ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>70</sup>

### Screening และการวินิจฉัย HCV ในผู้ป่วย HIV

เนื่องจากอุบัติการณ์ของ HCV-HIV coinfection เพิ่มขึ้นจึงมีคำแนะนำให้ตรวจหาการติดเชื้อ HCV ในผู้ป่วย HIV ทุกราย โดยตรวจ anti-HCV ด้วยวิธี enzyme immunoassay (EIA) generation 2 หรือ 3 การตรวจ anti HCV อาจให้ผลเป็นลบในผู้ป่วย acute HCV infection ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่องอย่างมาก การศึกษาหนึ่งพบว่า การติดเชื้อ HIV ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความไวในการตรวจพบ anti-HCV ด้วยวิธี EIA<sup>71</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ George และคณะ<sup>72</sup> พบว่าสามารถตรวจพบ HCV RNA ในผู้ป่วยที่ตรวจ

anti-HCV ได้ผลลบสูงถึงร้อยละ 20 ดังนั้นในผู้ป่วย HIV ที่สงสัยการติดเชื้อ HCV แต่ตรวจไม่พบ anti-HCV โดยเฉพาะในรายที่มีระดับเอ็นซีเอ็มระดับสูงผิดปกติโดยไม่พบสาเหตุอื่น ควรทำการตรวจ HCV RNA ในเลือดเพิ่มเติม ผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-HCV ให้ผลบวก ควรได้รับการตรวจ HCV RNA quantitative RT-PCR เพื่อยืนยันการติดเชื้อ HCV และใช้เป็นข้อมูลเปรียบเทียบในการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ การตรวจ HCV genotype สามารถช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon ได้ดีที่สุด ผู้ป่วย HCV-HIV coinfection ที่จะพิจารณาให้การรักษา HCV ควรได้รับการทำ liver biopsy เพื่อประเมิน necroinflammation activity และ fibrosis ทุกรายแม้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับ aminotransferase ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และยังช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคที่อาจทำให้เกิดตับอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่นตับอักเสบจากแพ้ยา หรือการดื่มแอลกอฮอล์ การทำ liver biopsy ในผู้ป่วย HIV ปลอดภัยเหมือนผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV<sup>73</sup>

### การรักษา HCV-HIV coinfection

เป้าหมายของการรักษา HCV เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสหรือลดการเกิด fibrosis ในตับในกรณีที่ไม่สามารถกำจัดไวรัสให้หมดไปได้ การใช้ PEG-interferon alfa ร่วมกับ ribavirin ถือเป็นมาตรฐานการรักษานักผู้ป่วย CHC การศึกษา การตอบสนองต่อการรักษาโดยประเมินจาก HCV RNA kinetics พบว่าเกิดจากคุณสมบัติ antiviral มากกว่า immunomodulatory effect ข้อมูลในปัจจุบันบ่งชี้ว่าผู้ป่วย HCV-HIV coinfection อาจมี sustained virologic response (SVR) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เพียงอย่างเดียว (ดังตารางที่ 3)<sup>74-85</sup> ผล Interim analysis ของการศึกษา AIDS Clinical Trials Groups (ACTG) ที่ใช้ PEG-interferon alfa และ ribavirin รักษา CHC ในผู้ป่วย HCV-HIV coinfection พบว่าตรวจไม่พบ HCV RNA ร้อยละ 44 ภายหลังได้รับการรักษาแล้ว 24 สัปดาห์<sup>85</sup> อีกการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย PEG-interferon alfa และ ribavirin ได้ end of treatment response (ETR) ที่เวลา 48 สัปดาห์ ร้อยละ 38<sup>84</sup> นอกจากนั้นการศึกษา HCV viral kinetics บ่งว่าผู้ป่วย HCV-HIV coinfection มีระดับ HCV RNA สูงขึ้น ซึ่งทำให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง ดังนั้นในอนาคต การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจต้องการขนาด PEG-interferon alfa ในขนาดสูงและนานขึ้น แต่จะเพิ่มผลข้างเคียงของยามากขึ้น ซึ่งยังคงต้องรอข้อมูลการศึกษาต่อไป

ปัญหาสำคัญของการใช้ interferon-alfa ในการรักษา CHC คือ myelosuppression ซึ่งอาจมีผลทำให้ CD<sub>4</sub> cell count ลดลง เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส ดังนั้นผู้ป่วยที่มีระดับ CD<sub>4</sub> cell count <100 cell/mm<sup>3</sup> จะเป็น relative contraindication ต่อการใช้ interferon-alfa ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาโรคติดเชื้อ HIV ก่อน เพื่อเพิ่มระดับ CD<sub>4</sub> cell count ในร่างกาย สำหรับกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ CD<sub>4</sub> cell count >100 cell/mm<sup>3</sup> ผู้ป่วยรายไหนจะเหมาะสมให้การรักษา HCV ยังคงต้องรอการศึกษาที่เป็น large multicenter ต่อไป

การรักษา HCV ในปัจจุบันด้วยยา interferon และ ribavirin ไม่ใช่ specific antiviral agent ซึ่งมีผลข้างเคียงของการรักษาต่างๆมาก การศึกษาชนิดอื่นๆ ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงต่อ HCV genome เช่น HCV polymerase inhibitors, antisense oligonucleotide HCV inhibitors, recombinant human albumin-IFN

fusion proteins และ human monoclonal antibodies ต่อ HCV envelope protein E2 เป็นต้น ยาเหล่านี้อาจมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วย HCV-HIV coinfection โดยเฉพาะกลุ่มที่มี CD<sub>4</sub> cell count ต่ำโดยอาจใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน

### Hepatitis E Virus

Hepatitis E virus (HEV) มีรายงานพบอุบัติการณ์ HEV antibodies (anti-HEV) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เมื่อเปรียบเทียบกับชายรักร่วมเพศหรือกลุ่มที่ใช้ยาเสพติดฉีดเส้น แต่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV<sup>86</sup> อีกรายงานหนึ่งจากประเทศรัสเซียพบ anti HEV สูงร้อยละ 11.1 ในผู้ป่วย HIV เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป และนักโทษที่ไม่ติดเชื้อ HIV ร้อยละ 1.7 และ 8 ตามลำดับ ซึ่งพบอุบัติการณ์ตรวจพบ anti HEV สูงขึ้น ในผู้ป่วย HIV ที่โรคดำเนินรุนแรงขึ้น โดยผู้ป่วยเอดส์จะพบ anti HEV ให้ผลบวกร้อยละ 4.3 แต่อีกการศึกษาหนึ่งไม่พบอุบัติการณ์ anti HEV สูงขึ้นในผู้ป่วย HIV<sup>88</sup> ซึ่งยังคงต้องรอการศึกษาทางระบาดวิทยา การดำเนินโรคและผลทางคลินิกของ HEV ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

### Hepatitis G Virus

Hepatitis G virus (HGV) เป็นไวรัสกลุ่ม flavivirus ปัจจุบันยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกในคนปกติ การศึกษาจากประเทศสเปน พบ HGV RNA ร้อยละ 14 ในผู้ป่วย HIV ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 3 ในกลุ่มบุคคลทั่วไปที่มาบริจาคเลือด<sup>89</sup> การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบ HGV RNA ร้อยละ 23 ในตัวอย่างตรวจ plasma ของผู้ป่วย 192 ราย แต่ไม่พบความแตกต่างความถี่ของเอ็นซีเอ็มดับผิดปกติ, CD<sub>4</sub> cell count และ HIV viral load ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี HGV<sup>90</sup> แต่อีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย hemophiliacs ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับ HGV จะมี CD<sub>4</sub> cell count สูงกว่าผู้ป่วย HIV ที่ไม่ติดเชื้อ HGV รวมทั้งมีอัตราการดำเนินโรคเป็นเอดส์ ช้ากว่า<sup>91</sup> จะเห็นว่าความสำคัญทางคลินิกของ HGV ในผู้ป่วย HIV ยังไม่ชัดเจน แต่ข้อมูลบ่งชี้ว่าไม่น่ามีผลต่อการเกิดโรคดับ

### HIV

การศึกษาในห้องทดลองพบว่า Kupffer cell และ sinusoidal endothelial cell ของมนุษย์อาจมีการติดเชื้อ HIV ได้ผ่านทาง CD<sub>4</sub> cell receptors<sup>67-68</sup> รวมทั้งการศึกษาด้วยวิธี immunohistochemical ของเนื้อตับก็พบ HIV ใน Kupffer cells<sup>94</sup> อย่างไรก็ตามไม่สามารถตรวจพบ HIV RNA (PCR) ในเนื้อตับผู้ป่วย HIV ทุกราย และไม่พบลักษณะจำเพาะของพยาธิสภาพในตับ<sup>95</sup> จากข้อมูลดังกล่าวยังไม่สามารถบอกได้ว่าการติดเชื้อ HIV ในตับจะทำให้เกิดพยาธิสภาพเฉพาะแบบใด มีผลรบกวนการทำงานของ Kupffer cell อย่างไรหรือเป็นแหล่งการเพิ่มปริมาณ HIV ในตับเท่านั้น

### Cytomegalovirus

แม้ว่า cytomegalovirus (CMV) จะเป็นเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยในผู้ป่วยเอดส์ แต่ไม่ค่อยพบการติดเชื้อในตับ ซึ่งรายงานส่วนใหญ่พบอุบัติการณ์น้อยกว่าร้อยละ 5<sup>71</sup> เมื่อตรวจทางพยาธิจะพบว่า CMV จะอยู่ใน

sinusoidal endothelial cell และมีการอักเสบตบอบสนองโดยรอบเพียงเล็กน้อย ซึ่งยังไม่ชัดเจนว่า CMV มีบทบาทอย่างไรต่ออาการทางคลินิกของโรคตับ ผู้ป่วย CMV บางรายอาจมีตับอักเสบเฉียบพลัน ในกรณีนี้ควรให้การรักษาด้วย gancyclovir<sup>97</sup>

#### Hepatotropic viruses

Varicella zoster มีรายงานการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยเอดส์<sup>98</sup> แม้ว่าจะให้การรักษาด้วย acyclovir ผู้ป่วยยังเกิด chicken pox และมีการติดเชื้อรุนแรงของอวัยวะต่างๆในช่องท้อง เกิดภาวะตับวายเสียชีวิตในที่สุด

Epstein-Barr virus สามารถทำให้เกิดตับอักเสบเฉียบพลัน มีรายงานการเกิด hemophagocytic syndrome ในผู้ป่วย HIV โดยมีไข้สูง การทำงานของตับผิดปกติ และ pancytopenia<sup>99</sup>

#### Antiretroviral – associated liver injury

ปัจจุบันมี antiretroviral agents ที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วย HIV (ดังตาราง 4) ซึ่งสามารถแบ่งยาเป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ nucleoside/nucleotide analog reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors และ protease inhibitors การรักษาผู้ป่วย HIV ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด ที่เรียกว่า highly active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งในประเทศพัฒนาแล้วมีการใช้ HAART อย่างมาก พบว่าอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง แต่จะพบผลข้างเคียงจากการใช้ยาต่างๆเป็นปัญหามากขึ้นโดยเฉพาะ hepatotoxicity ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในแต่ละกลุ่มต่อไป

#### Nucleoside / nucleotide analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI)

Nucleoside analogs (NAs) เคยใช้เป็น single หรือ dual-NA regimen ในการรักษาผู้ป่วย HIV ก่อนจะมีการใช้ HAART ในปัจจุบัน โดยที่ NAs เป็น prodrug ของ triphosphate nucleotides ออกฤทธิ์แย่งจับกับ endogenous nucleotides ที่ตำแหน่งสำคัญของ reverse transcriptase ทำให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัว HIV

การศึกษาทางระบาดวิทยาคลินิกในระยะแรกพบ hepatotoxicity grade 3 หรือ 4 (ระดับ serum ALT  $\geq 5-10$  หรือ  $\geq 10$  ของค่าปกติ ตามลำดับ) จากยากลุ่มนี้ได้บ่อย<sup>100-109</sup> คือ zidovudine (AZT) 7%, didanosine (ddI) 16% และ stavudine (d4T) 9-13% แต่พบอุบัติการณ์จากยา lamivudine (3TC), abacavir (ABC) และ tenofovir (TFV) น้อยกว่าร้อยละ 1 ในการศึกษาในระยะแรกเป็นต้น<sup>110-112</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีการทำงานของตับผิดปกติมักไม่มีอาการ พบผู้ป่วยตับแข็งอักเสบที่แสดงอาการทางคลินิก ประมาณ 1-15 รายต่อผู้ใช้ยา 1,000 รายต่อปี ที่เป็นเช่นนั้นเนื่องมาจากมีการใช้ยาขนาดสูงในระยะแรก ซึ่งมักเกิดจาก AZT, ddI และ d4T โดยตรวจพบตับโต การทำงานของตับผิดปกติสาเหตุจาก hepatic steatosis และมีอาการของ lactic acidosis ซึ่งเรียกกลุ่มอาการเหล่านี้ว่า lactic acidosis syndrome มักพบหลังใช้ยามานาน 3-12 เดือนแล้ว<sup>114</sup> ผู้ป่วยที่มีระดับ lactate ในเลือดสูงมากกว่า 10 mmol/L จะมีอัตราตายสูงมากกว่าร้อยละ 60<sup>114</sup>

กลไกการเกิด NRTI – induced hepatotoxicity ยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่า NRTI ไปยับยั้ง human DNA polymerase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้าง mitochondrial DNA ส่งผลให้เกิด mitochondrial failure สาเหตุจากขบวนการ oxidative phosphorylation ใน mitochondria ลดลง ทำให้ระหว่างเกิดขบวนการ glycolysis จะมี nicotinamide – adenine dinucleotide (NADH) สะสมในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งเสริมให้มีการเปลี่ยน pyruvate ไปเป็น lactate เกิดภาวะ hyperlactatemia พบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่กิน NRTI มานาน ร้อยละ 10 – 20<sup>114</sup> ระดับ lactate ในเลือดจะลดลงมาปกติเมื่อหยุดยา<sup>114</sup> นอกจากนั้นความผิดปกติดังกล่าวยังรบกวน fatty acid oxidation ภายในเซลล์ตับเกิดการสะสม free fatty acids ในรูป triglyceride จนเกิด hepatic steatosis ในเวลาต่อมา

ปัจจัยส่งเสริมการเกิด lactic acidosis ยังไม่ทราบชัดเจน แต่พบว่า stavudine (d4T) เป็นยาที่พบ severe NRTI – related hepatotoxicity บ่อยที่สุด บางรายงานพบว่าการใช้ d4T และ ddI ร่วมกัน อาจมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมากขึ้น<sup>113,114</sup> ในขณะที่การใช้ ABC, AZT และ 3TC ร่วมกันไม่ค่อยพบอุบัติการณ์เกิด hepatotoxicity เท่ากับ dual-NA regimen อื่นๆ<sup>115, 116</sup> ผู้ป่วย CHB หรือ CHC จะมีโอกาสเสี่ยงเกิด mild, asymptomatic NRTI-related hepatotoxicity<sup>117,118</sup> แต่ไม่มีพบความสัมพันธ์ต่อการเกิด lactic acidosis syndrome ผู้ป่วยหญิงรูปร่างอ้วน อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hepatotoxicity ในบางรายงาน<sup>120,121</sup> ภาวะขาด cofactor ต่างๆเช่น thiamine และ riboflavin อาจทำให้ผู้ป่วย HIV เกิด lactic acidosis ได้บ่อยเนื่องจากการขาดสารเหล่านี้ทำให้เกิด mitochondrial necrosis<sup>121</sup>

การตรวจ venous lactate ใช้เป็นการตรวจเบื้องต้นเพื่อช่วยวินิจฉัย lactic acidosis syndrome แต่ไม่สามารถแยกภาวะ severe lactic acidosis ออกจาก chronic hyperlactatemia การตรวจ mitochondria DNA/nuclear DNA ratio อาจช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิด mitochondrial damage ได้ แต่ยังอยู่ในการทดลอง<sup>121</sup>

ปัจจุบันการรักษา lactic acidosis syndrome คือหยุดยา NRTI ไม่มีการรักษาจำเพาะ ให้รักษาแบบประคับประคองตามอาการ มีรายงานการใช้ essential cofactor เช่น thiamine และ riboflavin ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก<sup>122,123</sup> โดยให้ vitamin B complex ทางเส้นเลือดดำวันละ 2 ครั้ง หรือ thiamine 100 มก, riboflavin 20 มก, nicotinamide 200 มก, pyridoxine 20 มก รวมทั้งให้ Coenzyme Q<sub>10</sub> 50 มก ต่อวัน, L-carnitine 1000 มก ทางเส้นเลือดดำวันละ 2 ครั้ง เป็นต้น แต่ยังคงรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มขึ้น ซึ่งในอนาคตอาจให้สารเหล่านี้เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะดังกล่าว

Abacavir เป็นยาในกลุ่ม NRTI ที่อาจทำให้เกิด hepatotoxicity ด้วยกลไกที่ต่างจากยาในกลุ่มเดียวกัน คือเกิด hypersensitivity reaction ซึ่งส่วนใหญ่เกิดภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา แต่ยังไม่มียารายงานภาวะตับวายจากยาชนิดนี้<sup>111</sup>

## Non – nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

การศึกษา ยา nevirapine (NVP), delavirdine (DLV) และ efavirenz (EFV) ในช่วงแรกไม่ค่อยพบ hepatotoxicity ที่มีอาการทางคลินิกชัดเจน รายงานการใช้ nevirapine พบระดับ GGT ขึ้นสูงในผู้ป่วย ประมาณร้อยละ 10<sup>25</sup> ต่อมา มีรายงานตับอักเสบที่ไม่มีอาการทางคลินิกบ่อยขึ้นหลังจากยาได้ถูกรับรองให้ใช้ รักษาผู้ป่วย HIV และเมื่อมีการใช้ nevirapine เป็นยาสำหรับ post-exposure HIV prophylaxis ก็พบปัญหา hepatotoxicity จากยาชนิดนี้เพิ่มมากขึ้น โดยพบ NVP-associated liver injury 2 รูปแบบ คือ early form จะพบการทำงานของตับผิดปกติ ร่วมกับ cutaneous hypersensitivity และหรือ eosinophilia ซึ่งมักเกิดในช่วง 6 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา รูปแบบต่อมาคือ delayed variant ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ค่อยมี extrahepatic manifestation มักเกิดหลังได้ยา 2-3 เดือนแล้ว ผู้ป่วยแพ้ยา NVP ส่วนใหญ่มักเป็นแบบหลัง

Hypersensitivity reaction มักเกิดขึ้นภายหลังได้ยาไม่กี่สัปดาห์ มีอาการทางคลินิกคือ fever, hypotension และ rash ซึ่งในบางรายอาจเกิด Steven – Johnson syndrome ร่วมกับตรวจเลือดพบการทำงานของตับผิดปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบลักษณะบ่งชี้ hypersensitivity อื่นๆคือ leukocytosis และ eosinophilia ระดับ immunoglobulin E (IgE) เพิ่มสูงขึ้น reaction นี้มักพบในผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> counts ระดับสูงเช่น ผู้หญิงที่มี CD<sub>4</sub> count > 250 cell/mm<sup>3</sup> หรือผู้ชายที่มี CD<sub>4</sub> >400 cell/mm<sup>3</sup> ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงพบว่าบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับ NVP เพื่อใช้เป็น post-exposure HIV prophylaxis จึงพบ hypersensitivity บ่อยขึ้น<sup>26</sup> ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วย HIV ด้วย HAART จะไม่เริ่มในผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> >350 cell/mm<sup>3</sup>

รายงานการใช้ NNRTI-combining antiretroviral therapy ในผู้ป่วย HIV จำนวน 568 รายด้วยยา EFV 312 ราย และ NVP 256 ราย พบ severe hepatotoxicity (grade 3 หรือ 4) ร้อยละ 15.6 และ 8 ในกลุ่ม NVP และ EFV ตามลำดับ พบ late onset hepatotoxicity ร้อยละ 32 ในกลุ่มที่ได้ NVP ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ EFV ร้อยละ 50 มักเกิดตับอักเสบในช่วง 12 สัปดาห์แรก ภายหลังเริ่มยา อุบัติการณ์ดังกล่าวจะพบสูงขึ้นในผู้ป่วย chronic viral hepatitis และได้รับการรักษาด้วย protease inhibitors รวมด้วย ผู้ป่วยที่เกิด NVP-related toxicity เมื่อเปลี่ยนชนิดยาเป็น EFV จะไม่เกิด hepatotoxicity อีก แสดงว่า reaction ดังกล่าวเกิดขึ้นต่อชนิดยามากกว่ากลุ่มยา

The Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG)<sup>126</sup> ทำการวิเคราะห์การศึกษา 21 รายงานซึ่งมีผู้ป่วย HIV รวมจำนวน 10,611 รายพบมีอุบัติการณ์เกิด severe hepatotoxicity จาก NVP และ EFV ใกล้เคียงกัน แต่ผู้ป่วยที่เข้ายา DLV มีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 3.6 เท่านั้น (ดังตาราง 5)

มีรายงานผู้ป่วย HIV 1 ราย ซึ่งไม่มีการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นร่วมด้วย hepatitis co-infection ได้รับการรักษาด้วย EFV base HAART regimen เกิด fulminant hepatic failure<sup>127</sup> รายงาน retrospective analysis ผู้ป่วยที่ใช้ NNRTI พบว่ามีอุบัติการณ์ hepatotoxicity สูงขึ้นในผู้ป่วย HBV หรือ HCV – HIV coinfection แต่ไม่พบอุบัติการณ์ severe hepatotoxicity แตกต่างกันเมื่อรักษาด้วยยา NVP, EFV หรือ DLV<sup>128</sup>

### Protease inhibitors (PIs)

Protease inhibitors เป็น peptidomimetic molecules ที่ออกฤทธิ์ต่อ HIV-I aspartic protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ตัด precursor viral polyprotein, gag-pol ได้เป็น constituent protein เช่น reverse transcriptase ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้จะทำให้ได้ immature noninfectious viral particles<sup>129</sup> ยาในกลุ่ม PIs จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย cytochrome P450 3A4 enzyme system<sup>129</sup> ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับแข็งจะต้องปรับขนาดยา PIs ลดลง นอกจากนั้นยังต้องระวัง drug – drug interactions โดยเฉพาะกรณีที่ใช้ยาซึ่งอาศัย cytochrome P450 system ในการเปลี่ยนแปลงยาเช่นกัน ร่วมในการรักษาด้วย<sup>129</sup>

การติดตามการใช้ยา PIs พบอุบัติการณ์ severe hepatotoxicity ร้อยละ 5–18<sup>117,130</sup> แต่มีอาการทางคลินิกเพียงร้อยละ 1.5 – 5.0 เท่านั้น indinavir มีรายงานเกิด reversible, asymptomatic indirect hyperbilirubinemia ซึ่งมีอาการทางคลินิกคล้าย Gilbert 's syndrome ภาวะนี้ทำให้ไม่มีเซลล์ตับตาย ดังนั้นภาวะดังกล่าวจึงไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ในการหยุดยา

Chronic viral hepatitis B และ C เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด HAART-related hepatotoxicity ซึ่งสูงถึง 3 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อดังกล่าว<sup>117,130</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย และเมื่อให้ยาต่อไปจะพบว่าการทำงานของตับค่อยๆดีขึ้นในเวลาหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่จะดำเนินโรคจนมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบ Ritonavir เป็นยา PI ชนิดเดียวที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด severe HAART related hepatotoxicity โดยตรงเมื่อใช้ในขนาดสูง ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ ritonavir ขนาดน้อยกว่า 400 มก ต่อวัน ร่วมกับ boost serum level ด้วย PIs ชนิดอื่น เช่น lopinavir, indinavir และ saquinavir เป็นต้น<sup>117</sup>

กลไกการเกิด PI – associated hepatotoxicity ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมุติฐานว่าอาจเกิดจาก

1. Immune reconstitution เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วย HIV ที่ระบบภูมิคุ้มกันดีขึ้นภายหลังรักษาด้วย HAART จะมี CD<sub>4</sub> cell count เพิ่มขึ้น เกิด viral hepatitis seroconversion และ hepatic dysfunction ตามมา<sup>131, 132</sup> แต่สมมุติฐานนี้ไม่สามารถอธิบายการเกิด hepatotoxicity ในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบาก่อนได้
2. Relief of HIV – hepatitis C viral antagonism  
การศึกษาหลายรายงานพบว่าระดับ HCV viral load ในผู้ป่วยกลับสูงขึ้นภายหลังเริ่ม HAART ทำให้เกิดตับอักเสบเกิดขึ้นในเวลาต่อมา สาเหตุจากระดับ lymphocyte, monocytes และ macrophages ในร่างกายที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งเซลล์เหล่านี้เป็นแหล่งที่อยู่ของ HCV เพื่อเพิ่มปริมาณในร่างกายทำให้มี HCV เพิ่มมากขึ้นในเวลาต่อมา
3. Decreased metabolic clearance of antiretroviral drugs  
PIs ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย cytochrome P450 system ดังนั้นผู้ป่วยที่มี viral hepatitis coinfection และตับอักเสบบ่อยก่อนจะทำให้ระดับ PIs ในเลือดสูงเกินระดับรักษา เกิด hepatotoxicity ได้ง่ายขึ้น



**แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เกิด antiretroviral therapy – related hepatotoxicity ซึ่งไม่เป็นโรคตับมาก่อน**

ควรทำการตรวจการทำงานของตับ ทุก 4 สัปดาห์ ภายหลังจากเริ่ม antiretroviral agent ในผู้ป่วยทุกราย (ดังแผนภูมิ 2) ถ้าพบการทำงานของตับผิดปกติในช่วง 4-6 สัปดาห์แรก ให้สงสัยว่าเกิด hepatitis / hypersensitivity syndrome ซึ่งอาจเกิดจากยาในกลุ่ม PI เช่น NVP หรือ NNRTI และ NRTI บางชนิด เช่น ABV เมื่อทำการตรวจเพิ่มเติมยืนยันโรคแล้ว ควรหยุดยาดังกล่าวทันทีโดยไม่คำนึงถึงระดับเอนไซม์ตับ เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากความล่าช้าในการหยุดยาหรือเริ่มยากลับไปใหม่เมื่ออาการทางคลินิกดีขึ้น<sup>35</sup> NVP และ ABC hypersensitivity มีอาการทางคลินิกไม่ต่างกัน คือมีไข้ rash (ไม่ค่อยพบ Steven Johnson) cardiovascular instability, ปวดศีรษะ ปวดเมื่อย คลื่นไส้ อูจจาระเหลว ปวดข้อ ตรวจพบ peripheral-eosinophilia และ unexplained acute renal failure

ผู้ป่วยที่พบการทำงานของตับผิดปกติภายหลังการรักษา 3 เดือนขึ้นไปแล้วและอาจร่วมกับมีคลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง น้ำหนักลด หรือ Kussmaul breathing ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรสงสัยและทำการประเมิน lactic acidosis syndrome ผู้ป่วยบางรายอาจมีลักษณะของ mitochondrial toxicities อื่นๆ เช่น painful sensory neuropathy, acute pancreatitis หรือ skeletal myopathy เป็นต้น การตรวจพบ serum lactate สูงโดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ให้สงสัยภาวะนี้ ผู้ป่วยที่ระดับ lactate > 5.0 mmol/L แม้ว่าไม่มีอาการผิดปกติก็ควรหยุด nucleoside analogues ที่ได้รับอยู่ทันที แล้วเปลี่ยนเป็น NNRTI หรือ NRTI ที่มีผลข้างเคียงดังกล่าวน้อยกว่า เช่น 3TC, ABC หรือ TFV เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบอาการทางคลินิกของ hypersensitivity reaction หรือ hyperlactatemia แต่ถ้ามีระดับเลือด การทำงานของตับผิดปกติมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ ควรต้องหยุดยาทันทีทุกราย เมื่อตรวจวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆไปแล้วไม่พบสาเหตุ สามารถเริ่มยาชนิดใหม่ที่มีโอกาสเกิด hepatotoxicity ได้น้อยกว่าเมื่อผลเลือดการทำงานของตับปกติหรือดีขึ้นแล้ว ในผู้ป่วยที่ผลเลือดการทำงานของตับน้อยกว่า 10 เท่าของค่าปกติ และไม่มีอาการทางคลินิก สามารถให้ HAART ชนิดเดิมต่อไปได้ แต่ต้องตรวจติดตามทุก 1 – 2 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีผลเลือดการทำงานของตับดีขึ้น การตรวจเอนไซม์ตับในผู้ป่วยเหล่านี้ ไม่ค่อยมีบทบาท เนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่มักเลือกหยุดยาไปก่อนในกรณีที่สูงระดับอีกเสบเกิดจากการแพ้ยาและพยาธิสภาพในตับไม่ค่อยพบลักษณะบ่งชี้ยาแต่ละชนิด

**การดูแลผู้ป่วยที่มี viral hepatitis coinfection**

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด clinically severe hepatotoxicity ดังนั้นสามารถใช้ HAART ในการรักษาผู้ป่วย HIV ที่มี HBV หรือ HCV coinfection ได้ อย่างไรก็ตามพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ antiretroviral agents บางชนิดซึ่งมีโอกาสเกิด hepatotoxicity ได้บ่อย เช่น d4T, d4T/ddi, NVP และ PIs โดยเฉพาะ high-dose ritonavir หรือผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องทำการตรวจเลือดดูการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด ทุก 2 – 4 สัปดาห์ (ดังแผนภูมิ 3)

ผู้ป่วย HCV-HIV coinfection ซึ่งได้รับการรักษาด้วย ribavirin และ interferon-alfa ในกรณีที่ได้ ddl อยู่ก่อนจะมีความเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis syndrome<sup>36</sup> เนื่องจาก ribavirin จะไปเพิ่มระดับยา ddl ภายในเซลล์ตับ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ ddl ในกรณีที่จะเริ่มให้การรักษา CHC

ข้อควรระวังการใช้ HAART ในผู้ป่วย HBV-HIV coinfection ซึ่งประกอบด้วย antiretroviral agent ที่มีผลต่อ HIV และ HBV เช่น lamivudine และ tenofovir พบว่ามีโอกาสเกิดตับอักเสบรุนแรงภายหลังหยุดยา lamivudine เนื่องจาก HBV มีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นทำให้เกิด flare ของ chronic hepatitis B ตามมา

### Biliary infections in the HIV patient

ผู้ป่วยโรคเอดส์ไม่ค่อยพบโรคระบบทางเดินน้ำดีเมื่อเปรียบเทียบกับโรคอุจจาระร่วง และโรคของหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามโรคระบบทางเดินน้ำดีเมื่อเกิดขึ้นแล้วมักทำให้ผู้ป่วยมี morbidity และ mortality สูง โดยแบ่งโรคทางเดินน้ำดีเป็น 3 กลุ่มคือ

1. โรคที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV เช่น gallstone และ bile ducts strictures
2. AIDS cholangiopathy
3. Acalculous cholecystitis

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV พบมีรายงานการเกิดโรคทางเดินน้ำดีจาก gallstones ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ ในช่วงอายุเดียวกัน นอกจากนั้นยังพบอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นในผู้ป่วยเอดส์ advanced stage บทความนี้จะไม่กล่าวถึงโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV<sup>100</sup>

### Acalculous cholecystitis

Acalculous cholecystitis พบไม่บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่างๆ เช่น Cryptosporidium, CMV, Microsporidia, Candida albicans, Isospora belli, Mycobacterium avium complex (MAC), Campylobacter species, Salmonella enteritidis, และ Pneumocystis carinii เป็นต้น โดยพบสาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อ cryptosporidium และ CMV ได้บ่อยที่สุด แต่ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งประมาณร้อยละ 16 – 53 ไม่พบเชื้อก่อโรค<sup>101</sup> เนื่องจาก acalculous cholecystitis มักพบในผู้ป่วยโรคเอดส์ advanced stage ดังนั้นผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุน่าจะมีต้นเหตุเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสมากที่สุด แม้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบเชื้อโรคก็ตาม

การศึกษาของ French และคณะ รายงานว่า ผู้ป่วยโรคเอดส์ 107 รายและผู้ติดเชื้อ HIV ที่ยังไม่เป็นเอดส์ 29 รายที่ได้รับการผ่าตัด cholecystectomy ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก acalculous cholecystitis ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสประมาณร้อยละ 50 โดยพบ cryptosporidiosis เป็นสาเหตุมากที่สุด ผู้ป่วยที่เกิดจากการติดเชื้อชนิดนี้มักมีการติดเชื้อในทางเดินอาหารบริเวณอื่นร่วมด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ CMV จะไม่พบการติดเชื้อในบริเวณอื่นของร่างกาย ผู้ป่วย acalculous cholecystitis 12 ราย เกิดจาก

การติดเชื้อ MAC ระยะแพร่กระจายและไม่พบสาเหตุการติดเชื้อ 10 ราย<sup>102</sup> การศึกษาของ Gathe และคณะ ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เกิดโรคถุงน้ำดีจำนวน 30 รายซึ่งมี CD<sub>4</sub> cell counts น้อยกว่า 200/มม<sup>3</sup> พบ acalculous cholecystitis 24 รายโดยเกิดจากการติดเชื้อ CMV หรือ cryptosporidium<sup>103</sup>

Acalculous และ calculous cholecystitis จะมีอาการทางคลินิกเหมือนกัน คือมีไข้ ปวดท้องใต้ชายโครงขวาหรือลิ้นปี่ แต่ผู้ป่วย acalculous cholecystitis ส่วนใหญ่จะมีอาการคลื่นไส้ อุจจาระร่วง และน้ำหนักลดร่วมด้วย ผลการตรวจเลือดการทำงานของตับมักพบระดับ bilirubin ปกติ ระดับ alkaline phosphatase ขึ้นสูง ระดับ aminotransferase ปกติหรือผิดปกติเล็กน้อย

การตรวจ ultrasonography พบ gallbladder ขยายร่วมกับมีผนังหนาตัวขึ้นและพบ pericholecystic fluid นอกจากนั้นอาจพบ bile ducts ขยายใหญ่ เมื่อทำการตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วย ERCP หรือ intraoperative cholangiogram จะพบลักษณะของ AIDS cholangiopathy ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย เนื่องจากทั้งสองโรคมีสาเหตุจากการติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมกัน<sup>103</sup> การตรวจ hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scan พบลักษณะ nonvisualization ของ gallbladder บ่งว่ามี cystic duct obstruction ลักษณะดังกล่าวพบบ่อยในผู้ป่วย acalculous cholecystitis ที่เกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาส<sup>102</sup> อย่างไรก็ตามการตรวจ HIDA scan อาจให้ผลปกติและไม่สามารถใช้ตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง calculous และ acalculous cholecystitis ได้

### การรักษา

ผู้ป่วย acalculous cholecystitis ควรได้รับการผ่าตัด cholecystectomy ทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะทุโภชนาการอย่างมากจึงมีอัตราตายสูง การวินิจฉัยโรคล่าช้าจะเสี่ยงต่อการเกิด gangrene และ perforation โดยเฉพาะจากการติดเชื้อ CMV เนื่องจากการติดเชื้ออยู่ใน endothelium ของหลอดเลือดจึงทำให้เกิด arteritis, thrombosis และ gallbladder ischemia อัตราการเสียชีวิตภายหลังผ่าตัดจากรายงานต่างๆ ประมาณร้อยละ 3-22<sup>102-104</sup> เนื่องจากผู้ป่วยต้องรักษาในโรงพยาบาลนานมีภาวะทุโภชนาการและมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคเอดส์ได้บ่อย การผ่าตัดใหญ่มีอัตราเสี่ยงสูงจึงอาจเลือกทำ percutaneous cholecystostomy จนกว่าผู้ป่วยจะพร้อมกับการผ่าตัดจึงทำ cholecystectomy ในเวลาต่อมา การผ่าตัดด้วยวิธี laparoscopic cholecystostomy จะช่วยลดอัตราตายและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เมื่อเปรียบเทียบกับ open cholecystectomy<sup>105</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เป็นสาเหตุของ acalculous cholecystitis จะมีผลต่อการดำเนินโรคอย่างไร แต่ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมักมีการติดเชื้อกระจายทั่วร่างกายร่วมด้วย จึงควรให้การรักษาไปด้วย (ดังตาราง 6)

## AIDS cholangiopathy

AIDS cholangiopathy มีรูปแบบโรค 4 ชนิดแบ่งตามลักษณะ cholangiogram ดังนี้

1. Papillary stenosis พบได้ร้อยละ 10 – 23 ของผู้ป่วย<sup>106-109</sup> โดยพบลักษณะดังต่อไปนี้คือ common bile duct ขนาดใหญ่กว่า 8 มม, contrast emptying มากกว่า 30 นาที, sphincter of Oddi pressure มากกว่า 40 mmHg และ distal common bile duct เรียวเล็กลงในช่วง 2 – 4 มม.
2. Sclerosing cholangitis พบได้ร้อยละ 20 – 40 ของผู้ป่วย<sup>106,108,109</sup> พบลักษณะของ intrahepatic และหรือ extrahepatic bile ducts มี focal stricture และ dilations
3. Papillary stenosis และ sclerosing cholangitis เป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 50 – 77 โดยมีลักษณะทั้งสองแบบร่วมกัน<sup>106-109</sup>
4. Extrahepatic bile duct stricture เป็นรูปแบบที่พบน้อยที่สุดเพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วย<sup>106</sup> พบมี extrahepatic stricture ยาวประมาณ 1-2 ซม โดยไม่มีสาเหตุจาก common bile duct stones หรือการผ่าตัดท่อน้ำดีมาก่อน และ pancreatic duct ปกติ

สาเหตุของ AIDS cholangiopathy ร้อยละ 50-80 เกิดจากโรคติดเชื้ออวัยวะต่าง ๆ<sup>2,11-13</sup> เช่น Cryptosporidium, CMV, Microsporidia, MAC, Cyclospora และ Isospora belli เป็นต้น โดยพบสาเหตุจาก Cryptosporidiosis ร้อยละ 57 บ่อยที่สุด<sup>110</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี CD<sub>4</sub> cell counts น้อยกว่า 50/มม<sup>3</sup> และมีการติดเชื้อร่วมกับเชื้อชนิดอื่นอีกหลายชนิด CMV เป็นเชื้ออวัยวะที่พบเป็นสาเหตุรองลงมาในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>101,110</sup> นอกจากนั้นอาจเกิดจาก Microsporidia ทั้งชนิด Encephalitozoon intestinalis และ Enterocytozoon bieneusi มีรายงานผู้ป่วย AIDS cholangiopathy รูปแบบ extrahepatic bile duct stricture เกิดจาก non-Hodgkin's lymphoma และ Kaposi's sarcom<sup>101, 110-113</sup> ผู้ป่วย AIDS cholangiopathy ร้อยละ 28-50<sup>101,111</sup> ไม่พบสาเหตุการเกิดโรค มีผู้เชื่อว่า HIV อาจเป็นสาเหตุการเกิดโรค อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานว่า HIV สามารถติดเชื้อสู่ biliary epithelium ได้ นอกจากนั้น ยังมีผู้ตั้งสมมุติฐานเกี่ยวกับกลไกการตอบสนองภูมิคุ้มกันของร่างกายใน HLA haplotypes บางชนิดจากการกระตุ้นของ portal bacteremia ตลอดเวลาจนทำให้เกิด AIDS cholangiopathy<sup>101</sup>

## อาการทางคลินิก

อุบัติการณ์ของ AIDS cholangiopathy ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบรายงานการเกิดโรคในผู้ชายรักร่วมเพศได้บ่อย อายุเฉลี่ย 36 ปี และมักมีระดับ CD<sub>4</sub> counts น้อยกว่า 200/มม<sup>3</sup> อาการทาง คลินิกมีได้หลากหลาย ตั้งแต่ ไม่มีอาการทางคลินิกเลยโดย มีเพียงผลเลือดการทำงานของตับผิดปกติเท่านั้น ซึ่งพบในผู้ป่วย sclerosing cholangitis ที่ไม่มี papillary stenosis จนถึงมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวาพบ

ประมาณร้อยละ 73–90<sup>101,114</sup> ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มี papillary stenosis<sup>110</sup> นอกจากนั้นพบมีใช้ร้อยละ 60 อาเจียน อุจจาระร่วง น้ำหนักลด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ค่อยพบภาวะดีซ่านเป็นต้น อาการและการแสดงทางคลินิกของ AIDS cholangiopathy มักเกิดภายหลังวินิจฉัยโรคเอดส์แล้วประมาณ 1 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ค่อยพบ bacterial cholangitis ถ้าไม่เคยทำหัตถการส่องกล้องท่อน้ำดีมาก่อน ผลตรวจเลือดการทำงานของตับพบ alkaline phosphatase สูง ระดับ aminotransferase ปกติหรือผิดปกติเล็กน้อย ระดับ bilirubin ปกติ<sup>101</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 20 จะตรวจเลือดพบการทำงานของตับปกติ<sup>9</sup>

### การวินิจฉัย

Ultrasonography หรือ computed tomography (CT) จะช่วยในการประเมินผู้ป่วยโรคเอดส์ที่สงสัย cholangiopathy ซึ่งตรวจพบความผิดปกติได้ร้อยละ 73–94<sup>110,111</sup> โดยพบลักษณะผิดปกติคือ intrahepatic และ extrahepatic duct ขยายตัวและมีผนังหนาขึ้น common bile duct ส่วนปลาย มีการตีบเรียวเล็กลงและ gallbladder ขยายตัวและมีผนังหนาตัวขึ้น<sup>108</sup> รายงานของ Daly และ Padley พบว่า Ultrasonography มี sensitivity 97% และ specificity 100% ในการบอกความผิดปกติของทางเดินน้ำดี ซึ่งได้แนะนำว่า ในผู้ป่วยที่ผล ultrasonography ปกติแล้วการทำ ERCP จะไม่ได้ข้อมูลเพิ่มขึ้น<sup>115</sup> แต่จากอีกรายงานพบว่าผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ตรวจพบความผิดปกติจาก cholangiogram เมื่อนำผู้ป่วยมาทำการตรวจด้วย ultrasonography หรือ CT scan จะตรวจพบความผิดปกติเพียงร้อยละ 75–87 เท่านั้น<sup>116,114</sup> ดังนั้นการตรวจ ultrasonography หรือ CT scan ได้ผลปกติ แต่ผู้ป่วยยังอาจมี cholangiopathy ได้ นอกจากนั้น CT scan จะใช้ประเมิน common bile duct และ AIDS-associated neoplasms ได้ดีกว่า ultrasonography

การวินิจฉัย AIDS cholangiopathy ที่ดีที่สุดคือ ERCP ซึ่งจะพบ common bile duct และ intrahepatic duct dilation และ stricture เป็นลักษณะ "beaded" mucosal pattern อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวจะเหมือนกับผู้ป่วย primary sclerosing cholangitis (PSC) แต่ผู้ป่วย PSC มักมีท่อน้ำดีส่วน common bile duct ตีบช่วงสั้นๆตลอดความยาว ไม่ค่อยพบท่อน้ำดีขยายตัว ไม่มี intraductular debris และพบลักษณะ beading บางรายเท่านั้น<sup>101</sup> นอกจากนั้น ERCP ยังสามารถตัดชิ้นเนื้อบริเวณ bile duct, ampulla of Vater และ duodenum รวมทั้งทำ biliary brushing และ aspiration เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา cytology เพาะเชื้อและตรวจหาพยาธิ เป็นต้น ในระหว่างทำ ERCP สามารถทำการรักษาด้วยวิธีต่างๆดังนี้ เช่น papillotomy, stent placement หรือ balloon dilation ในผู้ป่วยบางราย

การทำ liver biopsy ไม่ค่อยช่วยในการประเมิน AIDS cholangiopathy แต่อาจพบการเปลี่ยนแปลงของ intrahepatic bile duct

## การรักษา

การรักษา AIDS cholangiopathy จะประกอบด้วย การรักษาสาเหตุของโรค เช่น การรักษาการติดเชื้อฉวยโอกาส หรือมะเร็ง ร่วมกับการทำ endoscopic sphincterotomy หรือ stenting ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องเนื่องจากมี papillary stenosis หรือ dominant biliary stricture เท่านั้น ซึ่งได้ผลบรรเทาอาการปวดท้องร้อยละ 67-79<sup>116,117</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 16 ต้องทำ therapeutic ERCP ซ้ำอีกเพื่อบรรเทาอาการปวดที่กลับเป็นซ้ำ<sup>118</sup> ผู้ป่วยที่ได้ทำ sphincterotomy บรรเทาอาการแล้ว มักพบมีระดับ alkaline phosphatase ยังสูงอยู่ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงมี intrahepatic duct sclerosing cholangitis มากขึ้น การทำ sphincterotomy ในผู้ป่วย sclerosing cholangitis ที่ไม่มี papillary stenosis และ common bile duct dilatation จะไม่ช่วยบรรเทาอาการปวดท้อง<sup>110</sup> ผู้ป่วยที่มีเพียง extrahepatic bile duct stricture การทำ endoscopic stenting อาจช่วยบรรเทาอาการปวด<sup>101</sup> การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยที่มี papillary stenosis ด้วย stenting หรือ sphincterotomy ได้ผลไม่แตกต่างกัน<sup>118</sup> การทำ biliary balloon dilation ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วย papillary stenosis หรือ dominant common bile duct stricture อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาจำนวนน้อยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

มีการศึกษารักษาผู้ป่วยด้วยยาเพื่อบรรเทาอาการปวดท้อง เช่น ursodeoxycholic acid ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีอาการปวดจาก papillary stenosis พบว่าสามารถบรรเทาอาการปวดได้บ้างและทำให้ผลการตรวจเลือดการทำงานของตับดีขึ้น แต่ไม่สามารถทำให้อาการปวดหายไปได้<sup>119</sup> การใช้ยารักษาการติดเชื้อฉวยโอกาส Cryptosporidium และ Microsporidia พบว่าไม่สามารถช่วยบรรเทาอาการปวดท้อง และความผิดปกติของ cholangiogram ให้ดีขึ้นได้<sup>110</sup> foscarnet และ ganciclovir ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา CMV ก็ไม่พบประโยชน์ในผู้ป่วย CMV-associated cholangiopathy<sup>107</sup> มีรายงานการใช้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วย sclerosing cholangitis ที่เกิดจาก Hodgkin's lymphoma ได้ผล<sup>120</sup>

AIDS cholangiopathy มีพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราการอยู่รอดในเวลา 1 ปีร้อยละ 14-41<sup>101,110,114</sup> โดยมีอัตราการอยู่รอดเฉลี่ย 7.5-10 เดือน<sup>101,110</sup> ซึ่งพยากรณ์โรคที่ไม่ดีไม่ได้เกิดจาก AIDS cholangiopathy แต่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนอื่นๆในโรคเอดส์ จากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีหรือไม่มี cholangiopathy แต่มี CD<sub>4</sub> cell count ใกล้เคียงกันพบว่าอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วย 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน<sup>101,110</sup> ดังนั้น CD<sub>4</sub> cell count จึงใช้เป็นตัวบ่งชี้อัตราการอยู่รอด แม้ว่า การทำ sphincterotomy จะช่วยบรรเทาอาการปวดเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการทำหัตถการดังกล่าวจะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย

## แนวทางการวินิจฉัยโรคตับและทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

การประเมินโรคตับและทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV คงต้องพิจารณาเป็นรายไปขึ้นกับอาการและอาการแสดงเมื่อมาพบแพทย์ ตรวจเลือดพบลักษณะการทำงานของตับว่าผิดปกติอย่างไร รวมทั้งประเมินความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ตรวจ CD<sub>4</sub> count ผู้ป่วยที่มี CD<sub>4</sub> count มากกว่า 200 cell/mm<sup>3</sup>

ไม่ค่อยพบปัญหาการติดเชื้อฉวยโอกาส อย่างไรก็ตามเชื้อบางชนิดเช่น MTB หรือ neoplasm เช่น NHL และ KS อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ระดับภูมิคุ้มกันของร่างกายยังอยู่ในเกณฑ์ที่ดี ผู้ป่วยที่ตรวจพบ aminotransferase สูงผิดปกติเด่นชัด บ่งว่ามีการอักเสบของตับซึ่งอาจเกิดจากยาหรือการติดเชื้อไวรัสบางชนิดรวมทั้งโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีดีซ่าน มักเกิดจากภาวะตับอักเสบ แพ้ยา, high-grade biliary obstruction หรือ NHL เป็นต้น สำหรับผู้ป่วย AIDS cholangiopathy ตรวจพบดีซ่านได้น้อยกว่าร้อยละ 10

การตรวจภาพรังสีช่องท้องช่วยให้ข้อมูลในการวินิจฉัยแยกโรคมากขึ้น ยกเว้นผู้ป่วยที่มีปัญหาระดับ aminotransferase สูงเป็นหลัก การตรวจภาพรังสีช่องท้องไม่ได้ช่วยเพิ่มข้อมูลอย่างไร CT เป็นการตรวจที่เหมาะสมในกรณีสงสัยว่ามีรอยโรคเป็น mass, adenopathy, peliosis และ peritoneal disease เป็นต้น โรคติดเชื้อในตับเช่น TB, MAC หรือ parasitic disease ไม่ค่อยมีรอยโรคในตับยกเว้นอาจตรวจพบตับโต ผู้ป่วยที่สงสัย AIDS cholangiopathy สามารถตรวจเบื้องต้นด้วย ultrasonography ก่อน แนะนำให้ตรวจด้วย CT ในผู้ป่วยที่มีตับโตมาก ดีซ่าน สงสัย mass lesion หรือ intraabdominal lesion เป็นสาเหตุของโรค

ERCP จะมีประโยชน์ช่วยวินิจฉัยโรคและรักษาในผู้ป่วยที่มี biliary ductal dilatation หรือผู้ป่วยที่มีปวดท้องชายโครงขวา ร่วมกับตรวจพบมีระดับ alkaline phosphatase สูง โดยที่การตรวจ ultrasonography หรือ CT ไม่พบความผิดปกติ เพื่อช่วยวินิจฉัย AIDS cholangiopathy และสามารถทำ endoscopic therapy เพื่อรักษาอาการปวดท้องจากโรคดังกล่าวได้

บทบาทของ percutaneous liver biopsy ในผู้ป่วย HIV ที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ ตับโต และมีผลเลือดการทำงานของตับผิดปกติ พบว่าสามารถช่วยวินิจฉัยโรคเพิ่มเติมได้อีกร้อยละ 31-88 ในกรณีที่ทำการตรวจเนื้อเยื่อบริเวณอื่นของร่างกายแล้วไม่พบสาเหตุการติดเชื้อ เนื่องจากการติดเชื้อฉวยโอกาสเหล่านี้มักมีการติดเชื้อในอวัยวะอื่นร่วมด้วย การตรวจ blood และ bone marrow culture ก่อน จะช่วยวินิจฉัยโรคติดเชื้อในผู้ป่วย HIV กลุ่มนี้ได้ รวมทั้งการตรวจภาพรังสีวินิจฉัยก็สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ดีขึ้น บทบาทการทำ liver biopsy เริ่มลดลงในยุคที่มีการให้ HAART แก่ผู้ป่วย HIV เนื่องจากปัญหาจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง

ตารางที่ 1 สาเหตุโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วย HIV จากการทำ Liver Biopsy

	Lebovics E, et al (1985)	Cappell M, et al (1990)	Cavicchi M, et al (1994)	Poles M, et al (1996)	Garcia MA, et al (1999)	Teerha et al (1999)	Parvince, et al (2001)
● Country	USA	USA	France	USA	Spain	Thailand	Thailand
● No of liver biopsies	29	36	24	501	58	46	146
● CD4 count, (mean) cell/mm <sup>3</sup>	-	-	-	150.5 62% (CD4 <100)	56.4±80.9	-	-
● Risk factor							
- Homosexual	52%	19%	71%	47.5%	1.1%	-	-
- IVDV	40%	58%	21%	40.1%	72.4%	-	-
- Homosexual & IVDV	18%	-	-	3.7%	-	-	-
● Diagnosis by liver biopsy	31%	50%	54%	58.2%	87.9%	-	61.6%
● Infection							
- MTB	10%	42%	12.5%	2.8%	50%	32.6%	13%
- MAC	-	-	21%	17.4%	-	0%	10%
- Granulomatous hepatitis, AFB-negative	10%	11%	42%	12.4%	-	17.4%	5%
- Cryptoplasmosis	3.4%	-	-	0.2%	-	13%	7%
- Histoplasmosis	-	-	-	-	-	13%	4.3%
- Penicilliosis	-	-	-	-	-	8.7%	3%
- Leishmaniasis	-	-	-	-	-	-	-
- CMV	-	5.6%	12.5%	1%	20.7%	-	1.4%
- Schistosoma	-	2.8%	-	0.4%	-	-	-
● Neoplasm							
- Hepatocellular carcinoma	-	-	-	0.6%	-	-	11.4%
- Adenocarcinoma	-	-	-	0.2%	-	-	2.1%
- Lymphoma	-	-	-	2.4%	-	-	2.1%
● Miscellaneous							
- Steatosis	59%	-	42%	-	-	-	13.6%
- Nonspecific reactive hepatitis	17%	-	21%	32.9%	-	15.3%	10.7%
- Cholestatic	-	-	-	-	-	-	3.6%
- Nonspecific change	6.9%	-	12.5%	-	-	-	12%
● Indication of liver biopsy	Fever 62%, hepatomegaly 69% Abnormal LFT 74%	Unexplained fever 83% Abnormal LFT 89%	Fever with abnormal LFT 100%	Fever 71.9% Hepatomegaly 52% Abnormal LFT 89.5%	FUO 100% (mean duration 43 days)	Abnormal LFT 100%	Prolonged fever 73.6% Hepatomegaly 71.4% Abnormal LFT 69.3%
● Extrahepatic infection	MAC 16% PCP 48% CMV 16% Toxoplasmosis 12% Candida esophogitis 16%	MAC or MTB 5.6% PCP 20% Cryptococcosis 5.6% Toxoplasmosis 8.3% Candida esophogitis 20% Histoplasmosis 14.3%	All microbial test-negative in all patient	-	-	LN aspiration or biopsy AFB-positive 73.3%	-



## ตารางที่ 2 Studies of Interferon-alfa Therapy in HIV-HBV Coinfected Patients

Study Design	No Subjects with CHB	Mean Cd4 *cells/mm3)	IFN Dose	No HBeAg Loss (%)	Comments	Reference
Case series	6	250	3 MU 3 x/wk	3 (50%)	4 with HDV and 2 with HCV	Visco et al
Case series	10	318	3-5 MU 3 x/wk	2 (20%)	Responders received 5 MU	Marcellin et al
Case series	25	480	6 MU 3 x/wk	2 (8%)	7 with anti-HCV	Zylberberg et al
Randomized trial	14 HIV+18 HIV	Unknown	2.5,5 or 10 MU 3 x/wk	0 HIV +; 6 (33%)	No untreated controls with HBeAg loss	McDonald et al
Randomized trial	12 treated 13 untreated	Unknown	10 MU 3 x/wk	1 (8.3%): 0 untreated	HIV+ with lower median ALT	
Case series	5	443	5 MU 3 x/wk	2 (40%)	Two more responded after 2 <sup>nd</sup>	Di Martino et al
Case series	26	295	5 MU 3 x/wk	4 (15%)	Response durable	Di Martino et al

## ตารางที่ 4 Currently available antiretroviral agents

Generic name	Recommended daily dose
<b>Nucleoside/nucleotide analog reverse transcriptase inhibitors</b>	
Zidovudine	250 – 300 mg po BID
Didanosine	400 mg po QD
Zalcitabine	0.75 mg po TID
Stavudine	30 – 40 mg po BID
Abacavir	300 mg po BiD
Tenofovir <sup>a</sup>	300 mg po QD
Zidovudine-Lamivudine	One po BID
Zidovudine-Lamivudine-Abacavir	One po BID
<b>Protease inhibitors</b>	
Saquinavir	1200 mg po BID
Ritonavir	100-400 mg po BID
Indinavir	800 mg po BID
Nelfinavir	1250 mg po BID
Amprenavir	1200 mg po BID
Lopinavir-Ritonavir	400/100 mg po BID
<b>Non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors</b>	
Nevirapine	200 mg po BID
Delavirdine	400 mg po BID
Efavirenz	600 mg po QD
<sup>a</sup> Nucleotide analog.	

**ตาราง 3 Current Data on Efficacy of IFN/RBV in HIV/HCV Coinfection**

Study Type	Study Group	Risk Factors	Prior HCV Treatment	CD4 Count	HCV Genotype 1	Liver Histology	ARV Therapy	n	IFN/RBV Dosage	Duration (wks)	ETR(%)	SVR (%)	Adverse Events
Efficacy of IFN in HIV+ vs. HIV-	Bini et al	N/A	N/A	424±	84.4%	21.9%	N/A	32 (HIV+)	3 MUTIW/800-1200 qd	48	75	21.9	none
				190.2				64 (HIV-)	3 MUTIW/800-1200 qd	48	82.8	28.6	
Efficacy of IFN in HIV+	Puoti et al	75% IOU	N/A	N/A	36%	29% cirrhosis	N/A	39 (HIV+)	3 MU TIW/800 qd	24-48	28	14	28% w/d
								40 (HIV-)	3 MUTIW/800 qd	24-48	60	47	12.5% w/d
Efficacy of IFN in HIV+	Zylberberg et al	80% IOU	Relapsers (1), non responders (20)	330	48%	52%	100%	21	3 MUTIW/1000-1200 qd	48	28.5	14.3	anemia
				(range 55-600)									
	Nasti et al	N/A	Naive (100%)	445±	53%	100% mild to moderate hepatitis	94%	17	3 MUTIW/800-1200 qd	24	31	19	neutropenia
	landau et al	94% IOU	Naive (80%)	412±	59%	55% cirrhosis	92%	51	3 MUTIW/1000-1200 qd	48	29	21	29% w/d. anemia
Efficacy of IFN vs. IFN/RBV in HIV+	Sauleda et al	Hemophilia	Naive (100%)	490±176	70%	N/A	90%	20	3 MUTIW/800 qd	24-48	40	40	Fatigue anorexia
	Kostman Et al (AmFAR)	49% IOU	N/A	504	73%	15% cirrhosis	N/A	53 (IFN/RBV)	3 MUTIW/800 qd	48	13	8	54% w/d. anemia. psychiatric
Efficacy of PEG in HIV+	Kahlili et al (Pegasys)	N/A	N/A	513	80%	11%	N/A	150 (106 enrolled)	180 µg qwk/800 qd	48	19.1 (12 wks)	N/A	8.5% w/d
	Hopkins et al	76% IOU	N/A	>200	34%	Median score = 3	58%	40	1.5 µg/kg q wk/1000-1200 qd	24-48	35	32	18% w/d. anemia. psychiatric
Efficacy of PEG vs. IFN in HIV+	Myers et al	N/A	IFN (47%) and/or IFN/RBV (74%)	448±	69%	36%	100%	36	10 µg/kg q qk/14 mg/kg qd	24-48	17	N/A	53% w/d. anemia.
				200									
Efficacy of PEG vs. IFN in HIV+	Perrone et al (RIBAVIC Study)	80% IOU	N/A	515	54-69%	38-40% cirrhosis	80%	208	1.5 µg/kg q (PEG/RBV) wk/800 qd	48	38	N/A	24.5% w/d. psychiatricnc. anemia,
	Chung et al (ACTG-A5071)	64% IOU	N/A	475	78%	N/A	90%	66 (PEG/RBV)	N/A	24	44	N/A	Anemia.
								67 (IFN/RBV)	N/A	24	15	N/A	N/A

N/A, not available; w/d, withdrawal from study

**ตาราง 5 Incidence of severe hepatotoxicity in NNRTI-Bases regimens**

Regimen	Severe hepatotoxicity	Incidence
	Cases / N	(cases/N) (95%)
Efavirenz	7/65	10.8% (3.3% - 18.3%)
Nevirapine	53/594	8.9% (6.6% - 11.2%)
Delavridine	5/137	3.6% (0.5% - 6.7%)
Total	65/796	8.2% (6.3 - 10.1%)

**ตาราง 6 Antimicrobial treatment of opportunistic infections**

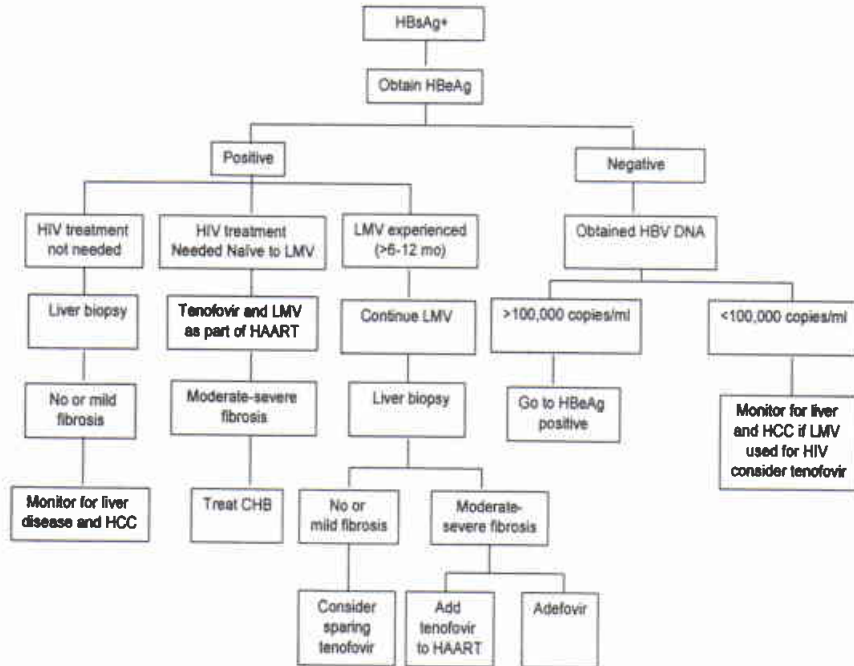
Organism	Drug of Choice	Alternative
CMV	Ganciclovir Foscarnet*	
MAC	Multidrug regimens** that should include Clarithromycin and Ethambutol	
<i>Cryptosporidium</i>	Paromomycin# Azithromycin#	
Microsporidia		
<i>Enterocytozoon bienersi</i>	No treatment available	
<i>Enterocytozoon intestina Lis</i>	Albendazole	
<i>Cyclospora</i>	Trimethoprim -sulfamethoxazole	
<i>Isospora belli</i>	Metronidazole	
<i>Campylobacter species</i>	Ciprofloxacin	
<i>Salmonella species</i>	Ciprofloxacin	
<i>Candida albicans</i>	Fluconazole	Ketoconazole Itraconazole
<i>Pneumocystis carinii</i>	Trimethoprim -sulfamethoxazole	Pentamidine

CMV, cytomegalovirus; MAC, *Mycobacterium avium* complex.

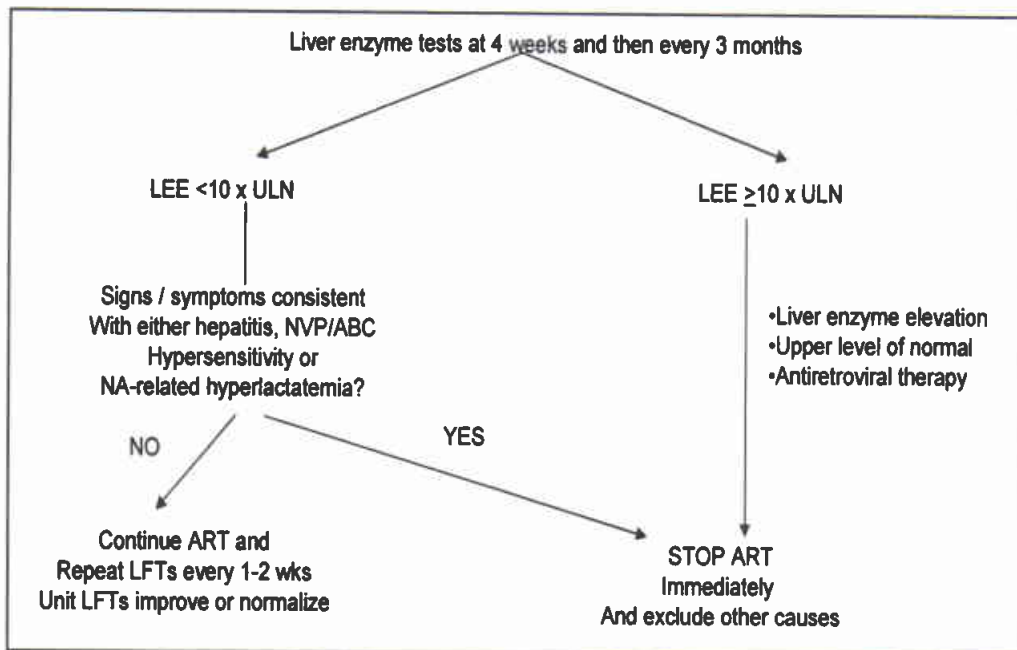
\*Which drug to use is based on the patient's hematologic parameters, renal function, and serum electrolytes.

\*\*Multiple different regimens involving from two to four agents are used to treat MAC infection, but clarithromycin and ethambutol are almost always used.

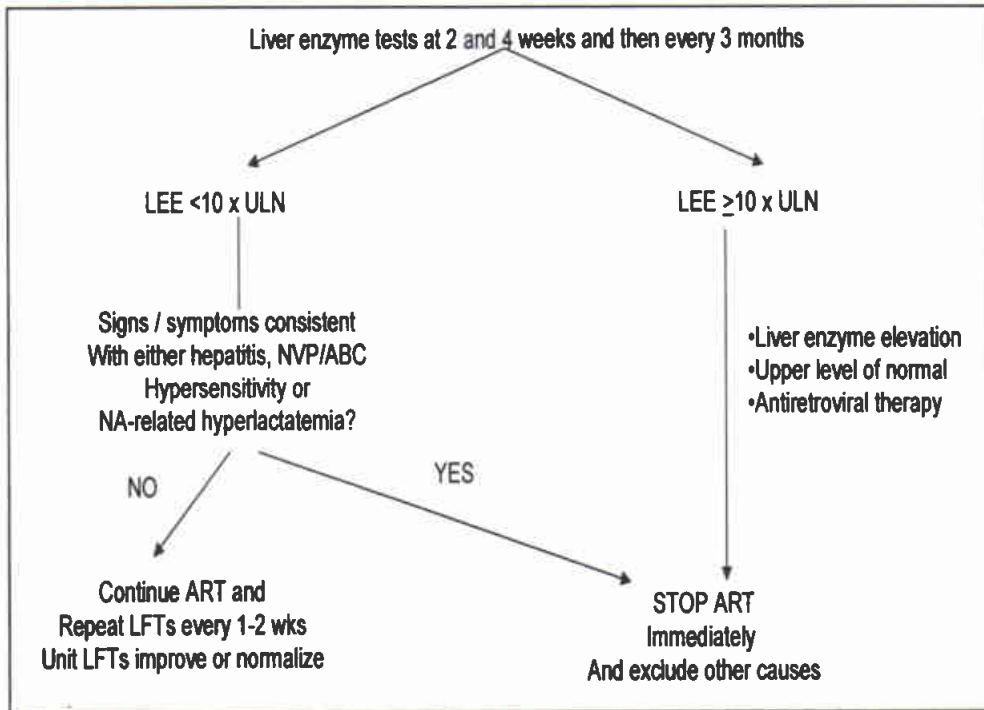
#Although these agents have been tried, data supporting their efficacy are limited.



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษา chronic hepatitis B ในผู้ป่วย HBV-HIV interferon



แผนภูมิที่ 2 Algorithm for managing liver injury related to antiretroviral therapy in patients without antecedent liver disease



**แผนภูมิที่ 3** Algorithm for managing liver injury related to antiretroviral therapy in patients with chronic hepatitis C and B coinfection

## เอกสารอ้างอิง

1. Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, Radensky PW: The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and histologic study. *Hepatology* 5:293-298, 1985.
2. Cappell MS, Schwartz MS, Biempica L: Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 88:123-30, 1990.
3. Cavicchi M, Pialou G, Carnot F, et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients Who Have Unexplained Fever and Elevated Level of Alkaline Phosphatase or  $\gamma$ -Glutamyl Transferase. *CID* 1995;20:606-601
4. Poles MA, Dieterich DT, Schwartz BD, et al: liver biopsy findings in 501 patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11: 170-1177, 1996.
5. Garcia-Ordonez MA, Colmenero JJ, Imenez-Onate F, et al: Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. *Infect* 38:94-98, 1999.
6. Piratvisuth T, Siripaitoon P, Sriplug H, Ovartlarporn B: Findings and benefit of liver biopsies in 46 patients infected with human immunodeficiency virus. *J Gastroenterol Hepatol* 14:146-149, 1999.
7. Suwanagool P, Tansuphaswadikul S, Chuangsuwanich T, Amesombun A: Value of liver biopsy findings in AIDS patients. *Siriraj Hosp Gaz* 2001; 53(8):497-501
8. Comer GM, Mukherjee S, Scholes JV, et al: liver biopsies in the acquired immune deficiency syndrome: influence of endemic disease and drug abuse. *Am J Gastroenterol* 84:1525-1531, 1989.
9. Orenstein MS, Tavitian A, Yonk B, et al: Granulomatous involvement of the liver in patients with AIDS. *Gut* 26:1220-1225, 1985.
10. Schneiderman DJ, Arenson DM, Cello JP, et al. Hepatic disease in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Hepatology* 1987;7:925-930
11. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992;165:289-295
12. Chin DP, Reingold AL, Horsburgh CR, et al. Predicting *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus: a prospectively validated model. *Clin Infect Dis* 1994;19:668-674
13. Wilkins MJ, Lindley R, Dourakis SP, Goldin RD: surgical pathology of the liver in HIV infection. *Histopathology* 1991;18:459-464
14. Prego V, Glatt AE, Roy V, et al. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990;150:333-336
15. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, et al. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986;13:549-553
16. Ozick LA, Jacob L, Comer GM, et al. Hepatotoxicity associated and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1978-1980

17. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69:361-374, 1990.
18. Kurtin PI, McKinsey DS, Gupta MR, Driks M: Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Hematologic and bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 93:367-372, 1990.
19. Slater LN, Welch DF, Min KW: *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis peliosis hepatis. *Arch Intern Med* 152:602-606, 1992
20. Hasan FA, Jeffers LJ, Dickinson G, et al: Hepatobiliary cryptosporidiosis and cytomegalovirus infection mimicking metastatic cancer to the liver. *Gastroenterology* 100:1743-1748, 1991.
21. Terada S, Reddy KR, Jeffers LJ, et al: Microsporidian hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 107:61-62, 1987.
22. Poblete RB, Rodrigues K, Foust RT, et al: *Pneumocystis carinii* hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 110:737-738, 1989.
23. Moore RD, Kessler H, Richman DD, et al: Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine. *JAMA* 265:2208-2211, 1991.
24. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:565-570
25. Monini P, De Lellis L, Fabris M, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N Engl J Med* 1996;334:1168-1172
26. Ridolfo AL, Rusconi S, Antinori S, et al. Persisting HIV-1 replication triggered by acute hepatitis V virus infection. *Antivir Ther* 5:15-17, 2000
27. Homann C, Krogsaard K, Pedersen C, Andersson P, Nielsen JO. High incidence of hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:416-420
28. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky RL, et al, HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MAC). *Lancet* 2002;360:1921-1926
29. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-1310
30. Gilson RJC, Hankins AF, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606
31. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of hepatitis B carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140
32. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Reactivation of hepatitis B in AIDS. *Lancet* 1989;2:108-109
33. Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy JF, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type I. *J Infect Dis* 1988;158:666-687

34. Fang JW, Wright TL, Lau JY. Fibrosing cholestatic hepatitis in patient with HIV and hepatitis B. *Lancet* 1993;342:1175
35. Eskild A, Magnus P, Peterson G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992;6:571-574
36. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997;27:18-24
37. Solomon RE, Van Raden M, Kaslow RA, et al. Association of hepatitis B surface antigen and core antibody with acquisition and manifestations of human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection *Am J public Health* 1990;80:1475-1478
38. Saves M, Vandentorren S, Daucort V, et al. Severe hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. A quitaine Cohort, France, 1996-1998. Group d'Epidemiologic Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 1999 ;13 :F115-F121
39. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80
40. Manegold C, Hannoun C, Wywid A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:144-148
41. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opraril M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:6-13
42. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alfa-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323
43. Wong DK, Yim C, Naylor CD, et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1985;108:165-171
44. McDonald JA, Caruso L, Karayiannis P, et al. Diministed responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV-III antibodies to rcombination alpha-interferon. *Hepatology* 1987;7:719-723
45. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Degos F, Marcellin P. Serum alanine transminase level is a good predictor of response to interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus infected patients. *Hepatology* 2000;31:1030-1031
46. Marcellin P, Boyer N, Colin JF, et al. Recombinant alpha interferon for chronic hepatitis B in anti-HIV positive patients receiving zidovudine. *Gut* 1993;34 (Suppl 2): S106
47. Zylberberg H, Jiang J, Pialoux G, et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:968-971
48. Visco G, Alba L, Grisetti S, et al. Zidovudine plus interferon alfa-2b treatment in patients with HIV and chronic active viral hepatitis. *Gut* 1993;34 (Suppl 2):S107-S108



49. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N, et al. The effects of lamivudine on replication of hepatitis virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996;125:705-712
50. Dore GJ, Copper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Comments. *J Infect Dis* 1999;180:607-613
51. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002;3:134-145
52. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306
53. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of long-term adefovir dipivoxil (ADV) for lamivudine-resistant (LAM-R) HBV IN HIV infected patients. *J Hepatol* 2002;36 (Suppl ):38 (abstract)
54. Benhamou Y, Bochet M, Tubiana R, Thibault V, Suffisseav L, Sullivan M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant. HAV replication in patients co-infected with HIV/HBV. *J Hepatol* 2002;36 (Suppl 1):138 (abstract)
55. Cooper D, Cheng A, Coakley D, Sayre J, Zhang L, Chen SS, et al. Anti-HBV activity of tenofovir disoproxil fumarate lamivudine resistant. HBV replication in patients co-infected with HIV/HBV. *J Hepatol* 2002;36 (Suppl 1):138 (abstract)
56. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus *Clin Infect Dis* 2000;30:S77-84
57. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of co-infection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-154
58. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort study. *Blood* 1994;4:1020-1023
59. Serfaty L, Costagliola D, Wendum D, et al. Impact of early untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users: a case-control study. *AIDS* 201;15:2011-2016
60. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD<sub>4</sub> cell depletion in patients coinfecting with hepatic C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183:134-137
61. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1054-1058
62. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2000;356:1800-1805
63. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002;162:2125-2132

64. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206
65. Rossi SJ, Volberding PA, Wright TL. Does hepatitis C virus infection increase the risk of HIV disease progression? *JAMA* 2002;288:241-243
66. Cooper CL, Parbhaker MA, Angle JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1259-1263
67. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287
68. Eyster MC, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1991;115:764-768
69. Soto B, Rodrigo L, Garcia-Bengoechea M, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency infection in the index case: A Multicentre Study of 423 Pairings. *J Intern Med* 1994;236:515-519
70. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-229
71. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575-577
72. George SL, Gephardt J, Klinzman D, et al. Hepatitis C viremia in HIV-infected individuals with negative HIV antibody tests. *J AIDS* 2002;31:154-62
73. Poles MA, Dieterich DT, Schwarz ED, et al. Liver biopsy findings in 501 patients infected human immunodeficiency virus (HIV). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1996;11:170-7
74. Bini EJ, Reid M, Mannix RA, Wu B. Safety and efficacy of interferon alfa-2b and ribavirin combination therapy for the treatment of hepatitis C in patients coinfecting with HIV. Presented at the 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of AASLD. November 9-13,2001;Dallas, TX. Abstract 653
75. Puoti M, Barbara Z, Paolo Cl. et al. Human immune deficiency virus (HIV) co-infection impairs responsiveness to interferon (IFN) and ribavirin (REV) combination in patients with chronic hepatitis C: preliminary results of a comparative study. Presented at the 53rd Annual Meeting of AASLD. November 2-5, 2002; Boston, MA. Abstract 506
76. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV co-infected subjects: an early report. *Gut* 2000; 47:694-697
77. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alpha-2b and ribavirin. *AIDS* 2001;15: 1783-1787
78. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-a2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15:2149-2155

79. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001;34:1035-1040
80. Kostman JR, Smith JJ, Giffen CA, Frost KR. Interferon a2b/ribavirin combination therapy in HIV/HCV co-infected persons: results of a multicenter randomized, double-blind, controlled trial (American Foundation for AIDS Research Study). Presented at the 52nd Annual Meeting of AASLD. November 9-13, 2001; Dallas, Tx. Abstract 634
81. Khalili M, Hoffman-Terry M, Hassahein TI, et al. Safety and efficacy of 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) in the treatment of patients co-infected with HIV and HCV: preliminary results from a randomized, multicenter trial. Presented at the 52nd Annual Meeting of AASLD. November 9-13, 2001; Dallas, TX. Abstract 623
82. Hopkins S, Hennessy M, Lyons F, Mulachy F, Bergin C. Treatment of chronic hepatitis c with pegylated interferon and ribavirin in HIV co-infected patients. Presented at the 53rd Annual Meeting of AASLD. November 2-5, 2002; Boston, MA. Abstract 258
83. Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, et al. Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. Presented at the 53rd Annual Meeting of AASLD. November 2-5, 2002; Boston, MA. Abstract 1649
84. Perronne C, Carrat F, Banisadr F, et al. ANRS HC02RIBA V1C: a randomized controlled trial of pegylated -interferon alfa-2b plus ribavirin vs. interferon alpha-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV Co-Infected Patients. Presented at the 42nd ICAAC. September 27-30, 2002; San Diego, CA. Abstract LB-15
85. Chung R, Anderson J, Alston B, et al. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alpha-2b with ribavirin vs interferon alpha-2a with ribavirin for the treatment of chronic HCV in HIV co-infection. ACTG A5071. Presented at the Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24, 2002; Seattle, WA. Abstract LB-15
86. Medrano FJ, Sanchez-Quijano A, Torronteras R, et al. Hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet* 345 ;127,1995 (letter)
87. Balayen MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat* 1997;4:279-283
88. Psychogiov M, Tzala E, Bdetis J, et al. Hepatitis E virus infection in individuals at high risk of transmission of non-B hepatitis and sexually transmitted diseases. *Scan J infect Di* 1996;28:443-445
89. Puig-Basagot F, Cabana M, Guilera M, et al. prevalence and acute of transmission with a novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:89-94
90. Woolly I, Valdez H, Walker C, et al. Hepatitis G virus RNA is common in AIDS patients' plasma but is not associated with abnormal liver function tests or other syndromes. *J Acquir Immune Defic Syndr*

- 1998;19:408-412
91. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, et al. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia cohort study. *Ann Intern Med* 2000;132:959-963
  92. Gendrault JL, Steffan AM, Schmitt MP, et al. Interaction of cultured human Kupffer cells with HIV-infected CEM cells: an electron microscopic study. *Pathology* 1991;59:223-226
  93. Scoazec JY, Feldman G: Both macrophages and endothelial cells of the human hepatic sinusoid express the CD<sub>4</sub> molecule, a receptor for the human immunodeficiency virus. *Hepatology* 1990;12:505-510
  94. Hosset C, Lamas E, Courgnaud V, et al. Presence of HIV-I in human parenchymal and non-parenchymal liver cells in vivo. *J Hepatol* 1993;19:525-258
  95. Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, et al. Identification and quantitations of HIV-I in the liver of patients with AIDS-AIDS 1992;6:65-70
  96. Hofman P, Saint-Paul MC, Battaglione V, et al. Autopsy findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A report of 395 cases from the south of France. *Pathol Res Pract* 1999;195:209-217
  97. Chalasani N, Wilcox CM, Etiology, evaluation and outcome of jaundice in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Hepatology* 1996;23:728-733
  98. Soriani V, Bru F, Gonzalez-Lahoz J. Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS. *J Infect* 1992;25:107 (letter)
  99. Albrecht H, Schafer H, Stellbrink HJ. Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome: a cause of fever of unknown origin in human immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:853-858
  100. Weber CH, Dancygier H: Increased frequency of gallstones in patients with AIDS (abstract). *Gastroenterology* 110:1043;1996
  101. Simon DS, Brandt LJ: ERCP in patients with acquired immunodeficiency syndrome. In Jacobson IM (ed): *ERCP and Its Applications*. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1998
  102. French AL, Beaudet LM, Benator DA, et al: Cholecystectomy in patients with AIDS: Clinical pathologic correlation in 107 cases. *Clin infect Dis* 21:852-858, 1995
  103. Gathe J, Glass H, Ettner E, et al. Gallbladder diseases in AIDS patients: Diagnosis, medical / surgical management. Presented at the Eight International AIDS conference; Berlin, 1992, Publication 7199:82
  104. LaRaja RD, Rothenberg R, Odom JW, et al. The incidence of intra-abdominal surgery in acquired immunodeficiency syndrome: A statistical review of 904 patients. *Surgery* 105:175-179, 1989
  105. Cacciarelli AG, Marano BJ, Zuretti AR, et al : Gallbladder disease in the HIV population (abstract). *Gastroenterology* 108:407, 1995
  106. Cello JP: Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: Spectrum of disease. *Am J Med* 86:539-534, 1989
  107. Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, et al : AIDS-related cholangiopathy : Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci* 38:1113-1136, 1993

108. Forbes A, Blanshard C, Gazzard B: Natural history of AIDs related sclerosing cholangitis: A study of 20 patients. *Gut* 34:116-121,1993
109. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, et al: Diagnosis and prognosis of AIDs related sclerosing cholangitis. *AID* 9:875-880,1995
110. Wilcox MC: Microbial cholangiopathies in the immunosuppressed patient: Focus on AIDS cholangiopathy. In LaRusso NF (director): *AASLD Syllabus for Postgraduate Course: Diseases of the Bile Ducts: Pathogenesis, Pathology and Practice*. Thorofare, NJ, Slack, 1996:67-71
111. Pol S, Romana CA, Richard S, et al. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 328:95-99,1993
112. Farman J, Brunnetti J, Baer JW, et al: AID-related cholangiopancreatoraphic changes. *Abdom Imaging* 19:417-422,1994
113. Herndier BG, Friedman SL, Neoplasms of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Liver Dis* 12:128-141,1992
114. Bouche H, Housset C, Dumont JL, et al: AID-related cholangitis: Diagnostic features and course in 15 patients. *J Hepatol* 17:34-39,1993
115. Daly CA, Padley SP: Sonographic prediction of a normal or abnormal ERCP in suspected AID related cholangitis. *Clin Radiol* 51:618-621,1996
116. Cello JP, Chan MF: Long term follow-up of endoscopic retrograde cholangiopancreatography sphincterotomy for patients with the acquired immunodeficiency syndrome papillary stenosis. *Am J Med* 99:600-603,1995
117. Wettstein A, Dore G, Murphy C, et al. HIV related cholangiopahty in Australia (abstract. *Gastroenterology* 112:117,1997
118. Lyche KD, Savides TJ, Weiner KJ, et al: AIDS cholangiopathy: The role of therapeutic ERCP (abstract). *Gastrointest Endosc* 40:117,1994
119. Chan MF, Koch J, Cello JP: Ursodeoxycholic acid (URSO) for symptomatic AIDS-associated cholangiopahy (abstract). *Gastrointest Endosc* 40:103,1994
120. Teare JP, Price DA, Foster GR, et al: Reversible AIDS-related sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 23:209-211,1995

## Asymptomatic Gallstone

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข  
 พญ.วโรชา มหาชัย

ภาวะนิ่วในถุงน้ำดี เป็นเรื่องที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสำคัญที่เมื่อมีอาการจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด นอกจากนี้การที่มีการใช้อัลตราซาวด์ตรวจหา นิ่วในถุงน้ำดีในโปรแกรมตรวจสุขภาพต่างๆ มากขึ้น ทำให้อุบัติการณ์ของนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลต่อการวางแผนการดูแลรักษาและความกังวลของผู้ป่วย โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยกว่าร้อยละ 80-95 จะไม่มีอาการใดๆ และร้อยละ 80 ของผู้ที่มีนิ่วจะเป็นนิ่วชนิดคอเลสเตอรอล ส่วนอีกร้อยละ 20 จะเป็น pigmented gallstone ซึ่งอาจแบ่งเป็นนิ่วชนิด black pigment และ brown pigment ตามความแตกต่างกันของ รูปร่าง พยาธิกำเนิด และอาการทางคลินิก ในที่นี้จะเน้นข้อมูลของนิ่วชนิดคอเลสเตอรอล อุตบัติการณ์ของภาวะนิ่วในถุงน้ำดี สามารถพบได้ร้อยละ 10-25 ของผู้ชายและผู้หญิงที่อ้วนตามลำดับ<sup>1-4</sup> ในบางการศึกษา เช่น ในคนบังคลาเทศ พบว่ามีความชุกของโรคที่ร้อยละ 5.4 โดยพบในหญิงมากกว่าชาย 2 เท่า และความชุกเพิ่มสูงขึ้นตามอายุจากร้อยละ 0.9 ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี ไปจนถึงร้อยละ 10 ในกลุ่มอายุมากกว่า 50 ปี ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบได้ในประชากรบางกลุ่ม เช่น ผู้ที่มีเชื้อสายดั้งเดิมของชาวอเมริกัน, Hispanic, หรือในผู้หญิงที่มีประวัติตั้งครรภ์บ่อยๆ<sup>1-5</sup> ,การมีประวัติคนในครอบครัวมีนิ่วในถุงน้ำดี, เบาหวาน, ภาวะอ้วน, อายุเกินกว่า 40 ปี โดยทั่วไปผู้ที่มีนิ่วในถุงน้ำดีจะเกิดอาการแทรกซ้อนต่างๆ ได้ประมาณ ร้อยละ 1-2 ต่อปี ส่วนใหญ่จะเป็นอาการของ biliary colic และมักเกิดในช่วง 5 ปีแรก

**ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดนิ่วในถุงน้ำดีหรือทำให้มีอาการแทรกซ้อนมากขึ้น<sup>1-10</sup> มีดังนี้**

1. ความอ้วนโดยเฉพาะในคนที่กำลังลดน้ำหนักเร็วๆ
2. ลักษณะกิจวัตรประจำวันที่นั่ง นอน นานเกินกว่า 41 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ โดยไม่สัมพันธ์กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไป ( ค่า RR = 1.42; 95% CI = 1.06-1.9)
3. รับประทานเอสโตรเจนในขนาดสูง ซึ่งจะทำให้คอเลสเตอรอลในน้ำดีเพิ่มขึ้นและก่อให้เกิดนิ่วง่ายขึ้น
4. การทำงานที่ผิดปกติของลำไส้ terminal ileum หรือการใช้ bile acid sequestrants เช่น cholestyromine จะทำให้ bile salt pool ลดลง จึงเพิ่มโอกาสในการเกิดนิ่วง่ายขึ้น
5. ภาวะตับแข็ง ทำให้เกิดนิ่วได้มากขึ้นแต่มักเป็นนิ่วชนิด black pigment และมักไม่มีอาการ ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงอายุมาก และมีประวัติครอบครัวเรื่องนิ่วในถุงน้ำดี

6. ภาวะ chronic hemolysis เช่น thalassemia, sickle cell anemia, cardiac valvular prosthesis พบว่าเกี่ยวข้องกับ การเกิดนิ่วชนิด black pigment
7. ได้รับ total parenteral nutrition (TPN) เป็นเวลานานๆ เช่นถ้าได้รับ TPN นาน 4-6 สัปดาห์ พบว่ามี bile sludge ได้ถึงร้อยละ 50
8. ภาวะ bacterial infection เช่น *E. coli* พบว่าเกี่ยวข้องกับ การเกิดนิ่วชนิด brown pigment และ พบบ่อยในคนเอเชีย

### ปัจจัยที่ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดอาการในผู้ที่มีนิ่วในถุงน้ำดี<sup>11-14</sup>

1. การออกกำลังกายโดยเฉพาะที่เป็น aerobic exercise และในเพศหญิง อายุ 40-65 ปี จะช่วยลดโอกาสเกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้ด้วย และควรควบคุมน้ำหนักไม่ให้เปลี่ยนแปลงรวดเร็วหรือถ้าต้องการลดน้ำหนักก็ไม่ควรเกิน 1.5 กิโลกรัมต่อสัปดาห์ (ค่า RR = 0.69 ; 95% CI = 0.6-0.8)
2. ยา ursodeoxycholic acid ที่ใช้ในกลุ่มที่มีภาวะเสี่ยงสูงต่อการเกิดนิ่ว เช่น ผู้ที่ลดน้ำหนักเร็วๆ จะช่วยลดทั้งโอกาสเกิดนิ่วและอาการแทรกซ้อนได้
3. อาหารที่มีกากใยสูง วิตามินซี อาจช่วยเรื่องลดเวลา colonic transit time
4. กาแฟ พบว่ามีข้อมูลวิจัยที่บ่งชี้ว่าช่วยลดโอกาสเกิดอาการแทรกซ้อนได้โดยเฉพาะในเพศชาย อายุ 40-75 ปี นอกจากนี้ผู้ชายที่ดื่มกาแฟ 2-3 แก้วต่อวัน จะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดนิ่วได้โดยมีค่า RR = 0.60 (95% CI = 0.4-0.8) และถ้าดื่มมากกว่า 4 แก้วต่อวัน จะมีค่า RR = 0.55 (95% CI = 0.3-0.9)

ในกรณีนี้ปัจจัยในด้านการออกกำลังกายช่วยลดโอกาสเกิดนิ่วในถุงน้ำดีนั้น อาจพออธิบายได้จาก 3 เหตุผลหลักๆ ดังต่อไปนี้คือ

1. อาจช่วยลดปริมาณคลอเรสเตอรอลในน้ำดี
2. ในผู้ที่มีคลอเรสเตอรอลในน้ำดีสูง มักจะมีสารกลุ่ม mucoprotein มากขึ้นซึ่งทำให้เกิดเป็น cholesterol crystal ได้ง่าย
3. อาจมีผลให้ถุงน้ำดีมีการหดเกร็งตัวดีขึ้นซึ่งช่วยทำให้ cholesterol crystal หลุดผ่านไปยังลำไส้ได้

นอกจากนี้การออกกำลังกายอาจช่วยลดระยะเวลา colonic transit time ซึ่งช่วยให้กระบวนการเกิด bile dehydroxylation โดยแบคทีเรียในลำไส้ลดลง ดังนั้นตัว deoxycholic acid ในน้ำดีซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดนิ่วก็ลดลงตาม

- ◆ ในเรื่องขนาดและจำนวนของนิ่วในถุงน้ำดีนั้น ไม่มีข้อมูลยืนยันว่ามีผลทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนใดๆ มากขึ้น แต่การพบนิ่วขนาดเล็กกว่า 5 มม. และมีจำนวนมากจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการพบนิ่วในท่อทางเดินน้ำดีมากขึ้นกว่ากลุ่มที่พบนิ่วในถุงน้ำดีขนาด > 5 มม. (9.5% กับ 2.3%)
- ◆ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการตรวจพบ *Helicobacter* DNA ในน้ำดีของคน ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40-60 ในกลุ่มคนปกติไปจนถึงกลุ่มคนที่นิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติแต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า *Helicobacter* จะมีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเกิดนิ่วหรือไม่ซึ่งต้องติดตามข้อมูลต่อไป
- ◆ ยา Aspirin และ NSAID ในการทดลองในสัตว์พบว่าช่วยลดโอกาสเกิดนิ่วได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาในคน
- ◆ ในส่วนของอาหารที่มีไขมันสูง หรือแม้แต่วิตามินดีเอชในเลือดยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่ามีผลให้เกิดหรือมีความสัมพันธ์กับนิ่วในถุงน้ำดีหรือไม่<sup>6-15</sup>

กรณีของ biliary sludge ซึ่งถูกเรียกและพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 นั้นพบว่าองค์ประกอบร้อยละ 17-18.5 เป็นส่วนผสมของส่วนที่ตกตะกอนของน้ำดีอันได้แก่ cholesterol monohydrate crystal, calcium bilirubinate pigment และ calcium salts อื่นๆ โดยทั่วไปมักไม่มีอาการ จึงยังไม่ต้องการทำการรักษาใดๆ มักตรวจพบจากการทำอัลตราซาวด์ โดยเฉพาะในผู้หญิงตั้งครรภ์, คนอ้วนที่ลดน้ำหนักเร็วๆ, มีโรคเจ็บป่วยเรื้อรังที่ทำให้กินอาหารเองทางปากไม่ได้ หรือผู้ป่วยที่ได้ TPN และผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดกระเพาะอาหารออก ภาวะดังกล่าวจะมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดอุดตันในท่อทางเดินน้ำดีมากขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยต่อไปนี้<sup>16-18</sup>

1. ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม octreotide, ceftriaxone โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา ceftriaxone พบว่าร้อยละ 40 ของยาจะถูกขับออกทางน้ำดี และเนื่องจากยาดังนี้มีคุณสมบัติที่จับกับ calcium ได้สูงมาก ซึ่งอาจเกิดเป็นเกลือแคลเซียมและนำไปสู่การเกิดนิ่วได้ และจากรายงานการศึกษาพบว่านิ่วที่ตรวจพบได้ถึงร้อยละ 12-45 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาดังนี้
2. ผู้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะทั้ง hematologic และ solid organs โดยเฉพาะที่ได้ยา cyclosporin ซึ่งมีสัมพันธ์กับการเกิดนิ่วโดยเฉพาะถ้าได้รับยานานกว่า 2 ปี)

### การดูแลรักษาผู้ที่ตรวจพบว่ามีนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ<sup>17-23</sup>

1. ให้แนะนำผู้ป่วยในเรื่องปัจจัยเสี่ยงของโรคและลดปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว เช่น การควบคุมน้ำหนักให้เหมาะสม, การออกกำลังกายแบบ aerobic, ให้กินอาหารที่มีกากใยในปริมาณที่เพิ่มขึ้น เป็นต้น
2. การผ่าตัดโดยเฉพาะการทำ Laparoscopic cholecystectomy (LC) ยังไม่แนะนำให้ทำเพราะโดยธรรมชาติของโรคนั้นจะเกิดอาการแทรกซ้อนได้ไม่บ่อย และ LC เองก็ยังมีอัตราเสี่ยงอยู่ในระดับหนึ่งโดยเฉพาะขึ้นกับประสบการณ์ของศัลยแพทย์ที่ทำ อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาหลายๆ อันที่แนะนำให้ทำ LC ได้ในผู้ป่วยเฉพาะบางกลุ่ม เช่น



- ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดโดยมีผลย่นอายุและได้รับยา cyclosporin ซึ่งมีผลยับยั้งปฏิกิริยา
- โดยเฉพาะถ้าได้รับยานานกว่า 2 ปี
- ผู้ซึ่งอายุ > 60 ปี เพราะอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของพเนปโตไลติกโกลด์สโตนน้อยกว่า 3.2 เท่า
- Calcified Gallbladder (Porcelain)
- ในพื้นที่ที่มีความรุนแรงของถุงน้ำดีสูง
- ผู้ป่วยเด็กที่มี sickle cell disease ซึ่งมีโอกาสเกิด pigmented gallstones สูง

3. การใช้ยาในกลุ่ม ursodeoxycholic acid ในขนาด 600 มก.ต่อวัน พบว่าช่วยละลายโกลด์สโตนจากการผ่าตัดบิลิอารีค (RR = 0.19 ; 95% CI = 0.04-0.94 ; P = 0.037) และลดโอกาสเกิดภาวะถุงน้ำดีอักเสบ 10 ปี ซึ่งอาจพิจารณาใช้ได้ในกลุ่มที่มีนิ่วและไม่มีนิ่วและเสี่ยงจากการผ่าตัด

4. ควรแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีถุงน้ำดีและไม่มีนิ่วและไม่มีอาการหรือการติดตามตามแบบ เช่น ติดตามดูอาการและตรวจคัดกรองการทำงานของตับทำงานของตับทุก 3-6 เดือน และอาจตรวจอัลตราซาวด์ทุก 6-12 เดือน ซึ่งเป็นการตรวจหรือไม่มีถุงน้ำดีได้บ้าง

อย่างไรก็ตาม การดูแลรักษาในส่วนของผู้ที่ตรวจพบว่ามี bile duct stone<sup>19,23</sup> ที่ไม่มีอาการรุนแรง ความแตกต่างจาก asymptomatic gallstone คือจำเป็นต้องได้รับการรักษาในทุกรายด้วยการทำ ERCP ร่วมกับการทำ endoscopic sphincterotomy (ES) ตามความเหมาะสม ส่วนการทำ LC ในผู้ป่วยบางรายที่มีความรุนแรงและความเสี่ยงสูงไม่แนะนำให้เพราะโอกาสเกิดภาวะ cholangitis มีได้สูง และกลุ่มที่ได้รับการทำ ERCP ร่วมกับการทำ ES และผู้ป่วยที่ตรวจพบนิ่วในท่อทางเดินน้ำดีครั้งแรกเฉพาะที่ระยะเวลา 19 เดือน - 2 ปี หลังการทำ ES และมักเกิดในผู้ที่ตรวจพบนิ่วในท่อทางเดินน้ำดีครั้งแรก และผู้ที่ตรวจพบนิ่วขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่กว่า 22 มม. ซึ่งควรให้การรักษาด้วยถุงน้ำดีด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lee SP, Ko CW, Gallstone . In: Yamada T, Alpers DH, eds. Textbook of Gastroenterology . Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2003 ; 2177-88.
2. Singh V, Trikha B, Nain C, et al . Epidemiology of gallstone disease in Chandigarh: a community-based study. J Gastroenterol Hepatol. 2001 ; 16:560-3.
3. Everhart JE. Contributions of Obesity and Weight Loss to Gallstone Disease. Ann Intern Med 1993; 119: 1029-35.

4. Strasberg SM. The pathogenesis of cholesterol gallstones, a review. *J Gastrointest Surg* 1998;2:109-125.
5. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, *et al.* Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. *Gut* 1999;44:675-681.
6. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798-800.
7. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, *et al.* Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777-784.
8. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, *et al.* The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417-425.
9. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk of cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471-477.
10. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, *et al.* A Prospective Study of Coffee Consumption and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Men. *JAMA*. 1999;281:2106-2112.
11. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health* 1998;88:1208-1212.
12. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029-1035.
13. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, *et al.* Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology* 1997;26:809-818
14. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115-117.
15. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567-1572.
16. Ozden N, DiBaise JK. Gallbladder ejection fraction and symptom outcome in patients with acalculous biliary-like pain. *Dig Dis Sci*. 2003 ;48:890-7.

17. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, *et al* . Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999 ;30:6-13.
18. Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg*. 2003 ;197:302-12.
19. Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 ;12:1171-3.
20. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999 ;16::301-11.
21. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg*. 1998;22:1119-24
22. Costamagna G, Tringali A, Shah SK, *et al* . Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence. *Endoscopy*. 2002 ; 34:273-9.
23. Lai KH, Lo GH, Lin CK, *et al* .Do patients with recurrent choledocholithiasis after endoscopic sphincterotomy benefit from regular follow-up? *Gastrointest Endosc*. 2002 ;55:523-6.

## Ileus and feeding problem in critically ill patient

นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์

ความรู้ในปัจจุบันพบว่าทางเดินอาหารเป็นอวัยวะสำคัญที่มีบทบาทอย่างมากในผู้ป่วยหนัก (critically ill patient) โดยพบว่าปัจจัยสำคัญ 3 ประการที่จะมีผลต่อการปรับตัวของร่างกายรองรับภาวะนี้ขึ้นอยู่กับสารอาหารที่ได้รับ, การไหลเวียนของกระแสโลหิตและปัจจัยเรื่อง gut-associated lymphoid tissue (GALT) แม้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อร่างกายผู้ป่วยหนักในแต่ละภาวะจะยังคงไม่เป็นที่เข้าใจดีทั้งหมดก็ตาม ผู้ป่วยหนักที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intension Care Unit, ICU) นั้นมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อได้ง่ายจากหลายกลไกด้วยกัน กล่าวคือมีภูมิคุ้มกันลดลงจากโรคหรือภาวะที่มีการขาดสารอาหาร (malnutrition) การได้รับการทำหัตถการต่างๆรวมถึงการใช้อุปกรณ์ในการติดตามผู้ป่วย, การให้เลือด การให้ยาปฏิชีวนะ หรือการให้ยาลดกรดเพื่อป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ล้วนแต่เป็นปัจจัยเสริมทำให้มีจำนวนของเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารส่วนต้นเพิ่มขึ้นทั้งสิ้น เมื่อรวมไปถึงการไม่ได้รับสารอาหารทางปากก็จะยิ่งเพิ่มโอกาสการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่มากขึ้น<sup>12</sup> การเปลี่ยนแปลงนี้จะมีผลมากขึ้นเมื่อได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมแบบเช็กว่าง

ผู้ป่วยใน Intensive Care Unit (ICU), หลังผ่าตัดและหลังได้รับอุบัติเหตุไฟไหม้ นับเป็นกลุ่ม (Critically ill patient) ที่จำเป็นต้องให้การเฝ้าระวังดูแล ติดตาม และรักษาเป็นอย่างดี เนื่องจากอัตราการเกิด morbidity และ mortality สูงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่อยู่ในโรงพยาบาล

ปัญหาโรคระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นับว่าเป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อย อาทิ Ileus, Stress ulcer, Diarrhea และ Constipation ตลอดจนการให้อาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นับว่าเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย

บทความนี้จะเน้นกล่าวถึงปัญหาที่พบบ่อยในเรื่อง Ileus และ การให้อาหารในโดยเน้นเฉพาะ enteral feeding ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่านั้น

### Pathophysiology of gut dysfunction in critically ill patient<sup>1,2,11</sup>

ในภาวะ critically ill ปัจจัยภายในหลายภาวะ อาทิ การอักเสบ, ผลกระทบจาก ischemia-reperfusion, capillary leak syndrome และ hypoalbuminemia นับเป็นส่วนหนุนเสริมทำให้เกิด intestinal edema, peristalsis ลดลง, bacterial stasis และเกิด bacterial overgrowth ได้

ปัจจัยภายนอก อาทิเช่น vasopressors, การไม่มี enteral stimulation โดยสารอาหาร จะมีผลทำให้เปลี่ยน gut flora ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ surface of intestinal mucosa ทำให้การ absorption และการป้องกันของลำไส้สูญเสียไป ท้ายที่สุดทำให้เพิ่ม risk ของการติดเชื้อ ความรู้ในเรื่องนี้มีดังนี้

### 1. ปัจจัยทางภูมิคุ้มกันต่อเยื่อเมือก (mucosal immunity)

แรกเริ่มไม่เป็นที่เข้าใจในคืนก่อนกระทั่งความเข้าใจในเรื่องของบทบาทของการให้ enteral และ parenteral nutrition ดีขึ้น การศึกษาของ Moore และคณะ<sup>13</sup> แบบ metanalysis ในปี 1991 แสดงให้เห็นถึงการลดลงของการติดเชื้อในกระแสเลือดหลังการผ่าตัดเมื่อมีการให้ early enteral nutrition โดยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับสารอาหารทางปากจะเกิดปัญหาทางการทำงานและรูปร่างของเยื่อเมือกของลำไส้มีการฝ่อลง

ข้อมูลเพิ่มเติมยังพบว่า การให้สารอาหารที่เป็น non-luminal nutrition จะทำให้มีการสูญเสียระบบภูมิคุ้มกันทำให้การทำงานของ GALT เสียไปอีกด้วย ส่วนประกอบของ GALT นั้นประกอบด้วยส่วนที่เป็น Peyer's patches, intra-epithelial lymphocytes และ lymphoid cells ของ lamina propria ซึ่งเชื่อว่าเป็นส่วนประกอบประมาณ 70% ของภูมิคุ้มกันทางของร่างกาย ส่วนประกอบเหล่านี้จะเป็นตัวการสำคัญในการปกป้องเยื่อเมือกของทางเดินอาหาร ควบคุมการตอบสนองต่อการติดเชื้อและแบคทีเรียที่เป็น normal flora ซึ่งจะเป็นตัวการสำคัญในการป้องกันร่างกายในส่วนของลำไส้ ปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันคือผลของการกดภูมิคุ้มกันจากการให้ total parenteral nutrition (TPN) ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันแย่มากจากตัวโรคอยู่แล้ว ซึ่งพบว่าจะมีการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรียไปยัง mucosal border ทำให้มีการสูญเสียไปของ normal flora และ colonization ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ bombesin ซึ่งเป็น neuropeptide ตัวหนึ่งก็จะทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันดีขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้ TPN

### 2. Lumenal-microbial interactions

ความรู้เรื่องของ probiotics ในปัจจุบันพบว่ามีมากขึ้นและแสดงให้เห็นถึงความสำคัญในผู้ป่วยหนัก probiotics ซึ่งเป็นเชื้อโรคที่ยังมีชีวิตเมื่อกินเข้าไปแล้วจะทำให้เกิดผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายเพิ่มขึ้น ซึ่งเชื่อกันว่าการคงสภาพของ luminal microenvironment จะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการเกาะติดและแทรกทะลุของแบคทีเรียเข้าเยื่อเมือกของลำไส้ได้ ซึ่งจะมีผลต่อการอักเสบและการป้องกันของร่างกายได้ ตัวอย่างเช่นการใช้ Lactobacillus GG สำหรับลดการเกิด antibiotic-associated diarrhea<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามก็ดีข้อมูลจนถึงปัจจุบันพบว่าไม่มีการศึกษาที่ชี้ชัดว่า bacterial translocation นั้นมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การติดเชื้อในกระแสเลือดหรือการเกิด multiorgan failure หรือว่าอัตราการตาย จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในเรื่อง gut decontamination พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดปอดติดเชื้อในโรงพยาบาลได้<sup>15</sup> แต่ไม่มีผลต่ออัตราการตายและการเกิด multiorgan failure แต่อย่างใด<sup>16</sup>

### 3. การขาดเลือดแล้วมีการเลี้ยงของเลือดใหม่ของลำไส้ (Gut ischemic reperfusion)

การที่มีการขาดเลือดในระยะแรกแล้วมีการไหลเวียนโลหิตอีกครั้งตามมาของลำไส้ซึ่งมักเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย ICU นั้น ข้อมูลที่มีส่วนใหญ่อธิบายให้เห็นว่าจะมีการกระตุ้น inducible nitric oxide synthase (iNOS) โดย nitric oxide นั้นจะเป็นตัวกันการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้ และมีส่วนสำคัญในเรื่อง post ischemia / reperfusion-induced ileus ในสัตว์ทดลอง ถ้าเรากั้นการเกิด iNOS จะทำให้มี bacterial translocation ลดน้อยลง ลดการเกิด mucosal permeability และช่วยทำให้มี mucosal mitochondrial function ดีขึ้น

นอกจากนี้สารอื่นๆที่มีบทบาทในเรื่องนี้ อาทิ phospholipase A2, neutrophil ซึ่งสามารถหลั่ง reactive oxygen ออกมาได้, lipopolysaccharide ของแบคทีเรีย, hydrogen peroxide, tumor necrosis factor, GALT

ปัจจุบันทราบกันดีว่า enteral feeding สามารถลดอัตราการตายเมื่อเทียบกับการให้ TPN การให้ enteral nutrition จะช่วยแก้ปัญหาในเรื่องของภูมิคุ้มกันของเยื่อเมือก, GALT, ระดับของ cytokine ในลำไส้ และ mucosal IgA ที่หลั่งออกมาได้อีกด้วย ผลอันนี้จะช่วยทำให้ nosocomial infection ลดน้อยลงด้วยเช่นกัน การให้อาหารเสริมโดยผสมสารอาหารบางชนิด อาทิ glutamine, arginine กรดไขมัน omega-3 และ nucleotides จะช่วยลดอัตราการติดเชื้อและทำให้แผลหายเร็วขึ้น ร่นระยะเวลาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามก็ยังมีอีกหลายอย่างที่ต้องการคำอธิบายในเรื่องบทบาทการควบคุมส่วนที่ทำให้โอกาสเกิด multiorgan failure ลดลง บทบาทของ probiotic การให้สารอาหารแบบ micronutrients หรือการให้ small molecule inhibitors สำหรับลำไส้จะมีบทบาทอย่างไรในอนาคตเป็นสิ่งที่จะต้องศึกษาต่อไป

#### Ileus:

Ileus เป็นภาวะที่เกิดเนื่องจากการ inhibit motility ของ gastrointestinal tract ซึ่งอาจเป็นเพียง temporary (reversible) หรือ permanent บางทีอาจเรียก paralytic, adynamic ileus หรือ functional obstruction

Pseudoobstruction ใช้อธิบายความผิดปกติที่เกิดขึ้นโดยที่ไม่พบ anatomical cause, acute colonic pseudoobstruction หรือ Ogilvie's syndrome เป็นภาวะที่มี sudden massive idiopathic dilatation ของ colon, Toxic megacolon เป็นภาวะหนึ่งของ ileus ซึ่งมี severe transmural inflammation ร่วมกับ mucosal barrier เสียไปทำให้มี systemic toxemia เกิดขึ้น

#### Pathophysiology <sup>1</sup>

เกิดจากสาเหตุหลายปัจจัยด้วยกัน อาทิ changes in blood flow, ileus สามารถเกิดจาก arterial blockade ซึ่งเกิดจาก mesenteric vasculitis, atherosclerosis หรือ emboli, changes in bowel flora โดยมีการเปลี่ยนแปลงของ gastric acidity และ gastrointestinal motility ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อ bowel flora,

changes in bowel contents โดยมีการเปลี่ยนแปลงของ absorption และ secretion ของ fluid และ electrolytes, changes in motility ซึ่งอาจเป็นจาก neurogenic, myogenic หรือ humoral ก็ได้ทำให้มี excessive inhibition หรือ deficient excitation ของ gastrointestinal motility, metabolic consequences and systemic effects ซึ่งเป็นผลตามมาของ ileus จะทำให้มี metabolic abnormalities, vomiting, changes in flora และเกิดการเปลี่ยนแปลงการ absorption และ secretion ซึ่งจะคล้ายกับในผู้ป่วย simple obstruction เพียงแต่ ischemia และ sepsis นั้นจะพบน้อยกว่า

### History and Physical Examination

สิ่งสำคัญที่สุดคือการวินิจฉัยแยกภาวะ ileus กับ obstruction โดย clinical finding นั้นขึ้นกับ anatomical site (ดูตารางที่ 1) ทั้งนี้ควรจะค้นหาสาเหตุและ duration ของโรคด้วย

อาการสำคัญของภาวะ obstruction คือ crampy, spasmodic abdominal pain, vomiting, borborygmi, abdominal distention และ obstruction, pain ที่เกิดบริเวณ middle และ upper abdomen คิดถึงส่วนของ small bowel และ proximal colonic obstruction, ส่วน pain ที่เกิดในบริเวณ lower abdomen เป็นจาก left-sided colonic obstruction. กลับกันสำหรับ ileus, pain มักจะไม่มากและรุนแรงเท่ากับใน obstruction, โดยอาการเหล่านี้จะดีขึ้นหลังอาเจียนในรายที่เป็น proximal มากกว่าในกลุ่ม distal obstruction

สาเหตุของ ileus นั้นอาจเกิดจาก metabolic, electrolyte, acid-base disorders, drugs หรือ primary, secondary จาก neuropathies หรือ myopathies ได้

สำหรับการตรวจร่างกาย การดู การคลำ และการเคาะอาจช่วยแยกโรคสำหรับ ileus และ obstruction ได้ลำบากแต่การฟังนับว่ามีบทบาทสำคัญในการแยกโรคใน ileus เป็นอย่างมาก bowel sounds มักจะ infrequent และ hypoactive ผิดกันกับใน obstruction ซึ่งจะเป็นเสียงดัง high pitch ซึ่งจะมี bowel sound ที่เสียงดัง high pitch และ hyperactive กว่า ยกเว้นในรายที่เป็นมานานหรือมี complications

### สาเหตุของ Adynamic ileus

ไม่ต่างกับ obstruction ซึ่งมักจะมี underlying cause เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ ileus จำเป็นที่ต้องหาสาเหตุเสมอ เพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ (ดูตารางที่ 2)

Impaired motility และ aerophagia เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิด ileus, acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's Syndrome) คือภาวะที่มี nonobstructive massive dilatation ของ colon สาเหตุนั้นเป็นได้จากหลายปัจจัยเช่นเดียวกันกับ ileus (ตารางที่ 1)

Toxic megacolon นั้นเกิดขึ้นได้ในภาวะ colitis เช่น bacillary dysentery หรือ Inflammatory bowel diseases เช่น Ulcerative colitis สาเหตุไม่ทราบแน่ชัด

**ตารางที่ 1 Clinical Features of Ileus and Obstruction on Anatomical Site**

Site of obstruction	Ileus	Gastric outlet	Distal Duodenum	Jejunioileal	Colon
● Pain	Mild	Mild	Mild	Moderate	Severe
● Distention	Mod – Severe	Mild	Mild	Moderate	Severe
● Emesis					
Amount/ frequency	Small, infrequent	Copious, frequent	Copious, frequent	Smaller/less frequent	Uncommon Variable
Nature	Sour, bilious	Clear, sour, HCl, KCl	Bile – stained bitter, NaCl, H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Malodorous, feculent	Usually not Severe
● Acid–base Imbalance	variable	Metabolic alkalosis	Metabolic acidosis	Dehydration, hypotension	

**Assessment <sup>1</sup>**

1. Biochemical and hematologic test

เป็นสิ่งสำคัญสำหรับการรักษา เนื่องจากสาเหตุที่พบบ่อยของ ileus เป็นจาก metabolic dearrangement, obstruction บริเวณ more proximal ทำให้เกิด greater acid – base imbalance ขณะที่ more distal obstruction ทำให้เกิด greater electrolyte disorders.

ในคนไข้ที่มี ischemic bowel, enzymes หลายชนิดอาจซึมผ่านลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ ดังนั้นค่าของ serum amylase, alkaline phosphatase, creatine phosphokinase, SGOT, SGPT และ LDH อาจมีค่าสูงขึ้นได้

**ตารางที่ 2 Causes of Adynamic Ileus and Acute Colonic Pseudoobstruction <sup>3</sup>**

<i>Intraabdominal Causes</i>	<i>Extraabdominal Causes</i>
Reflex inhibition	Reflex Inhibition
Laparotomy	Craniotomy
Abdominal trauma	Rib, spine, or pelvic fractures
Renal transplantation	Myocardial infarction
Inflammatory Conditions	Coronary bypass
Perforated viscus or penetrating Wounds	Open heart surgery
Bile peritonitis	Pneumonia, pulmonary embolus
Chemical peritonitis	Burns
Intraperitoneal hemorrhage	Black widow spider bites
Toxic megacolon	Drug-Induced
Familial Mediterranean fever	Anticholinergic/ganglionic antagonists
Acute pancreatitis	Opiates
Acute cholecystitis	Chemotherapeutic agents
Celiac disease	Tricyclic antidepressants



---

Inflammatory bowel disease	Phenothiazines
Acute Irradiation injury	Metabolic abnormalities
Abdominal irradiation	Septicemia
Infectious Processes	Electrolyte imbalance
Bacterial peritonitis	Heavy metal poisoning (lead, mercury)
Appendicitis	Porphyria
Diverticulitis	Uremia
Herpes zoster virus	Diabetic ketoacidosis
Anorectal herpes simplex virus	Sickle cell disease
Ischemic Processes	Pulmonary failure
Arterial insufficiency	
Venous thrombosis	
Mesenteric arteritis	
Strangulation obstruction	
Retroperitoneal Processes	
Ureteropelvic stones	
Pyelonephritis	
Retroperitoneal hemorrhage	
Pheochromocytoma	
Malignancy (Ogilvie syndrome)	

---

## Radiologic Studies <sup>1</sup>

### 2.1 Plain films

ควรจะทำ film acute abdomen series ในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่ามี obstruction หรือ ileus ซึ่งประกอบด้วย posteroanterior (and lateral) chest films และ upright กับ supine films of abdomen

ด้วยการดูเงา gas และ fluid ในช่องท้อง, Jejunum จะอยู่ในตำแหน่งของ left upper และ central abdomen, Ileum จะอยู่ในบริเวณ flanks และ right iliac fossa

ในรายที่มี small bowel obstruction ลำไส้ส่วน distal ต่อจุด obstruction จะ empty และ collapse ภายใน 12-24 ชม. ถ้ายังคงมี air ใน colon โดยที่ เส้นผ่านศูนย์กลางเล็กของ lumen เล็กกว่าใน small bowel จะบ่งบอกว่ามี partial obstruction

ใน colonic obstruction, air และ fluid จะสะสมใน colon proximal ต่อจุด obstruction ซึ่งจะเห็นเป็นลักษณะของ scalloped effect เมื่อดูใน Plain films, film ในส่วน distal ต่อจุด obstruction colon และ rectum จะไม่เห็น gas และ feces

ใน Ileus จะพบเงา gas และ fluid สะสมทั่วๆ ไปใน GI tract ซึ่งอาจประกอบไปด้วย localized ileus (Sentinel loops) บริเวณที่มีการอักเสบ หรือพบว่ามี การหนาตัวของผนังลำไส้ร่วมกับ preperitoneal fat line หายไปในรายที่มี peritonitis ถ้ามี ascites จะเห็นเป็น hazy, ground-glass density ทั่วๆ ไปในช่องท้อง

ใน Ogilvie's syndrome จะพบ colon dilated ทั่วๆ ไป โดยที่บริเวณ cecum dilate มากที่สุด หลักในการแยก ileus จาก obstruction ดูได้จาก

- degree of intestinal distention (Ileus < obstruction)
- the amount of intraluminal fluid and gas (Ileus < obstruction)
- distribution pattern of air-fluid levels (obstruction มีแนวโน้มมากกว่า และยาวกว่า, มี multiple stepladder)

ในรายที่สงสัยและมีปัญหา แนะนำให้ทำ sequential films

## 2.2 Contrast studies

ในรายที่แยกยากระหว่าง ileus กับ obstruction ด้วย plain abdominal films, การใช้ Barium เป็น agent of choice เพราะให้ผล และรายละเอียดดีกว่า water soluble media แต่อาจมีผล aggravate ภาวะ partial obstruction จนกลายเป็น complete obstruction ได้ในบางราย

ในรายที่ยังไม่สามารถแยกภาวะ obstruction ได้การทำ oral barium study นั้นให้พิจารณาหลังจากการวินิจฉัยแยกภาวะ colonic obstruction ด้วย Barium enema หรือ colonoscopy ก่อน

## 2.3 Other Imaging Procedures

อาทิ Angiography ในรายที่สงสัย abdominal tumors หรือ mesenteric ischemia (infarction), Ultrasonography ซึ่งมีประโยชน์น้อยทั้งใน ileus และ obstruction, และ Computed axial tomography

## Other Studies

นอกจากนี้อาจพิจารณาการสืบค้นด้วยเครื่องมืออื่นๆ อีก เช่น

- Esophagogastroduodenoscopy
- intestinal or colonic manometry เพื่อการประเมิน motor function ซึ่งพบว่า total contractile activity จะลดลงใน ileus
- Abdominal paracentesis

## การรักษา

การรักษา ileus นั้น ให้มุ่งตรงไปที่การค้นหาและแก้ underlying disease ซึ่ง ileus อาจดีขึ้นได้ด้วย supportive care, หยุดยาที่จะมีผลทำให้เกิดภาวะ ileus, ileus ที่เกิดตามหลัง postoperative period นั้น อาจพบได้เป็น temporary ซึ่งมักจะไม่เกิน 2-3 วัน หลังจากนั้นถ้ายังพบภาวะนี้ ควรจะได้ประเมินสาเหตุที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนั้น โดยเริ่มต้นที่การแก้ไขภาวะ metabolic abnormalities และหยุดยาโดยเฉพาะ narcotics การใช้ sympathetic antagonists หรือ cholinergic agents นั้นพบว่าไม่มีประโยชน์

การใช้ยา prokinetic drugs เช่น metaclopramide, cisapride, erythromycin และ domperidone นั้น พบว่ามีประโยชน์บ้าง<sup>4</sup> ส่วนการใช้ยาใหม่ อาทิ tagaserod ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม

**Acute colonic pseudoobstruction** แบ่งการรักษาเป็น 2 ส่วน ประกอบด้วย

*Initial management*

- หยุด oral feedings
- start parenteral fluids
- decompression (NG Tube intubation)
- Stop nonessential drugs
- excluded mechanical obstruction by contrast studies
- rectal decompression tube and enemas
- correct metabolic abnormalities เพราะพบร่วมด้วย ถึง 20-30%<sup>5</sup> ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นภายใน 24 ชม. ให้พิจารณา medical treatment โดย neostigmine (cholinesterase inhibitor) พบว่าช่วยได้ การศึกษาโดย Ponc และคณะพบว่าได้ผล 90%<sup>6</sup>, cisapride<sup>1</sup> และ erythromycin<sup>7</sup> ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม แต่ด้วยการรักษาดังกล่าวผู้ป่วยสามารถดีขึ้นได้ถึง 86%<sup>8</sup>

*Subsequent management*

ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และยังไม่มีย evidence of peritoneal signs หรือไม่มี leukocytosis โดยที่ cecal diameter มากกว่า 12 cm การรักษาขั้นต่อไปคือ colonic decompression ซึ่งได้ผลถึง 75-100%<sup>9,10</sup> ซึ่งแม้ว่าจะสามารถผ่าน colonoscopy ได้แค่บริเวณ hepatic flexure ก็ตาม การผ่าตัดแนะนำให้ทำในรายที่ cecal diameter >12 cm และไม่ตอบสนองต่อยา และ colonoscopic decompression, โดยการทำ cecostomy

*Practical Point และ Recent Knowledge*

โดยสรุปการแก้ไขปัญญา ileus นั้น ให้ดำเนินการตามขั้นตอนต่อไปนี้

- แยกภาวะ ileus และ obstruction
- หาสาเหตุ และแก้ไขสาเหตุ
- NPO, replacement, decompression, stop drugs which may be cause of ileus WAIT until 24 hrs and follow up → improve continue conservative treatment, if not start medication or decide to start medication such as NEOSTIGMINE 2 mg iv. Over 5 min<sup>6</sup> (may be repeated by 1 mg), or CISAPRIDE 5-20 mg TID oral พบว่า accelerate gastric emptying time, questionable in small bowel และ colonic ileus, or ERYTHROMYCIN 3 mg/kg or 250 mg iv. TID x 3 days
- ถ้าไม่ได้ผล พิจารณา colonoscopic decompression → cecostomy

## Feeding problem in critically ill patient

ในปัจจุบันพบว่า การให้ enteral feeding ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักไม่เพียงแต่จะช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นจากตัวโรคแต่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยลงด้วย การให้ enteral feeding จะเป็นตัวช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกาย ทำให้ร่างกายมี oxidant stress ลดน้อยลง ความรุนแรงของโรคลดลง โอกาสติดเชื้อน้อยลง เกิด multiple organ failure ลดลง และยังทำให้ร่นระยะเวลาอนโรยบายบาลอีกด้วย การให้สารอาหารจะทำให้เพิ่ม GALT และ MALT (gut และ mucosa-associated lymphoid tissue) ซึ่งมีความสำคัญต่อร่างกายดังกล่าวมาแล้วในตอนต้น ข้อมูลที่ผ่านมาชี้ให้เห็นว่าการให้ enteral tube feeding (ETF) สามารถลดผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับ TPN ได้อย่างชัดเจน<sup>17</sup> ระยะเวลาของการเริ่มให้ก็มีส่วนสำคัญอย่างมาก พบว่าการให้เร็วที่สุดที่ได้ผลประโยชน์สูงสุดคือภายใน 72 ชม. หลังจากการมีโรคร้ายหรือได้รับอุบัติเหตุ การให้สูตรสารอาหารเพิ่มภูมิคุ้มกันอื่นๆ ก็พบว่าช่วยลดผลข้างเคียงและผลร้ายที่เกิดขึ้นอย่างชัดเจน นอกจากนี้การให้ ETF ยังเป็น stress prophylaxis ที่จะช่วยลดการมีเลือดออกในกระเพาะอาหารในผู้ป่วย ICU อีกด้วย<sup>18</sup>

ผู้ป่วยที่อยู่ในอาการหนักส่วนใหญ่มีแนวโน้มในการเกิด ileus ได้มากกว่าปกติ ดังนั้นการให้ ETF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักจะมีปัญหาพอสมควร อาจพบโอกาสเกิดสารอาหารเหลือจากการให้ (high residual volumes) และการรับของสารอาหารไม่ได้ (intolerance of gastric feeds) ได้บ่อยขึ้น หรืออาจมีผลของการให้ยาจำนวนมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ร่วมกับความผิดปกติของเกลือแร่ก็ล้วนแต่เป็นสาเหตุเสริมให้การให้ ETF มีความยุ่งยากขึ้นทั้งสิ้น

ถ้าได้ที่ไม่มีการใช้ จะมีผลทำให้ promotility agents หลายตัวลดการหลั่งลง อาทิ gastrin, bombesin และ motilin

ผู้ป่วยหนักที่มีอาการไม่มาก การใส่สายให้อาหารข้างเดียวอาจทำได้โดยง่าย ผิดกับผู้ป่วยที่มีอาการมากแนวโน้มจะใส่ได้ลำบากมากขึ้นและต้องใส่สายให้ลึกมากขึ้นด้วย โดยในบางรายจำเป็นต้องใช้ fluoroscopy ร่วมด้วย ก็จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นด้วยเช่นกัน

## ระยะเวลาการเริ่มให้

ความสำคัญของการให้ ETF คือให้มี gut integrity อยู่ พบว่าระยะเวลาในการเริ่มให้ ETF มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการปกป้องและความคงสภาพของ gut integrity ของร่างกาย การศึกษาจากหลายการศึกษา อาทิของ Peng และคณะ<sup>19</sup> แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ มี serum endotoxin และ tumor necrosis factor (TNF) เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน มากกว่านั้นยังมีอัตราส่วนของ lactulose ต่อ manitol (เป็นตัวบ่งบอกถึง gut permeability) สูงขึ้นอย่างมากในกลุ่มที่ delayed ETF (ให้หลังจากมี injury >48 ชม) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ early (< 24 ชม) อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ permeability ยังมีส่วนสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสเลือดอีกด้วย ผลของ ETF ต่อการป้องกัน permeability changes นั้นจะเห็นได้ชัดเจนในผู้ป่วย burns<sup>20</sup> และ trauma<sup>21</sup> มากกว่าผู้ป่วยผ่าตัดตามปกติ การศึกษาของ Graham และ

คณะ<sup>22</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมอง 32 ราย ก็พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ETF ภายใน 36 ชม. มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ ระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มที่ได้ ETF ที่เวลามากกว่า 3 วันขึ้นไป การศึกษาของ Chiarelli และคณะ ดูคนไข้ที่มี burns 20 ราย ก็พบว่าระดับของ plasma glucagon และ catecholamine ในปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับ ETF ภายใน 4.4 ชม.หลัง injury ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ ETF ที่ 57.5 ชม. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup> และกลุ่มได้ early ETF ก็มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลเฉลี่ยสั้นกว่ากลุ่ม delayed ETF

ข้อมูลทั้งหมดดูเหมือนว่าช่วงระยะเวลา 24-48 ชม. หลังจากที่ร่างกายได้รับอุบัติเหตุหรือมีภาวะโรคร้ายแรงเกิดขึ้น จะเป็นระยะที่สำคัญต่อผลลัพธ์ของการให้ ETF ซึ่งต่างกับภายหลัง 72 ชม.ไปแล้ว ดูจะมีผลน้อยมาก Cerra และคณะ<sup>24</sup> ศึกษาผู้ป่วย 66 รายที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด 4-6 วัน โดยให้ TPN หรือ ETF พบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่อง organ failure หรืออัตราการตาย ขณะที่ Eyer และคณะ<sup>25</sup> ศึกษาผู้ป่วย blunt trauma 88 ราย ได้รับ early ETF (ก่อน 38 ชม) กับ routine ETF (ประมาณ 88 ชม) ก็ไม่พบความแตกต่างของวันที่นอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ multiple organ failure หรืออัตราการตายแต่อย่างไร

ข้อมูลทั้งหมดนี้ดูเหมือนว่า gut permeability นี้มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นทันทีหลังจากที่มี injury และจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่ม burns และอุบัติเหตุแยกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ elective ด้วย และยังเริ่มให้อาหารเร็วเท่าใด การเปลี่ยนแปลงของ permeability และ gut integrity ตลอดจนผลลัพธ์ของการรักษาก็จะได้ผลดีเพิ่มขึ้นเช่นกัน การเริ่มให้สารอาหารภายใน 24-36 ชม. ดูจะได้ผลดีกว่าที่จะเริ่มให้อาหารช่วงระหว่าง 48 ถึง 72 ชม. ซึ่งจะได้ประโยชน์อะไรถ้าให้ ETF หลัง 4 วัน จากที่มี injury ไปแล้ว เพราะจะเกิด hypermetabolism ไปเรียบร้อยแล้ว

### จำนวนของอาหารที่จะให้

การประเมินคร่าวๆของจำนวนพลังงานที่ต้องการ ควรจะอยู่ที่ 25 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมต่อวัน หรือจะคำนวณด้วย calorimetry ซึ่งให้ความแม่นยำกว่า

โดยปกติแล้ว gut permeability ในคนจะดูจากอัตราส่วนของ lactulose ต่อ mannitol การศึกษาพบว่าถ้าเราให้พลังงานแก่ผู้ป่วยได้น้อยกว่า 40% ของแคลอรีที่ควรได้ จะทำให้เพิ่ม gut permeability ได้<sup>20</sup> การให้แคลอรีมากพอจะมีผลต่อระดับของอัมบูมินในเลือด ซึ่งถือว่าเป็น stress response parameter ตัวหนึ่ง นอกจากนี้ก็จะทำให้ค่าของ C-reactive protein ต่ออัมบูมินซึ่งบ่งบอกถึง stress response ลดลงอีกด้วย จะมีผลต่อการติดเชื้อลดน้อยลง นอนโรงพยาบาลสั้นลง และความจำดีขึ้นอีกด้วย

การศึกษาของ Atkinson และคณะ<sup>26</sup> แสดงให้เห็นว่าการให้พลังงานของผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 70 กก. โดยให้พลังงานมากกว่า 60% ของพลังงานที่คำนวณให้ ร่วมกับมีจำนวนปริมาตรอย่างน้อย 2.5 ลิตร ในช่วง 72 ชม. จะช่วยลดระยะเวลาอนโรงพยาบาลและใน ICU ระยะเวลาของการมี systemic inflammatory response syndrome และระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ดีกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ

### การลดโอกาสเกิดการสำลัก

ผู้ป่วยที่ได้รับการให้สารอาหารโดยวิธี Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) มีอุบัติการณ์การเกิดกรดไหลย้อนขึ้นมาในหลอดอาหารน้อยกว่ากลุ่มที่ใส่ทางจมูก และการให้สารอาหารในลักษณะ post pyloric feeding (nasoduodenal) ทำให้ลดโอกาสเกิดการไหลย้อนกลับของกรดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น nasogastric เช่นกัน โอกาสเกิดการสำลักสารอาหาร (aspiration) พบว่าในกลุ่มที่วางสายให้สารอาหารอยู่ใน duodenum มีอุบัติการณ์ = 0% เทียบกับ 5.8% ในกลุ่มที่วางสายอยู่ที่กระเพาะอาหาร<sup>27</sup> มากไปกว่านั้น Lien และคณะ<sup>28</sup> ยังแสดงให้เห็นว่าการทำ percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (PEJ) จะทำให้ acid exposure ในหลอดอาหารลดลงกว่ากลุ่มที่ทำ PEG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย

### ข้อบ่งชี้ของการใส่สาย Tube feeding

1. ในผู้ป่วยที่กินไม่ได้หรือไม่ยอมกิน
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของลำไส้
3. พิจารณาแล้วว่าเป็นวิธีการให้อาหารที่มีความปลอดภัย

### ผลข้างเคียงของการใส่สาย Tube feeding<sup>29</sup>

1. เพื่อเป็นการลดโอกาสเกิด aspiration จากการใส่สาย gastric feeding จึงแนะนำว่าให้ยกศีรษะสูงขึ้น แนะนำให้แบบ intermittent หรือ continuous feeding มากกว่า rapid bolus method ควรตรวจสอบ residuals เป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ และดูว่าผู้ป่วยมีลักษณะของการรับ feeding ไม่ได้หรือไม่
2. แนะนำ Jejunal access ในรายที่มีปัญหา recurrent tube feeding aspiration โดยเฉพาะในผู้ป่วยหนักที่เสี่ยงต่อการมีปัญหในเรื่อง gastric motility
3. เพื่อลดโอกาสเกิด aspiration แนะนำให้วางสาย nasoenteric tube หรือ percutaneous endoscopic jejunostomy ให้ใกล้หรือหลังต่อ ligament of Trietz
4. พบว่าท้องเสียเป็นปัญหาที่พบบ่อยให้ ETF, แนะนำให้ดูส่วนประกอบของอาหารเพื่อแก้ไขปัญหานี้ ร่วมกับการปรับ rate, การดู albumin

### สูตรสำหรับการให้สารอาหาร

สูตรอาหารมีหลายชนิด กล่าวคือ

1. สูตรอาหารที่เป็น isotonic polymeric formulations พบว่ามีประโยชน์สำหรับคนไข้ส่วนใหญ่
2. สูตรของการใช้ elemental formulations สำหรับคนไข้ที่มี severe small bowel absorptive dysfunction
3. สูตรที่เตรียมเฉพาะจะมีค่าใช้จ่ายแพงกว่าสูตรทั่วไปและมีข้อจำกัดในทางคลินิก ยังจำเป็นต้องการข้อมูลเพิ่มเติมในเรื่องของการนำไปใช้และประสิทธิภาพ

### ข้อห้ามในการให้สารอาหารทางสายยาง<sup>29</sup>

ข้อห้ามที่ไม่แนะนำไม่ให้เด็ดขาดคือ mechanical obstruction ส่วนข้อห้ามอื่นที่ต้องพิจารณาเป็นกรณีๆไป (relative contraindication) คือท้องเสียรุนแรง, protracted vomiting, enteric fistula และ intestinal dysmotility

หลักการพิจารณาให้สารอาหารในผู้ป่วยหนัก แนะนำว่าให้พิจารณา enteral route เป็นอันดับแรกในการให้อาหารเสริม และให้พิจารณา parenteral nutrition เป็นอันดับต่อไปถ้าไม่สามารถให้อาหารแบบ enteral nutrition ได้

โดยทั่วไป ถ้าพิจารณาการให้อาหารควรกระทำในผู้ป่วยที่แข็งแรงดีภายใน 1-2 สัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับสารอาหารเลยและให้พิจารณาเร่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ malnutrition อยู่

### จะเลือกใช้สายอย่างไร ทำอย่างไร ข้อดีข้อเสียและปัญหา

โดยทั่วไป Nasoenteric tubes (NETs) หมายถึง feeding tube ที่วางผ่านทางจมูกเข้าไปในหลอดอาหารหรือต่ำกว่านั้น ส่วน nasogastric tubes (NGTs) จะมีการทำงานได้หลายแบบขึ้นอยู่กับขนาดของสาย ด้วยเช่น สายเล็กให้พิจารณาใช้สำหรับการให้อาหาร ขณะที่สายใหญ่จะสามารถใช้ decompress ส่วนของกระเพาะอาหารหรือให้ยาได้เป็นต้น การใส่สายทางจมูกอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้หลายประการ ดังที่แสดงในตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 Potential Nasoenteric Tube Complications

Arrhythmia	Clogging	Duodenal perforation
Empyema	Epistaxis	Esophageal perforation
Gastric perforation	Gastrointestinal bleeding	Knotted tubes
Myocardial infarction	Nasal mucosal ulceration	Nasal trauma
Otitis media	Pneumothorax	Pulmonary aspiration
Pulmonary intubation	Pyriiform sinus perforation	Reflux esophagitis/ulceration/stricture
Rupture and leakage of mercury weight	Tracheobronchial trauma	Tracheoesophageal fistula
Tube feeding into pulmonary tree	Tube dislodgment	Tube obstruction

การใส่ nasoduodenal และ nasojejunal tubes พบว่าได้ผลดีกว่าในการใช้เป็นสายอาหารระยะยาวเมื่อเทียบกับ NGTs อีกทั้งสายจะมีขนาดสายก็เล็กกว่าและทำให้คนไข้มีอาหารร่ำคาญน้อยกว่า แต่อาจมีปัญหาลายอุดตันจากสารอาหารและง่ายกว่า การใส่สายแบบนี้อาจทำข้างเคียงได้โดยการใช้เครื่องเอ็กซเรย์ช่วยหรือใช้การส่องกล้อง

การใส่สาย NET อาจมีผลเสียต่อคนไข้ที่มีการรับรู้ตัวไม่ดี อาทิเช่นใส่สายเข้าปอดในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการไอได้ Raff และคณะ<sup>30</sup> ได้แนะนำว่าเมื่อใส่สายเข้าไปประมาณ 25 ซม.แล้ว (จะอยู่ระดับ carina) ควรเช็คตำแหน่ง tubes โดยฟังเสียงของการแลกเปลี่ยนของลมหรืออาจจะเอาปลายสายไปจุ่มในน้ำเพื่อที่จะดู air bubbles ก็ได้

ผู้ป่วยที่อยู่ใน ICU แนะนำให้ใช้ tubes ที่มีน้ำหนักอยู่ปลายสาย เพื่อที่จะให้สายผ่าน pylorus ได้ Ugo และคณะ แนะนำให้ให้ท่า right lateral decubitus ร่วมกับการฟังเพื่อที่จะติดตามดูว่าสายเข้าไปอยู่ในลำไส้เล็กหรือยัง<sup>31</sup> ซึ่งต้องการให้สายอยู่ในส่วนของ third portion ของ duodenumหรือต่ำกว่านั้น บางรายก็แนะนำให้ใส่สายที่มีตัววัดความกรดต่างอยู่ด้วยก็อาจช่วยได้เช่นกัน

การให้ยาให้สายมีการเคลื่อนไหวไปในทิศทางที่ต้องการนั้น ส่วนใหญ่แนะนำการใช้ metoclopramide Whately และคณะ พบว่าการให้ยานี้ก่อนการใส่สายขนาด 8F ได้ผลดีกว่าไม่ให้ยา นอกจากนี้ Kalafarentzos และคณะ<sup>32</sup> ทดลองให้ยานี้ก่อนใส่สายขนาด 8F เช่นกันก็ประสบผลสำเร็จสูงถึง 90% แต่จะไม่ได้ผลเมื่อให้ยานี้หลังใส่สายไปแล้วโดยเฉพาะเมื่อใช้สายขนาด 10F แต่ Seifert และคณะ ก็พบว่าแม้จะฉีดยานี้ก่อนใส่สายขนาด 12F 15 นาทีก็พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา<sup>33</sup> การศึกษาของ Lord โดยใช้ weighted และ unweighted ขนาด 8F tubes ฉีด metoclopramide iv bolus 10 นาทีก่อนใส่สาย<sup>28</sup> แล้วเอกซเรย์ดูที่ 4 ชม.1 วันและ 2 วัน พบว่าการให้ยากับการใช้ unweighted tubes นั้นได้ผลดีกว่าการใส่สายวิธีอื่นๆ

Erythromycin ซึ่งเป็น motilin agonist ตัวหนึ่ง ก็สามารถนำมาใช้กระตุ้นการเลื่อนตำแหน่งของสายได้ โดยใช้ขนาด 3 mg/kg 1 ชม.ก่อนการใส่สาย

นอกจากยาก็สามารถใช้เทคนิคทางรังสีในการวางสายแบบ NETs ผลที่ได้พบว่าได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย นอกจากนี้สามารถใช้การส่องกล้องเพื่อวางสายได้เช่นกัน

ผลข้างเคียงจากการใส่ tube feeding จะพบการเกิด gastroesophageal reflux และ aspiration ได้ นอกจากนี้ภาวะอุดตัน, หลุด, ผู้ป่วยรับสารอาหารไม่ได้ก็เป็นปัญหาที่สำคัญ จากการศึกษาหลายๆการศึกษาพบว่าโอกาสเกิดอุดตันจากยาหรือจากอาหารพบได้ 2%-9%<sup>34-35</sup> ขณะที่สายเลื่อนหรือหลุดพบได้สูงถึง 60%

การดูว่ามีปัญหาในเรื่อง feeding tolerance นั้นถือเป็นเรื่องสำคัญในการใช้ enteral nutrition สามารถดูได้โดยดูจาก stool frequency และ consistency, abdominal distension จำนวนปัสสาวะที่ออก, อาการอาเจียน, gastric residuals volume (RV) >200 ซีซีจากสาย NG หรือ > 100 ซีซี ทางสาย gastrostomy tube ให้คิดว่าผู้ป่วยนั้นจะมีภาวะ intolerance เกิดขึ้นและพบว่ายิ่ง infusion rate มาก ก็จะมีโอกาสพบ RV มากขึ้น ทำทางผู้ป่วยไม่มีผลต่อ RV (ท่านอนเทียบกับ right lateral decubitus) สายขนาด <10F ทำให้การประเมิน RV ได้ค่าไม่แน่นอน



## รูปแบบการให้

สามารถทำได้ 3 แบบคือ

1. ให้ bolus
2. โดย gravity และ
3. Pump-controlled techniques

### โดยแต่ละเทคนิคมีบทบาทที่ต่างกัน

1. วิธี Bolus เป็นการให้อาหารโดยใช้ syringe ครั้งละ 5-10 นาทีทุกๆ 3-4 ชม. โดยให้พลังงานและจำนวนน้ำประมาณ 300-400 ซีซี สามารถให้ญาติผู้ป่วยได้ที่บ้าน ไม่ต้องใช้อุปกรณ์เครื่องมืออื่นๆเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่รู้ตัวดี วิธีนี้มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิด RVs ที่มีจำนวนมาก<sup>36</sup>
2. วิธีใช้แรงโน้มถ่วงโลก(Gravity)  
วิธีนี้สามารถให้เป็นแบบ intermittent หรือ continuous drip ก็ได้ อัตราการให้ได้แน่นอน และอาจทำให้เกิด GERD หรือ aspirate ได้ ส่วนใหญ่ intermittent gravity feeding มักจะแนะนำให้ใช้สำหรับ intragastric feeding
3. วิธีใช้ Pump feeding  
จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยโดยวิธีอาจแบ่งเป็น intermittent หรือ continuous schedule ก็ได้ จะสามารถกะจำนวนได้แน่นอน มีโอกาสเกิด RVs และ aspiration น้อยกว่าวิธีอื่นๆ พบว่าการให้แบบ continuous intragastric feedings จะปลอดภัยโดยมีโอกาสดังกล่าว และ aspiration น้อยกว่ากับการให้แบบ intermittent feeding มากกว่าไปกว่านั้น การใช้ continuous pump feedings ถือเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับ intrajejunal feeding ในผู้ป่วยหนัก (critically ill) นั้น แนะนำให้ใช้แบบ continuous feedings การศึกษาในเด็กที่มีท้องเสียก็พบว่าการเสียจำนวนอุจจาระน้อยลง และมี positive nitrogen balance และน้ำหนักเพิ่มดีกว่าวิธี intermittent feedings มากไปกว่านั้นยังพบว่าการเกิด diet-induced thermogenesis ก็เกิดน้อยกว่าโดยวิธีการให้ดังกล่าว และวิธีนี้ยังพบว่ามียผลดีต่อการป้องกัน stress ulcer อีกด้วย

การศึกษาหลายอันแสดงให้เห็นว่าในคนปกติสามารถทนการเริ่มให้อาหารด้วยการให้ในอัตราน้อยๆ จนถึง 150 ซีซีต่อชม. และความเข้มข้นของออสโมลาลิตีจนถึง 690 mOsm/kg<sup>37</sup> สูตรส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้เป็นแบบ isotonic และ polymeric tube feedings

หลักวิธีการเปลี่ยน feeding จาก continuous เป็น intermittent นั้น ไม่มีหลักตายตัว เพียงแต่ว่าแนะนำว่าระหว่างที่เปลี่ยนก็ยังคงอยู่ให้แบบ continuous feeding ในอัตรา low rate ร่วมไปกับการให้ intermittent feedings

นอกเหนือจากพลังงาน การคำนวณน้ำที่ต้องการ (free water) แนะนำให้ขนาด (ผู้ป่วยอายุ 20-75 ปี) 30-35 ซีซี ของ ideal body weight ต่อวัน<sup>38</sup> ในผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาเรื่องไต ซึ่งโดยปกติควรรับรู้ปริมาณของน้ำที่มี sodium-free water โดยทั่วไปจะอยู่ที่ประมาณ 600-923 ซีซีต่อ 1000 ซีซีของ tube feeding แนะนำว่าควรแบ่งให้อาหารโดยคิดถึงมือดีกร่วมด้วยดีกว่าการเว้นว่างมือนี้

### โดยสรุปวิธีการให้สารอาหาร<sup>29</sup>

1. การให้สารอาหารในช่วงระยะสั้น (<30 วัน) แนะนำให้ใช้ nasogastric หรือ nasoenteric tubes มากกว่า gastrostomy หรือ jejunostomy tubes
2. เพื่อลดโอกาสเกิด aspiration แนะนำให้วางสายที่จะให้อาหารในส่วน third part ของ duodenum โดยจะดีขึ้นถ้าสามารถวางผ่านหลังต่อ ligament of Trietz ได้
3. การใส่สายเพื่อให้อาหารส่วนใหญ่สามารถทำข้างเดียวได้ การใส่โดยใช้ endoscope หรือ fluoroscope นั้นให้ใช้เฉพาะในกรณีที่ใส่สายแบบปกติไม่ได้ การให้ยา prokinetic ก่อนการใส่สาย อาจมีประโยชน์ในการใส่สาย nasoenteric tubes (ขนาด 8F และ 10F) หลังจากผ่าน pylorus ไปแล้ว
4. การให้ intermittent gravity feeding นั้นเพียงพอสำหรับคนใช้ส่วนใหญ่ที่ใช้ nasogastric หรือ gastrostomy tubes ส่วนการให้แบบใช้เครื่อง pump นั้น แนะนำให้ใช้สำหรับ jejunal feeding และ gastrostomy feeding ในกรณีที่ต้องการลด gastroesophageal reflux
5. การให้ nasogastric tube feeding ที่มีการเพิ่มขึ้นของ residual volume เพียงครั้งเดียว แนะนำให้ตรวจสอบ residence volume อีกครั้งหนึ่งภายหลัง 1 ชม. แต่ไม่แนะนำให้หยุดการให้สารอาหารทันที
6. การใส่ jejunal feeding แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติของ aspiration pneumonia หรือ reflux esophagitis
7. โดยๆทั่วไปแนะนำให้ เป็น isotonic-polymeric tube feedings

### ปัญหาที่พบบ่อยจากการให้ tube feedings

#### การสำลัก (aspiration)

เป็นปัญหาที่สำคัญที่สุด ความชุกของปัญหาพบได้ตั้งแต่ 2%-95% และข้อกำหนดในการวินิจฉัยนั้นค่อนข้างลำบาก<sup>29</sup> ในเรื่องการสำลักให้พิจารณาหัวข้อดังต่อไปนี้

1. แยกการสำลักว่ามาจาก oropharyngeal หรือจากกระเพาะอาหาร
2. ขนาดของท่อที่ใช้ซึ่งจะส่งผลต่อ upper และ lower esophageal sphincters
3. ผลของตำแหน่งของร่างกายต่อ gastric reflux และ aspiration

4. ผลของ underlying disease เช่นคนไข้ที่มี poor gastric emptying จากอุบัติเหตุสมองหรือจากโรคเบาหวาน
5. การสามารถทำให้ตัวกระเพาะหรือลำไส้สามารถใช้งานในการรับ feeding ทั้งในระยะสั้นหรือระยะยาว
6. การให้แบบ intermittent หรือ continuous feeding และ
7. ข้อดีของ jejunostomy feeding นั้น ดีกว่า NGT หรือ gastrostomy feeding

#### Oropharyngeal กับ gastric aspiration

เป็นการยากพอสมควรที่จะบอกว่าการสำลัคนั้นเกิดจาก oropharyngeal หรือจากกระเพาะอาหาร การศึกษาของ Cameron และคณะพบว่าในผู้ป่วย 49 รายที่มีอาการสำลักมีอัตราการตายสูงถึง 62%<sup>39</sup> ตรงกันข้ามกับการศึกษา Mullan และคณะ ที่พบว่าความชุกของภาวะนี้เท่ากับ 4.4% โดยมีอัตราการอยู่ที่ 17%<sup>40</sup> ผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นและอยู่ในโรงพยาบาลถือเป็นปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยทั้งทางอายุรกรรมและศัลยกรรม จะมีอัตราเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่อยู่ใน ICU

#### ขนาดของสายและตำแหน่ง

ข้อมูลที่ยังไม่พอสำหรับชี้ว่าสายขนาดไหนมีความสัมพันธ์กับภาวะ reflux อย่างไรก็ดีสายที่วางผ่าน pharynx จะมีจำนวนของ transient lower esophageal sphincter relaxations บ่อยขึ้น และยังพบว่าการใส่ PEG ช่วยทำให้ esophageal sphincter pressure เพิ่มขึ้นและ reflux score ลดลง ข้อมูลที่มีไม่แน่ชัดว่าสายควรวางผ่าน pylorus หรือไม่ อย่างไรก็ดีพบว่า jejunal tube feeding ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก มีอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบน้อยกว่า (0%) เทียบกับกลุ่มที่ให้ gastric tube feeding (10.5%) สามารถรับจำนวนแคลอรีได้มากกว่า, มีการเพิ่มขึ้นของ albumin มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>41</sup>

#### ท่าทางของคนไข้

พบว่า การให้ NGT feedings ในท่า semi-recumbent สามารถลดอุบัติการณ์ของ reflux และการสำลักได้ถึง 34%<sup>42</sup>

#### ผลของโรคที่มีอยู่เดิม

โรคบางกลุ่มจะมีผลต่อ gastric emptying ได้อาทิผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางศีรษะ, ผู้ป่วยเบาหวาน

#### ภาวะท้องเสีย

เป็นปัญหาที่พบบ่อยที่สุดของการให้แบบ enteral feeding พบอุบัติการณ์ตั้งแต่ 2.3% จนถึง 68%<sup>43,44</sup> สาเหตุส่วนใหญ่มักเป็น multifactorial process ตั้งแต่ความสัมพันธ์กับการให้ยาปฏิชีวนะหรือยาอื่นๆที่ทำให้ท้องเสีย สูตรของสารอาหาร, อัตราการให้สารอาหาร, ภาวะระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ, สารอาหารมีการ

ป็นเงื่อนไข และท้ายที่สุดภาวะร่างกายของคนไข้ เพราะยังพบว่าผู้ป่วยมีอาการหนักจะมีโอกาสเกิด tube feeding diarrhea มากขึ้น

พบว่า antibiotic-associated diarrhea ซึ่งมีผลจากเชื้อ *Clostridium difficile* หรือจากเชื้อแบคทีเรียอื่น หรือเชื้อรา

สูตรของสารอาหารที่ใช้ก็จะมีผลต่อการเกิดท้องเสีย ซึ่งพบว่าออสโมลาลิตีและอัตราการให้ของ สารอาหารจะสัมพันธ์กับการเกิดท้องเสีย<sup>45</sup> ในคนปกติสามารถทนต่อการให้ full-strength, isotonic polymeric small bowel tube feedings ในขนาดอัตราที่ 340 ซีซีต่อชม. โดยไม่มีท้องเสียได้อย่างสบาย<sup>46</sup>

สูตรที่มีส่วนผสมของกากใยจากการศึกษาไม่พบว่าทำให้มีความแตกต่างของ stool weight หรือ frequency

สำหรับปัญหาของการมี hypoalbuminemia นั้นพบว่าการที่มีระดับ albumin ต่ำจะเป็นตัวชี้ว่าผู้ป่วย รายนั้นจะมีโอกาสเกิดท้องเสียได้ง่ายขึ้น

ภาวะ metabolic complications ที่อาจเกิดจากการให้ tube feeding ที่อาจพบได้แก่ hyperglycemia, electrolyte ผิดปกติ ขาดวิตามินและเกลือแร่ มีการทำงานของตับผิดปกติได้

### **การให้ระยะสั้นเทียบกับระยะยาว**

พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ agitation และมีโอกาสดึงสายออกด้วยตนเอง (self-extubation) มักจะแนะนำให้ใช้วิธี gastrostomy ขณะที่กลุ่มที่ทำ gastrostomy แล้วยังพบว่ามีปอดอักเสบอีกจึงแนะนำให้ทำ jejunostomy แทน

Fay และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในการใช้ PEG และ NET แก่ผู้ป่วยระยะยาว พบว่าในช่วง 14 วันแรกหลังใส่สาย เกิดปอดอักเสบที่ไม่เสียชีวิตในผู้ป่วย PEG 6% และ NET 24% แต่หลังจากนั้น 2 สัปดาห์พบว่าอัตราสะสมของการเกิดการสำลักโดย 2 วิธีไม่แตกต่างกัน เว้นแต่จะพบว่ากลุ่ม NET มีการเปลี่ยน สายบ่อยกว่า ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่อง nutrition performance หรืออัตราการตายของทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้เปลี่ยนสายจาก NET เป็น PEGS ถ้าผู้ป่วยสามารถทนการป้องกันแบบ NET ได้ดี

### **สูตรของสารอาหาร**

Intermittent feeding นั้นเหมาะสำหรับ NGT feeding เพราะว่กระเพาะสามารถปรับตัวเป็น reservoir ได้และไม่จำเป็นต้องมี pump และดูค่อนข้างจะเป็นไปตามสรีรวิทยา ในทางตรงกันข้าม continuous feeding นั้นเหมาะสำหรับ jejunal feeding พบว่าการใส่สาย gastrostomy นั้นไม่มีผลต่อ basal lower sphincter pressure แต่ rapid bolus feeding จะลด lower esophageal sphincter pressure ไปจนถึงระดับ ที่ทำให้เกิด reflux ได้ แต่จะไม่พบปัญหานี้ถ้าให้แบบ continuous การให้ rapid bolus และ intermittent นั้น แตกต่างกันว่า intermittent infusion มักจะทำภายในช่วง 30-60 นาที hyperglycemic อาจเกิดเป็น

secondary ต่อการให้ high carbohydrate จำนวนมากในบางสูตร โดยเฉพาะในคนไข้ที่มีอาการหนักมาก หรือคนที่มี insulin resistant การใช้สูตรที่มีออสโมลาลิตีสูงมากเกินไปเช่นมากกว่า 600 mOsm/กิโลกรัม อาจทำให้เกิด dehydration และ hypernatremia ได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Summers RW. Approach to the Patient with Ileus and Obstruction. In: Yamada T ed. Text book Gastroenterology 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 829-843.
2. Stechmiller JK, Treloar D, Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients: A review of the literature. Am J Critical Care 1997; 6(3): 204-209.
3. Anuras S, Shirazi S. Colonic pseudoobstruction. Am J Gastroenterol 1984; 79:525.
4. Bungard TJ, Kale-Pradhan PB. Prokinetic agents for the treatment of postoperative ileus in adults: a review of the literature. Pharmacotherapy 1999; 19(4): 416-23.
5. Jetmore AB, Timmcke AE, Gathright JB, et al. Ogilvie's syndrome: colonoscopic decompression and analysis of predisposing factors. Diseases of the Colon & Rectum 1992; 35(12): 1135-42.
6. Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med 1999; 341(3): 137-41.
7. Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, et al. Effect of intravenous erythromycin on postoperative ileus. Am J Gastroenterol 1993; 88(2): 208-11.
8. Sloyer AF, Panella VS, Demas BE, et al. Ogilvie's syndrome: Successful management without colonoscopy. Digestive Diseases & Sciences 1988; 33(11): 1391-6.
9. Strodel WE, Nostrant TT, Eckhauser FE, et al. Therapeutic and diagnostic colonoscopy in nonobstructive colonic dilatation. Annals of Surgery 1983; 197(4): 416-21.
10. Bode WE, Beart RW, Jr., Spencer RJ, et al. Colonoscopic decompression for acute pseudoobstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). Report of 22 cases and review of the literature. Am J Surgery 1984; 147(2): 243-5.
11. Hank S, and Martindale R. The gastrointestinal tract in critical illness: Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001;4:547-551
12. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2:405-411.

13. Moore FA, Feliciano DF, Andrassy JR, et al. Early enteral feeding compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the result of a meta-analysis. *Ann Surg* 1991; 216:172-183.
14. Heyman M. Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:S137-S146.
15. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 1993; 307(6903):525-532.
16. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316:1275-1285.
17. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-42.
18. Cook DH, Heyland DK, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2812-7.
19. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns* 2001;27:145-9.
20. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988;123:1313-9.
21. LeVoyer T, Cioffi WG, Pratt L. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-30.
22. Grahm TW, Zadrozny DB, Harrington T. The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989;25:729-35.
23. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1035-9.
24. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al. Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988;104:727-33.
25. Eyer SDS, Micon LT, Konstantinides FN, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993;34:639-44.
26. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 1998;26:1164-72.

27. Heyland DK, Drover JW, Macdonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495–501.
28. Lien HC, Chang CS, Chen GH. Can percutaneous endoscopic jejunostomy prevent gastroesophageal reflux in patients with preexisting esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2000;95:3439–43.
29. Kirby DF, DeLegge MH, Fleming CR. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995;108:1282–1301.
30. Raff MH, Cho S, Dale R. A technique for positioning nasoenteral feeding tubes. *JPEN* 1987;11:210–213.
31. Ugo PJ, Mohler PA, Wilson GL. Bedside postpyloric placement of weighted feeding tubes. *Nutr Clin Pract* 1992;7:284–287.
32. Kalafarentzos F, Alivizatos V, Panagopoulos K, Androulakis J. Nasoduodenal intubation with the use of metoclopramide. *Nutr Supp Serv* 1987;7:33–34.
33. Seifert CF, Cuddy PG, Pemberton B, Lyman EL, Schmitt P. A randomized trial of metoclopramide's effects on the transpyloric intubation of weighted feeding tubes. *Nutr Supp Serv* 1987;7:11–13.
34. Mathus-Vliegen EMH, Tytgat GNJ, Merkus MP. Feeding tubes in endoscopic and clinical practice: the longer the better? *Gastrointest Endosc* 1993;39:537–542.
35. Crocker KS, Krey SH, Steffee WP. Performance evaluation of a new nasogastric feeding tube. *JPEN* 1981;5:80–82.
36. Newmark SR, Koelzer C, McCown MH. Current concepts in nutrition: enteral tube feeding. *J Okla State Med Assoc* 1987;80:163–165.
37. Zarling EJ, Parmar JR, Mobarhan S, Clapper M. Effect of enteral formula infusion rate, osmolality and chemical composition upon clinical tolerance and carbohydrate absorption in normal subjects. *JPEN* 1986;10:588–590.
38. Randall HT. Water, electrolytes and acid-base balance. In: Shils ME, Young VR, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988:133–135.
39. Cameron JL, Mitchell WH, Zuidema GD. Aspiration pneumonia: clinical outcome following documented aspiration. *Arch Surg* 1973;106:49–52.

40. Mullan H, Roubenoff RA, Roubenoff R. Risk of pulmonary aspiration among patients receiving enteral nutrition support. *JPEN* 1992;16:160–164.
41. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, Smith BF, Dennis RC, Fitzpatrick GF, Pollack SD, Korsberg TZ, Birkett DH, Hirsch EF, Craven DE, Critical Care Research Team. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. *Crit Care Med* 1992;20:1377–1387.
42. Iban uez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN* 1992;16:419–422.
43. Cataldi-Betcher EL, Seltzer MH, Slocum BA, Jones KW. Complications occurring during enteral nutrition support: a prospective study. *JPEN* 1983;7:546–552.
44. Kelly TWJ, Patrick MR, Hillman KM. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983;11:7–9.
45. Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, Halfacre S, Rodeheaver GT, Edlich GT. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in the adult burn patient. *JPEN* 1981;5:73–75.
46. Kandil HE, Opper FH, Switzer BR, Heiser WD. Marked resistance to tube-feeding-induced diarrhea: the role of magnesium. *Am J Clin Nutr* 1993;57:73–80.



## INDEX

<b>A</b>		<b>D</b>	
acalculous cholecystitis	146	enteral tube feeling	1
acute gallstone pancreatitis	92	esophageal perforation	84
acute hepatic injury	68	esophageal stricture	83
acute hepatitis C virus infection	53	<hr/>	
acute pancreatitis	89	<b>F</b>	
adefovir dipivoxi	136	false neurotransmitters	31
adverse prognostic factors upper GI bleeding	121	Flumazenil	35
AIDS cholangiopathy	148	fungus	130
albumin	66	<hr/>	
alkaline phosphatase	60	<b>G</b>	
aminotransferases	58	gaba	31
ammonia	30	gabexate mesilate	96
antibiotic-associated diarrhea	3	germander (teucrium chanacdrys)	16
antiprotease	96	greater celandine	20
antiretroviral-associated liver injury	141	<hr/>	
asymptomatic gallstone	166	<b>H</b>	
<hr/>		HBeAg negative	77
<b>B</b>		HBeAg positive	76
bacteria	130	HCV-HIV	138
bile acids	3	hepatic encephalopathy	29
biliary infections in the HIV patient	146	hepatic organic anion transport test	63
branched-chain amino acids	36	hepatitis A virus	132
<hr/>		hepatitis B virus	132
<b>C</b>		hepatitis C	42
chaparral	20	hepatitis C virus	137
chinese herbal medicine	17	hepatitis E virus	140
chronic hepatic injury	69	hepatitis G virus	140
clostridium difficile	3	herbal hepatotoxicity	15
contrast-enhanced CT scan	92	herbal laxative	21
corrosive ingestion	81	HIV-associated hepatobiliary disease	128
cytomegalovirus	140	HIV-HBV coinfection	133
<hr/>		hyperbilirubinemia	64
		hyper-splenism	8
		<hr/>	

**I**

ileus and feeding problem in critically ill patient	172
interferon	49

**J**

jin bu huan	18
-------------	----

**K**

kava	22
------	----

**L**

lactulose	34
lamivudine	74
lipase	91
liver biopsy	45
liver chemistry tests	57
liver disease in HIV patient	128
liver function test	57
l-ornithine-l-aspartate	35

**M**

ma-huang	18
management of hepatitis C	42
mild acute pancreatitis	95
minimal encephalopathy	33
mycobacterium avium complex	129
mycobacterium tuberculosis	130

**N**

n-acetylcysteine	104
natural course of hepatitis B	72
neoplasma	131
non-steroidal anti-inflammatory drugs	109
nosocomial Diarrhea	1
NSAID induced injury to esophagus, small bowel	115
NSAID-induced ulcer	112
nucleoside	135

**O**

octreotide	96
overflow diarrhea	4

**P**

paracetamol	104
pegylated interferon	45
pennyroyal	21
post operative evaluation	7
post operative care management hepatitis	9
post operative management of ascites	8
post operative management of coagulation	8
post operative nutrition management	
post operative renal and electrolyte management	9
post operative liver dysfunction	10
pre operative care management hepatitis	9
pre operative evaluation	7
pre operative management of ascites	8
pre operative management of coagulation	8
pre operative nutrition management	9
pre operative renal and electrolyte management	9
protease inhibitors	144
prothrombin time	66
protozoa	131
pyrrolizidine alkaloids	15

**R**

retreatment	53
ribavirin	45

**S**

serum amylase	91
severe acute pancreatitis	95
somatostatin	96
syo-saiko-to (xiao-chai-hu-tang)	18

**T**

tenofovir	136
thailand consensus statement	42
thymosin-alfa	74

---

**U**

unconjugated	65
unconjugated hyperbilirubinemia	65
upper GI bleeding	119
urine amylase	91
viral disease	131

---

**Y**

y-glutamyl transpeptidase	62
YMDD mutation	75

---

**Z**

zinc	35
------	----

---

