



## Research Highlights

### Proton-Pump Inhibitor Therapy for Postnasal Drainage?

การใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) จะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีอาการจาก postnasal drainage ดีขึ้นได้อย่างไร *Vaezi และคณะ* จึงได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 75 ราย ที่ไม่สูบบุหรี่ แต่มีอาการของ postnasal drainage อย่างเรื้อรัง โดยไม่มีปัญหาโพรงไซนัสอักเสบหรือโรคภูมิแพ้ให้ได้รับการรักษาด้วย lansoprazole ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก งานวิจัยในครั้งนี้นำผลการสนับสนุนจากบริษัทฯ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้อยู่ประมาณ 1 ใน 3 เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPI มาก่อน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทดสอบทางผิวหนังหรือ radioallergosorbent test ไม่พบความผิดปกติหรือถ้ามีผลบวกจะต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ allergy desensitization shot หรือ topical nasal corticosteroids หรือยาในกลุ่ม antihistamines เป็นต้น ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อยืนยันว่าไม่มีปัญหาโพรงไซนัสอักเสบ ผู้ป่วยร้อยละ 65 ได้รับการตรวจ ambulatory pH และ impedance monitoring ก่อนเริ่มรับประทานยาในงานวิจัยนี้ ซึ่งพบมีความผิดปกติจากการตรวจ pH monitoring ร้อยละ 30 และจากการตรวจ impedance monitoring

ร้อยละ 8 ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน lansoprazole มีอาการจาก postnasal drainage ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก ประเมินโดยใช้ visual analog scale ภายหลังจากการรักษา 8 สัปดาห์ (odds ratio, 3.12; 95% CI, 1.28-7.59) และ 16 สัปดาห์ (odds ratio, 3.50; 95% CI, 1.41-8.67) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย lansoprazole มีอาการของโพรงไซนัสและอาการกรดไหลย้อนและ dyspepsia เมื่อได้รับการรักษาไปนาน 8 และ 16 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ อาการของกรดไหลย้อน ซึ่งประกอบด้วย heartburn และ regurgitation หรือการทำงานของหลอดอาหาร ไม่ได้เป็นดัชนีบ่งชี้การตอบสนองต่อการรักษา

งานวิจัยในครั้งนี้ให้ผลที่ท้าทายความรู้เดิมที่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีปัญหา extraesophageal GERD โดยที่ไม่ได้มีอาการทางหลอดอาหารอย่างชัดเจน มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI อย่างไรก็ดีตามกลุ่มผู้วิจัยเดียวกันนี้เคยทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากลุ่ม PPI ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหา laryngopharyngeal reflux อย่างเรื้อรังและ GERD ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย esomeprazole ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 3 เดือน ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยาหลอก ซึ่งผลของงานวิจัยที่มีแตกต่างกันนี้ กลุ่มผู้วิจัยยังไม่ทราบถึงเหตุผลที่แน่ชัด รวมทั้งกลไกของโรของยากลุ่ม PPI ที่ทำให้ผู้ป่วยที่มี postnasal drainage มีอาการดีขึ้น แต่เชื่อว่าผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม PPI อาจมีปริมาณอาหารในกระเพาะอาหารลดลงซึ่งอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด acidic และ nonacidic reflux รวมทั้งอาจช่วยลดไอร่าเหยของกรดที่มาจากกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการรักษาด้วย lansoprazole ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับขบวนการหลังกรดภายในกระเพาะอาหาร การศึกษาในหลอดทดลองและมนุษย์ก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม PPI อาจจะมีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ ยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines และสารอนุมูลอิสระ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อพิจารณาข้อมูลจากการศึกษาในครั้งนี้คือ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงาน

วิจัยครั้งนี้ยังมีน้อย และผู้ป่วยถึง 1 ใน 3 ไม่ได้รับการตรวจ ambulatory pH และ impedance monitoring ดังนั้นก่อนที่จะแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPI ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจาก postnasal drainage จึงยังจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

*Vaezi MF, et al. Proton pump inhibitor improves symptoms in postnasal drainage.*

*Gastroenterology 2010*

## How Durable Is Peginterferon Therapy in HBeAg-Positive Patients?

สมาคมต่างๆ ได้แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเรื้อรังด้วยยาฉีด peginterferon หรือรับประทานยาต้านไวรัส เช่น entecavir และ tenofovir เป็นต้น การรักษาด้วย peginterferon มีผลข้างเคียงอยู่พอสมควร แต่มีข้อดีคือ การรักษาใช้เวลาที่แน่นอนและไม่มีปัญหาเชื้อดื้อยา ดังนั้นการรักษาด้วย peginterferon จึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะที่ตรวจพบ HBeAg เนื่องการรักษาดังกล่าวมีการตอบสนองที่ดี สามารถทำให้เกิดการหายไปของ HBeAg ในกระแสเลือด จนเกิด HBeAg seroconversion ในระยะเวลาอันสั้นด้วยอัตราที่สูง ดังนั้นเพื่อที่จะประเมินถึงผลของการรักษาด้วย peginterferon ในระยะยาว Wong และคณะ ได้รายงานผลการติดตามผู้ป่วย HBeAg-positive จำนวน 85 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีด peginterferon alfa-2b ขนาด 1.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/สัปดาห์ เป็นเวลานาน 32 สัปดาห์ ร่วมกับการรับประทาน lamivudine ขนาดวันละ 100 ไมโครกรัม เป็นเวลานาน 52 สัปดาห์หรือ 104 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาจากงานวิจัยทางคลินิกก่อนหน้านี้ 2 รายงาน ซึ่งในงานวิจัยดังกล่าวนี้มีผู้ป่วย 5 รายที่ไม่มาตรวจติดตาม ผลของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b สามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ร่วมกับมีปริมาณซีรัม HBV DNA <10,000 copies/mL ในผู้ป่วย

จำนวน 28 รายหรือร้อยละ 33 เมื่อสิ้นสุดการรักษา และเมื่อติดตามไปนาน 5 ปีพบว่าผู้ป่วย 6 ใน 28 รายหรือร้อยละ 57 ยังตรวจพบลักษณะดังกล่าวอยู่ในขณะที่ผู้ป่วย 9 รายที่ไม่ตอบสนองเมื่อสิ้นสุดการรักษา เมื่อติดตามไปนาน 5 ปี พบว่าสามารถเกิด HBeAg seroconversion ในภายหลัง ดังนั้นผลตอบสนองโดยรวมของประชากรกลุ่มนี้เท่ากับร้อยละ 29 (25 ใน 85 รายเมื่อติดตามไปนาน 5 ปี) การรักษาดังกล่าวสามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ร้อยละ 37 เมื่อสิ้นสุดการรักษา และเมื่อติดตามไปนาน 5 ปี HBeAg seroconversion มากขึ้นถึงร้อยละ 60 โดยที่ผู้ป่วย 2 รายเกิด HBsAg seroconversion

แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีโดยส่วนใหญ่มักนิยมแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาต้านไวรัส แต่การรักษาด้วย peginterferon ในผู้ป่วยที่เลือกอย่างเหมาะสม เช่น ผู้ป่วยที่มี HBeAg-positive พบว่าการรักษาด้วย peginterferon ซึ่งใช้เวลาในการรักษาที่แน่นอน สามารถทำให้โรคสงบได้เป็นระยะเวลานานรวมทั้ง HBeAg seroconversion ก็มักจะเกิดขึ้นเองหลังจากการหยุดรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้นี้ยังมีข้อจำกัดที่ว่าผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ได้รับการรักษาด้วย peginterferon ร่วมกับ lamivudine ดังนั้นจึงไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่าประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาวเกิดขึ้นจากยาชนิดใด

*Wong VW, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.*

*Hepatology 2010; 51:1945.*

## Antiviral-Induced HBeAg Seroconversion: It's Usually Temporary

ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันบ่งชี้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะที่ตรวจไม่พบ HBeAg ควรต้องรับประทานยาต้านไวรัสเป็นเวลานานเพื่อควบคุมให้โรคสงบ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักตรวจพบมีปริมาณไวรัสในเลือดเพิ่มขึ้นและก่อให้เกิดตับอักเสบบี

เรื้อรังขึ้นมาใหม่ภายหลังหยุดรับประทานยา ในขณะที่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะที่ตรวจพบ HBeAg การรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนเกิด HBeAg seroconversion มีโอกาสที่โรคจะกำเริบภายหลังจากหยุดยาน้อยลง ซึ่งข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย adefovir จนเกิด HBeAg seroconversion พบว่าโรคมักอยู่ในภาวะสงบสูงถึงร้อยละ 90 ภายหลังหยุดยา ในขณะที่การรักษาด้วย lamivudine จนเกิด HBeAg seroconversion สามารถทำให้โรคสงบลงในระยะยาวเพียงร้อยละ 56 เท่านั้น ดังนั้นเพื่อศึกษาถึงโอกาสที่ไวรัสตับอักเสบบีจะกำเริบเมื่อหยุดการรับประทานยาต้านไวรัสภายหลังเกิด HBeAg seroconversion กลุ่มนักวิจัยในประเทศเนเธอร์แลนด์ได้ทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะที่ตรวจพบ HBeAg ที่ได้รับประทานยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือนและได้รับการตรวจติดตามทุก 3-6 เดือน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพียงอย่างเดียว ได้แก่ lamivudine (67 ราย), adefovir (33 ราย), entecavir (22 ราย) และ tenofovir (6 ราย) ในขณะที่ผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการรักษาด้วย lamivudine ร่วมกับ adefovir และผู้ป่วยอีก 2 รายรับประทาน tenofovir ร่วมกับ lamivudine ซึ่งผลของการรักษาเป็นเวลานานเฉลี่ย 26 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 35 ตรวจพบ HBeAg seroconversion โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 42 รายที่มาตรวจติดตามสม่ำเสมอพบว่าผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ยังตรวจพบการแบ่งตัวของไวรัสในเลือดตลอดเวลาแม้ว่าจะเกิด HBeAg seroconversion แล้วก็ตาม โดยโรคดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับอักเสбреื้อรัง นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 19 ราย ตรวจพบ HBeAg กลับขึ้นมาใหม่ร่วมกับตรวจพบซีรั่ม HBV DNA >10,000 copies/mL ภายหลังหยุดยา ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 2 รายมีการตรวจพบ HBeAg สลับไปมากับการตรวจไม่พบเป็นระยะ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนเกิด HBeAg seroconversion และมีโรคอยู่ในภาวะสงบเพียง 13 รายหรือร้อยละ 31 เท่านั้นภายหลังหยุดยา ผู้ป่วย 9 รายได้หยุดรับประทานยาต้านไวรัสภายหลังตรวจไม่พบไวรัสในเลือดและเกิด HBeAg seroconversion เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เพียง 2 ราย หรือร้อยละ 22 เท่านั้นที่ยังมีโรคสงบอยู่

การศึกษานี้เพื่อประเมินถึงโอกาสที่ไวรัสตับอักเสบบีจะสงบในระยะยาวภายหลังหยุดรับประทานยาต้านไวรัสเมื่อเกิด HBeAg seroconversion แล้ว ซึ่งพบว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 3 ที่ตรวจพบโรคตับสงบโดยการตรวจพบ HBeAg seroconversion ในระหว่างการรักษา ซึ่งมีผู้ป่วยเพียงน้อยกว่า 1 ใน 4 ที่ยังมีโรคตับอยู่ในภาวะสงบภายหลังหยุดยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 51 รับประทาน lamivudine เพียงอย่างเดียว ซึ่งในปัจจุบันไม่ได้ใช้เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้กระนั้นงานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ HBeAg seroconversion ในการพิจารณาหยุดการรักษา เป็นตัวชี้วัดที่ไม่ดีในการพยากรณ์โอกาสที่โรคตับจะสงบในระยะยาว ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg seroconversion จึงควรต้องได้รับการตรวจเฝ้าระวังการกลับเป็นโรคซ้ำอย่างใกล้ชิด

*Reijnders JGP, et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2010; 139:491.*

## An Interferon-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection

คาดว่าใน ค.ศ. 2011 ยากลุ่ม protease inhibitors จะมีจำหน่ายในท้องตลาดเพื่อนำมารักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างรวดเร็ว การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย peginterferon ร่วมกับ ribavirin และ ยากลุ่ม protease inhibitors อย่างน้อย 1 ชนิด สามารถช่วยเพิ่มผลตอบสนองต่อการรักษาทำให้ได้ sustained virologic response (SVR) มากขึ้น อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงและโอกาสที่ผู้ป่วยจะต้องหยุดยาก่อนกำหนดสูงขึ้นเช่นกันเมื่อเร็ว ๆ นี้มีงานวิจัย INFORM-1 ที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาเพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยของยาและผลต่อการแบ่งตัวของไวรัสโดยใช้สูตรยาที่ไม่มี interferon ซึ่งประกอบด้วยการรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ชนิดใหม่ 2

ชนิดคือ danoprevir (NS3/4A protease inhibitor) และ RG7128 (nucleoside polymerase inhibitor) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมาก่อน ผู้ป่วยจำนวน 73 รายถูกสุ่มให้รับประทานยาต้านไวรัส 2 ชนิด คือ danoprevir ขนาด 100 หรือ 200 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือขนาด 600 หรือ 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ RG7128 ขนาด 500 หรือ 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 13 วัน และผู้ป่วยอีก 14 รายถูกสุ่มให้รับประทานยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตรวจพบปริมาณไวรัสในเลือดก่อนรับประทานยาเฉลี่ย  $6.4 \log_{10} \text{ IU/mL}$  เมื่อติดตามไป 2 สัปดาห์พบว่าปริมาณไวรัสในเลือดมีการลดลงเฉลี่ย -3.7 ถึง -5.2  $\log_{10} \text{ IU/mL}$  โดยที่ผู้ป่วยจำนวน 18 รายตรวจไม่พบไวรัสในเลือด ด้วยสูตรที่ใช้ยาในขนาดสูงสุดคือ RG7128 ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับ danoprevir ขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถทำให้ปริมาณไวรัสในเลือดลดลงเฉลี่ย -5.2  $\log_{10} \text{ IU/mL}$  ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดใดมาก่อนหน้านี้ และลดลงเฉลี่ย -4.9  $\log_{10} \text{ IU/mL}$  ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสมาตรฐาน ผู้ป่วยที่รับประทานยาในการศึกษานี้สามารถทนต่อยาได้ดีและไม่มีหลักฐานของเชื้อดื้อยา

งานวิจัยนี้ช่วยพิสูจน์สมมุติฐานการใช้ยา กลุ่ม polymerase inhibitor และ protease inhibitor ในระยะสั้น อาจนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้ เนื่องจากสามารถลดปริมาณไวรัสในเลือดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 14 วันแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาตรฐานมาก่อนก็ตาม รวมทั้งผู้ป่วยบางรายตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดเลย อย่างไรก็ตามผลจากงานวิจัยนี้ยังต้องทำการศึกษาในระยะยาวว่าการใช้ยาต้านไวรัสที่ไม่ใช่ interferon ในการรักษา จะสามารถช่วยทำให้การรักษาเกิด SVR ได้อย่างไรรวมทั้งความเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นความหวังสำคัญที่อาจทำให้เรามียาต้านไวรัสชนิดรับประทานโดยไม่ต้องใช้ยาฉีด interferon ในการรักษาผู้ป่วยที่มีติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในอนาคต

Gane EJ, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376:1467.

## Budesonide for Autoimmune Hepatitis

Autoimmune hepatitis เป็นโรคตับที่มีการอักเสบเรื้อรังทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ซึ่งให้การรักษาด้วย prednisone ร่วมกับ azathioprine อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย prednisone ในระยะสั้นและระยะยาวมักก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากยา ในปัจจุบันมีการศึกษายาในกลุ่มเดียวกันคือ budesonide ที่มีผลต่อการอักเสบภายในตับโดยตรงแต่มีฤทธิ์ข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นๆ น้อยลง การวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 2 เมื่อเร็วๆ นี้จากประเทศเยอรมนี ในผู้ป่วย autoimmune hepatitis ที่ยังไม่ภาวะตับแข็งจำนวน 203 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย azathioprine วันละ 1-2 มิลลิกรัม/ตัวกิโลกรัม ร่วมกับ prednisone วันละ 40 มิลลิกรัม แล้วลดลงเหลือวันละ 10 มิลลิกรัม หรือ budesonide ขนาด 3 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลานาน 6 เดือน ภายหลังจากนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการรักษาต่อด้วย azathioprine ร่วมกับ budesonide นาน 6 เดือน ซึ่งการศึกษาพบว่าพบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน budesonide มีการตอบสนองของทางต่อการรักษาทำให้มีผลเลือดแสดงการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ร้อยละ 60 เปรียบเทียบ ร้อยละ 38.8,  $P=0.001$ ) และผลข้างเคียง ได้แก่ moon face, acne, buffalo hump, striae และเบาหวาน (ร้อยละ 47 เปรียบเทียบ ร้อยละ 18.4,  $P<0.001$ ) รวมทั้งผลข้างเคียงอื่นๆ (ร้อยละ 28 เปรียบเทียบ ร้อยละ 53.4,  $P<0.001$ ) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisone ภายหลังจากได้รับการรักษาในช่วง 6 เดือนแรก และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบ 12 เดือน พบว่าร้อยละ 54.8 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีผลเลือดแสดงการทำงานของตับกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยการตอบสนองดังกล่าวคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย prednisolone หรือ budesonide ในตอนแรก



งานวิจัยในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษา autoimmune hepatitis ด้วย budesonide ร่วมกับ azathioprine มีประสิทธิภาพดีกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าการรักษาด้วย prednisone ร่วมกับ azathioprine อย่างไรก็ตามเป้าหมายหลักของงานวิจัยครั้งนี้เพียงเพื่อต้องการประเมินผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาในระยะเวลา 6 เดือน จึงไม่สามารถประเมินผลของการรักษาด้วย budesonide ในระยะยาวว่าจะมีผลทำให้โรคสงบอย่างต่อเนื่องได้อย่างไร รวมทั้ง budesonide ยังมีราคาแพงกว่า prednisone จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาวต่อไป แม้กระนั้นการรักษาด้วย budesonide และ azathioprine สามารถเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา autoimmune hepatitis

*Manns MP, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis.*

*Gastroenterology 2010; 139:1198.*

## Water Infusion for Colonoscopy Without Sedation

Water Infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่อาจช่วยลดอาการปวดท้องในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หลับหรือได้รับในปริมาณเล็กน้อยเพื่อทำให้สงบ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ water infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่อาจช่วยให้การสอดกล้องจนถึง cecum ได้เร็วขึ้นและผู้ป่วยสามารถทนต่อการตรวจได้ดี เมื่อเร็ว ๆ นี้มีผู้วิจัย 2 กลุ่ม ได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อประเมินผลของการใช้ water infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ งานวิจัยแรกโดย *Leung และคณะ* ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยสุ่มให้ทหารจำนวน 82 ราย ได้รับ water infusion หรือ air insufflation ในระหว่างการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่ได้รับยานอนหลับ ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ water infusion มีอัตราการสอดกล้องถึง cecum มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ air insufflation (ร้อยละ 98 เปรียบเทียบ ร้อยละ 78,  $P=0.006$ ) ผู้ป่วยมีความต้องการที่จะได้รับการตรวจซ้ำด้วยวิธีนี้มากกว่า

(ร้อยละ 93 เปรียบเทียบ ร้อยละ 78,  $P=0.018$ ) ผู้ป่วยให้คะแนนความไม่สบายตัวในระหว่างการตรวจน้อยกว่า (เฉลี่ย 3.6 เปรียบเทียบ 5.5 โดยมีคะแนนระหว่าง 0 ถึง 10) และมีความจำเป็นต้องทำการกดท้องช่วยในระหว่างการตรวจน้อยกว่า (ร้อยละ 57 เปรียบเทียบ ร้อยละ 85,  $P = 0.007$ ) อย่างไรก็ตามระยะเวลาในการสอดกล้องจนถึง cecum ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ใช้ water infusion หรือ air insufflation (37 นาที และ 34 นาที ตามลำดับ) รวมทั้งโอกาสตรวจพบ adenoma อยู่ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 36 และร้อยละ 23)

งานวิจัยที่สองโดย *Radaelli และคณะ* ในผู้ป่วยชาวอิตาลีจำนวน 230 ราย ถูกสุ่มให้ใช้ water infusion หรือ air insufflation ในระหว่างการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่ได้รับยานอนหลับ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ water infusion มีความต้องการยาเพื่อทำให้สงบน้อยกว่า (ร้อยละ 29.1 และร้อยละ 12.9) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ water infusion มีการให้คะแนนความปวดน้อยกว่า (ร้อยละ 28 เปรียบเทียบ ร้อยละ 39,  $P=0.05$ ) และมีการตรวจพบ adenoma ในอัตราที่น้อยกว่า (ร้อยละ 25 เปรียบเทียบ ร้อยละ 40.1,  $P=0.01$ ) แต่ทว่าการตรวจโดยใช้ water infusion ต้องใช้เวลาในการสอดกล้องจนถึง cecum เฉลี่ย 7 นาที นานกว่าการตรวจด้วย air insufflation ที่ใช้เวลาเฉลี่ย 5 นาที ( $P<0.001$ )

งานวิจัยดังกล่าวข้างต้นช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่โดยไม่ต้องให้ยานอนหลับหรือใช้ในปริมาณน้อย เมื่อใช้ water infusion ในระหว่างการตรวจลำไส้ใหญ่ สามารถช่วยลดอาการอึดอัดไม่สบายท้องเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ air insufflation อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังมีข้อขัดแย้งกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการใช้ air insufflation ไม่ช่วยลดระยะเวลาในการสอดกล้องถึง cecum รวมทั้งระยะเวลาในการตรวจจากการศึกษาในทหารชาวสหรัฐอเมริกาใช้เวลานานกว่า จึงเป็นการยากที่จะนำข้อมูลดังกล่าวไปแนะนำกับผู้ป่วยทั่วไป นอกจากนี้งานวิจัยทั้ง 2 รายงาน ยังมีอัตรา การตรวจพบ adenoma ในทิศทางตรงกันข้าม จึงยังไม่มีข้อมูลที่จะสรุปว่าการ ใช้ water infusion ในระหว่างการส่องตรวจลำไส้ใหญ่จะสามารถช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพในการค้นหาโรคร้ายได้หรือไม่

Leung FW, et al. A proof-of-principle, prospective, randomized, controlled trial demonstrating improved outcomes in scheduled unsedated colonoscopy by the water method. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:693.

Radaelli F, et al. Warm water infusion versus air insufflation for unsedated colonoscopy: A randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:701.

## Can a Retrograde-Viewing Device Improve Adenoma Detection?

การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ Third Eye Retroscope (TER) ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่สามารถช่วยทำให้การตรวจพบ adenoma ในลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้นร้อยละ 11-13 เมื่อเปรียบเทียบกับ การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ตามวิธปฏิบัติ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีงานวิจัยที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทที่ผลิตอุปกรณ์ดังกล่าวเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ TER ในผู้ป่วยจำนวน 349 ราย อายุเฉลี่ย 58 ปีและเป็นเพศชายร้อยละ 64 โดยที่ผู้ป่วยร้อยละ 51 ได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหามะเร็งในครั้งแรก ผู้ป่วยร้อยละ 27 มารับการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งลำไส้ใหญ่ และผู้ป่วยอีกร้อยละ 22 มารับการตรวจลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหาโรคที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้จะถูกสุ่มให้ได้รับการตรวจด้วย TER แล้วตามด้วย standard colonoscopy หรือได้รับการตรวจด้วย standard colonoscopy แล้วตามด้วย TER ทั้งนี้ ผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยจำนวน 173 รายที่ได้รับการตรวจด้วย standard colonoscopy ก่อน สามารถตรวจพบ polyp 160 รอยโรค และ adenoma 107 รอยโรค และเมื่อทำการตรวจด้วย TER ในภายหลัง สามารถตรวจพบติ่งเนื้อเพิ่มเติมอีก 78 รอยโรค และ adenoma เพิ่มอีก 49 รอยโรค ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 176 รายที่ได้รับการตรวจด้วย TER ก่อน สามารถตรวจพบ polyp 163 รอยโรคและ adenoma 115 รอยโรค และเมื่อตรวจติดตามด้วย standard colonoscopy ทั้งนี้ สามารถตรวจพบ polyp เพิ่มเติม 31 รอยโรค และ

adenoma เพิ่มอีก 26 รอยโรค การตรวจติดตามด้วย TER สามารถพบ adenoma เพิ่มเติมร้อยละ 45.8 ซึ่งมากกว่าการตรวจติดตามด้วย standard colonoscopy ที่พบเพิ่มเติมเพียงร้อยละ 22.6 อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย TER ต้องใช้เวลาในการถอนกล้องออก (9.5 เปรียบเทียบ 7.6 นาที,  $P < 0.001$ ) และเวลาในการตรวจทั้งหมดนานกว่าการตรวจด้วย standard colonoscopy (ร้อยละ 20.9 เปรียบเทียบ 17.0 นาที,  $P < 0.001$ )

การศึกษาในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ TER ในระหว่างการตรวจ standard colonoscopy สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจพบ polyps โดยเฉพาะบริเวณด้านหลังของ colonic folds อย่างไรก็ตามการแปลผลงานวิจัยนี้ต้องระมัดระวัง เนื่องจากเวลาในการตรวจลำไส้ใหญ่ไม่เท่าเทียมกันในแต่ละวิธี รวมทั้งอัตราการตรวจพบ polyps และ adenomas ก็ใกล้เคียงกันในการตรวจครั้งแรกด้วยกล้อง 2 ชนิด ซึ่งถ้าทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมแล้วการตรวจด้วย TER ถ้าดีกว่าการตรวจด้วย standard colonoscopy ก็ควรจะตรวจพบ polyps และ adenomas ในอัตราที่สูงกว่าการใช้ standard colonoscopy ในการตรวจครั้งแรก งานวิจัยก่อนหน้านี้มักคำนวณหาอัตราการตรวจไม่พบ adenoma ในครั้งแรกเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจติดตาม ซึ่งถ้าเราทำการคำนวณหาอัตราดังกล่าวในงานวิจัยนี้จะพบว่าอัตราการตรวจไม่พบ adenoma ด้วยการตรวจ standard colonoscopy ในครั้งแรกและตามด้วย TER เท่ากับร้อยละ 31.4 และการตรวจด้วย TER ในครั้งแรกแล้วตามด้วย standard colonoscopy จะพบเพียงร้อยละ 18.4 ดังนั้นเมื่อคำนึงถึงข้อจำกัดหลายอย่างในการศึกษานี้ รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นจากการตรวจด้วยกล้อง 2 ชนิด เพื่อค้นหา polyps และ adenomas ให้ได้มากขึ้น และต้องใช้เครื่องมือต่างๆ มากขึ้นในการตรวจตัดตรวจรอยโรค จึงยังต้องมีการศึกษาต่อไป โดยเฉพาะประโยชน์ของ TER ในการตรวจหารอยโรคบริเวณด้านหลังของ colonic folds

Leufkens AM, et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: The TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2010.

## Succinylated Gelatin for Submucosal Injection of Large Sessile Colon Polyps

การตัด sessile colonic polyps ขนาดใหญ่ที่พบในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ เป็นสิ่งที่ยากลำบาก ต้องอาศัยเทคนิคพิเศษ เช่น การฉีดสารน้ำชนิดต่างๆ เข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือกเพื่อให้รอยโรคยกตัวขึ้นแยกจากผนังลำไส้ ซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ endoscopic polypectomy ได้ การศึกษาก่อนหน้านี้ใช้การฉีดสารน้ำกลูโคสความเข้มข้น 50% เข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือก สามารถช่วยทำให้การตัดติ่งเนื้อได้สำเร็จมากขึ้น แต่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด postpolypectomy syndrome เมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีดด้วยน้ำเกลือที่ใช้กันทั่วไป เพื่อจะทำการศึกษาถึงการใช้สารน้ำชนิดอื่น Moss และคณะ ได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 80 รายที่มี lateral-spreading tumors ขนาด 20-100 มิลลิเมตร โดยผู้ป่วยจำนวน 41 ราย ได้รับเลือกให้ใช้การฉีดด้วย succinylated gelatin และผู้ป่วยอีก 39 ราย ได้รับการฉีดด้วยน้ำเกลือเพื่อทำให้รอยโรคยกตัวแยกออกจากผนังลำไส้ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีขนาดรอยโรคเฉลี่ยใกล้เคียงกันคือ 40 และ 35 มิลลิเมตรตามลำดับ ผลของการศึกษาพบว่าแพทย์สามารถตัดรอยโรคได้หมดในครั้งเดียวได้สูงถึง ร้อยละ 90 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ succinylated gelatin แต่ผู้ป่วยที่ฉีดด้วย succinylated gelatin สามารถตัด polyp 1 รอยโรคได้หมดโดยใช้การตัดน้อยครั้งกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ (เฉลี่ย 3.0 เปรียบเทียบกับ 5.5,  $P= 0.028$ ) การใช้ succinylated gelatin ในการฉีดสารน้ำเข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือกเพื่อทำให้รอยโรคยกตัวขึ้น ใช้จำนวนการฉีดน้อยครั้งกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ (เฉลี่ย 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 3 ครั้ง,  $P= 0.02$ ) และใช้ปริมาณของสารดังกล่าวน้อยกว่า (เฉลี่ย 14.5 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับ 20 มิลลิลิตร,  $P= 0.009$ ) รวมทั้งใช้เวลาในการทำหัตถการสั้นกว่า (เฉลี่ย 12 นาที เปรียบเทียบกับ 24.5 นาที,  $P= 0.006$ )

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ colloidal expander material สามารถช่วยทำให้การเตรียมรอยโรคให้เหมาะสมต่อการทำ polypectomy มีประสิทธิภาพดีกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ อย่างไรก็ตาม สารชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกันคงจะได้มีการศึกษาเปรียบเทียบต่อไป

*Moss A, et al. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon. Am J Gastroenterol 2010; 105:2375.*

## Large Serrated Polyps and Advanced Colorectal Neoplasia

การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจพบ large serrated polyps เป็นดัชนีสำคัญที่บ่งชี้โอกาสเกิด synchronous advanced colorectal neoplasia ในเวลาต่อมา ซึ่งในปัจจุบันมีงานวิจัย 2 รายงาน ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว งานวิจัยแรกโดย Schreiner และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 3,121 ราย ที่ได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหาหามะเร็งลำไส้ใน Veterans Affairs Center จำนวน 13 แห่งพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ nondysplastic serrated polyp ที่เหนือกว่า descending colon ขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ synchronous advanced neoplasia ระหว่างการตรวจติดตามในเวลาเฉลี่ย 5.5 ปี สูงถึงร้อยละ 17.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคดังกล่าวในครั้งแรกที่พบเพียงร้อยละ 10 (odds ratio, 1.90) ความเสี่ยงนี้จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp ขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตรในครั้งแรก โดยการตรวจเฝ้าระวังจะพบ synchronous advanced neoplasia ร้อยละ 27.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวที่พบเพียงร้อยละ 10.3 (odds ratio, 3.37) การศึกษาต่อมาโดย Hiraoka และคณะ ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นจำนวน 10,199 ราย ที่ได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่เป็นครั้งแรกในโรงพยาบาล 15 แห่ง พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp ขนาดใหญ่หรือมากกว่า 10 มิลลิเมตรในครั้งแรก มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ

advanced neoplasia (odds ratio, 4.01) และ proximal colorectal cancer (odds ratio, 4.79) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ polyp ในขนาดดังกล่าว

Serrated colorectal polyps เป็นติ่งเนื้อที่มีลักษณะแตกต่างจาก adenoma ซึ่งประกอบไปด้วยติ่งเนื้อชนิด hyperplastic polyps, sessile serrated adenoma หรือเรียกว่า sessile serrated polyps, sessile serrated adenoma with cytological dysplasia และ traditional serrated adenomas โดยที่ traditional serrated adenomas พบไม่บ่อย มีลักษณะเป็นตุ่มนูนหรือ pedunculated polyp และอาจเกิด dysplasia ซึ่งมักพบในบริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ในขณะที่ sessile serrated adenoma มักพบเป็น sessile polyp หรือ flat polyp กระจายตัวทั่วไปจนถึงบริเวณลำไส้ส่วนต้น การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่มักไม่พบรอยโรคที่ชัดเจน ซึ่งติ่งเนื้อชนิดนี้มักมีลักษณะทางโมเลกุลหลายอย่างเหมือนมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ the BRAF mutation, the CpG island methylator phenotype และ microsatellite instability เป็นต้น hyperplastic polyp และ sessile serrated adenoma มีลักษณะทางพยาธิที่แยกกันยากมากแม้จะทำการอ่านโดยพยาธิแพทย์ที่ชำนาญ ดังนั้นงานวิจัยต่างๆ ในปัจจุบันไม่พยายามแยกติ่งเนื้อทั้ง 2 ชนิดนี้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp อาจต้องได้รับการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ภายหลังจากการตัดติ่งเนื้ออย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามเป็นการยากที่จะให้คำแนะนำในขณะนี้ว่าควรจะตรวจเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งและติ่งเนื้อชนิดนี้ภายหลังจากการตัดติ่งเนื้อไปแล้วอย่างไร เนื่องจากยังมีงานวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อย

*Schreiner MA et al. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia.*

*Gastroenterology 2010; 139: 1497.*

*Hiraoka S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 139: 1503-10.*

*Terdiman JP and McQuaid KP. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps.*

*Gastroenterology 2010; 139:1444.*