

# Research Highlight

วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศิริราช

## Is N-Acetylcysteine useful in severe alcoholic hepatitis?

ภาวะ severe alcoholic hepatitis มีอัตราการเสียชีวิตสูงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ก็ตาม โดยประมาณว่าอาจสูงถึงร้อยละ 35 ใน 6 เดือน เชื่อว่าการดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลให้มีการสร้าง TNF- $\alpha$  เพิ่มขึ้น มีผลให้ reactive oxygen species สูงขึ้น เกิดเซลล์ตาย นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์มีผลให้ไมโทคอนเดรียขาด glutathione อย่างมาก ดังนั้นการรักษาด้วย antioxidant ร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะนี้ โดย N-acetylcysteine (NAC) นั้นเป็น antioxidant และเพิ่มการสร้างสาร glutathione ในตับ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบแบบพหุสถาบัน ทำในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าวันละ 50 กรัมในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการศึกษา Madrey's discriminant function มากกว่าเท่ากับ 32 และมีผลพยาธิวิทยาของตับเข้าได้กับ alcoholic hepatitis exclusion criteria คือไม่มีภาวะ hepatorenal syndrome, มะเร็งตับ, การติดเชื้อ และเลือดออกในทางเดินอาหาร ในช่วง 4 วันก่อนการศึกษา และไม่ได้มีสาเหตุตับอักเสบอื่นๆ นอกจาก alcoholic hepatitis จากนั้นผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นได้รับ prednisolone 40 มก. ต่อวันเป็นเวลา 28 วัน ส่วน NAC ให้ขนาด 150 มก./กก. ใน 30 นาทีแรก จากนั้น 50 มก./กก. ใน 4 ชั่วโมงถัดมาและ 100 มก./กก. ใน 16 ชั่วโมงถัดมา จากนั้นในวันที่ 2-5 จะให้ NAC ในขนาด 100 มก./กก./วัน ผู้ป่วยสามารถได้รับยาขับปัสสาวะ แอลบูมิน และ beta-blocker ได้ แต่ห้ามใช้ยา acetaminophen, pentoxifylline และ anti-

TNF- $\alpha$  เป้าหมายการศึกษาหลักคืออัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนและปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตที่ 6 เดือน เป้าหมายการศึกษารองคืออัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 3 เดือน การเปลี่ยนแปลงของบิลิรูบินหลังจากการรักษา 7 และ 14 วัน และการเกิดผลข้างเคียงของการรักษา

ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 174 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone อย่างเดียว 89 รายและผู้ป่วยที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC 85 ราย

อัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือนในกลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียวคือ ร้อยละ 38 ส่วนกลุ่มที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC คือ ร้อยละ 27 ( $p = 0.07$ , 95% CI 0.37-1.06)

อัตราการเสียชีวิตที่ 3 เดือนในกลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียวคือร้อยละ 34 ส่วนกลุ่มที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC คือร้อยละ 12 ( $p = 0.02$ , 95% CI 0.17-0.98)

อัตราการเสียชีวิตที่ 1 เดือนในกลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียวคือร้อยละ 24 ส่วนกลุ่มที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC คือร้อยละ 8 ( $p = 0.006$ , 95% CI 0.14-0.76)

อัตราการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียวคือ ร้อยละ 42 ส่วนกลุ่มที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC คือร้อยละ 19 ( $p = 0.001$ , 95% CI 0.15-0.68)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่จะคาดการณ์การเสียชีวิตที่ 6 เดือนด้วย multivariate analysis พบว่าได้แก่ อายุมาก, prothrombin time ยาว, ระดับบิลิรูบินตั้งต้นสูง และบิลิรูบินไม่ลดลงหลัง 14 วันหลังรักษา

การศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือนระหว่างกลุ่มที่ได้รับ prednisolone อย่างเดียวไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ prednisolone ร่วมกับ NAC แต่เมื่อวิเคราะห์การรอดชีพที่ 1 เดือนพบว่าในกลุ่มที่ได้ prednisolone ร่วมกับ NAC มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า ถึงแม้ว่าการให้ prednisolone ร่วมกับ NAC จะไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือน แต่การศึกษานี้พบว่าการให้ prednisolone ร่วมกับ NAC มีแนวโน้มลดอัตราการเสียชีวิตได้ ถ้าการศึกษานี้เพิ่มจำนวนผู้ป่วยในแต่ละ

กลุ่มก็อาจพบความแตกต่างทางสถิติที่สำคัญได้ นอกจากนี้ขนาดและระยะเวลาของการให้ NAC ที่เหมาะสมในการรักษาภาวะ severe alcoholic hepatitis ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นถ้ามีการศึกษาใหม่ที่มีประชากรศึกษาเพิ่มขึ้นและมีการให้ NAC ในขนาดรวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมอาจพบประโยชน์ในการรักษา prednisolone ร่วมกับ NAC ในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis ได้

*Nguyen-Khac E, et al. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine  
in severe alcoholic hepatitis.  
N Engl J Med 2011;365:1781-9*

## Unroofing technique for gastric submucosal masses

Gastric submucosal mass (GSM) คือ ก้อนพยาธิสภาพที่ปกคลุมด้วย mucosa ปกติซึ่งประกอบไปด้วยพยาธิสภาพหลายแบบตั้งแต่ ซีสต์ เนื้องอกชนิดไม่ร้าย เช่น lipoma, leiomyoma, schwannoma จนถึงมะเร็ง เช่น gastrointestinal stromal tumor (GIST) ซึ่งการตรวจชิ้นเนื้อเป็นส่วนที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป ปัจจุบันการตรวจชิ้นเนื้อด้วย forceps ธรรมดามีโอกาสได้ผลชิ้นเนื้อเพียงร้อยละ 38 แม้ว่าจะทำด้วยเทคนิค bite-on-bite ก็ตาม ส่วนการตรวจด้วย EUS-FNA สามารถให้การวินิจฉัยได้ร้อยละ 52-49 แต่อย่างไรก็ตามการทำ EUS-FNA จำเป็นต้องส่งต่อ ผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลอื่นที่มีผู้เชี่ยวชาญด้านนั้น จึงเป็นการยุ่งยากต่อผู้ป่วย ดังนั้นการศึกษานี้ต้องการประเมินว่าการทำ jumbo biopsy unroofing technique (JUT) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยพยาธิสภาพที่เป็น GSM หรือไม่ โดยการศึกษานี้เป็นแบบไปข้างหน้าระหว่างปี 2006 - 2009 เมื่อทำการส่องกล้องจะมีการประเมินว่าพยาธิสภาพนั้นอยู่ที่ตำแหน่งใดในกระเพาะ, ลักษณะ mucosa เป็นอย่างไร (ulceration หรือ umbilication), มี stigmata of hemorrhage หรือไม่ และลักษณะพยาธิสภาพนั้นเป็น intrinsic หรือ extrinsic หลังจากตรวจด้วยการส่องกล้องจะทำ EUS-FNA ต่อโดย FNA ด้วยเข็มเบอร์ 22G

หลังทำ EUS-FNA เสร็จผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทำ JUT ต่อด้วย jumbo biopsy forceps ที่บริเวณพยาธิสภาพนั้นๆ จนผิว mucosa บนก้อนหลุดไปและเห็นลักษณะพยาธิสภาพภายใน จากประสบการณ์ของผู้วิจัยพบว่าจะสามารถเห็นพยาธิสภาพภายในหลังจาก biopsy ไป 1-2 ครั้ง ด้วย jumbo forceps วัตถุประสงค์หลักในการศึกษานี้คือ ต้องการศึกษาศักยภาพของการวินิจฉัย GSM ด้วย JUT ส่วนวัตถุประสงค์รองคือต้องการศึกษาภาวะแทรกซ้อนซึ่งเกิดจากกับการทำ FNA หรือการทำ JUT

ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 72 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจชิ้นเนื้อด้วย biopsy forceps ธรรมดามาก่อนและไม่ได้รับการวินิจฉัย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 57 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 56 โดยร้อยละ 92 ของผู้ป่วยพบพยาธิสภาพโดยบังเอิญจากการส่องกล้อง, ร้อยละ 6 พบจากการทำ imaging โดยไม่มีอาการใดๆ และร้อยละ 3 พบจากการส่องกล้องเนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะซีด พยาธิสภาพที่พบมีขนาดเฉลี่ย 12 มม. (10-60 มม.) โดยพบที่ cardia/fundas 23 ราย, body 20 รายและ antrum 29 ราย เมื่อทำ EUS พบว่าจุดตั้งต้นของ GSM อยู่ที่ submucosa ร้อยละ 29 และ muscularis propria ร้อยละ 71

หลังทำ EUS-FNA พบว่า 42 จาก 72 ราย (ร้อยละ 58) ไม่สามารถทำ EUS-FNA ได้เนื่องจากรอยโรคมีขนาดเล็กหรือเคลื่อนไหวยากไปจนไม่สามารถทำ EUS-FNA ได้ ผู้ป่วย 28 จาก 42 ราย (ร้อยละ 67) สามารถทำ EUS-FNA ได้ เมื่อวิเคราะห์รอยโรคที่โตกว่า 2 ซม. พบว่าความสามารถในการวินิจฉัยจาก EUS-FNA เท่ากับร้อยละ 72 เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ JUT พบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งของการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อได้การวินิจฉัยเท่ากับ 2 ครั้ง (1-5) มีผู้ป่วยทั้งหมด 66 รายจาก 72 ราย (ร้อยละ 92) สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ โดยรอยโรคมีขนาดโตกว่า 2 ซม. JUT สามารถวินิจฉัยโรคได้ร้อยละ 94 นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมด 35 รายจาก 72 รายได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการผ่าตัด โดย 30 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIST ซึ่งทั้ง 30 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIST ด้วยการทำ JUT สำหรับภาวะแทรกซ้อนนั้นพบที่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังจากการทำ JUT 1 ราย คือ เกิดเลือดออกหลังทำซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยการใช้ hemoclip แต่ไม่พบการทะลุ หรืออาการ

ปวดใดๆ หลังจากการทำทั้ง EUS-FNA และ JUT

การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการทำ JUT เป็นวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการวินิจฉัย GSM โดยใช้ unroofing technique โดยการศึกษาพบว่า JUT มีประสิทธิภาพดีกว่า EUS-FNA เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีพยาธิสภาพขนาดเล็กนั่นคือ เฉลี่ยประมาณ 1 ซม. ทำให้การทำ JUT ทำได้ง่ายกว่า EUS-FNA

*Konmanduri S, et al. Diagnostic yield of a novel jumbo biopsy "unroofing" technique for tissue acquisition of gastric submucosal masses. Endoscopy 2011;43:849-55*

## Importance of fluid therapy on acute pancreatitis

ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 2-3 ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะใดๆ เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตนี้ ทำให้การรักษาประคับประคองมีความสำคัญมากในการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน แต่เดิมเชื่อว่าการให้สารน้ำจำนวนมากเป็นสิ่งจำเป็น อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกถึงประโยชน์ของการให้ fluid therapy จำนวนมากในภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การศึกษานี้จึงต้องการเปรียบเทียบการให้สารน้ำในช่วง 24 ชั่วโมงแรกว่าเกี่ยวข้องกับอัตราการเกิด pancreatic necrosis, organ failure และอัตราการเสียชีวิตหรือไม่ การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า รวบรวมผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีในช่วงปี 2007-2010 หลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะถูกรับเข้าในโรงพยาบาล จากนั้นจะได้รับสารน้ำโดยขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแพทย์ที่ดูแล โดยสารน้ำที่ให้คือ น้ำเกลือออร์มัล ร่วมกับสารละลายเดกซ์โตรส จากนั้นผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มตาม quartile ของปริมาณน้ำที่ได้รับในวันแรก โดยกลุ่ม A จะได้น้อยกว่า quartile ที่ 1 (น้อยกว่า 3.1 ลิตร) กลุ่ม B ได้รับสารน้ำอยู่ระหว่าง quartile ที่ 1 และที่ 3 (3.1-4.1 ลิตร) และกลุ่ม

C ได้รับสารน้ำมากกว่า quartile ที่ 3 (มากกว่า 4.1 ลิตร)

ผลการศึกษพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 247 ราย มีปริมาณสารน้ำที่ให้เฉลี่ย 3.7 ลิตร โดยผู้ป่วยกลุ่ม A มีทั้งหมด 63 ราย, กลุ่ม B 123 ราย และกลุ่ม C 61 ราย จากข้อมูลตั้งต้นของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม A มีอายุมากกว่า มีประวัติเคยทำ hemodialysis มากกว่าและมี charlson index มากกว่าเท่ากับ 3 มากกว่ากลุ่ม B และ C อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม C มีฮีมาโตคริตมากกว่า 44% สูงกว่ากลุ่ม A และกลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนสัดส่วนเพศ BMI และสาเหตุของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม

ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยเกิดเนื้อตายของตับอ่อน 32 ราย (ร้อยละ 13) เกิด organ failure 14 ราย (ร้อยละ 5.7) และเสียชีวิต 6 ราย (ร้อยละ 2.4) เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มี organ failure พบว่า organ failure เกิดมากในผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำใน 24 ชั่วโมงแรกมากกว่า 4.1 ลิตร, มี systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และมีประวัติเคยได้รับการทำ hemodialysis มาก่อน เมื่อทำ multivariate analysis พบว่าการเกิด organ failure สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำมากกว่า 4.1 ลิตร (OR 7.7; 95% CI 1.5-38.7) และมี SIRS (OR 4.2; 95% CI 1.2-14.8), การหายใจล้มเหลวสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มี SIRS หรือได้รับสารน้ำมากกว่า 4.1 ลิตร และภาวะไตวายสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำมากกว่า 4.1 ลิตรเช่นกัน เมื่อวิเคราะห์การเกิด local complication คือ fluid collection พบว่าสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำมากกว่า 4.1 ลิตร (OR 1.9; 95% CI 1-3.7), ผู้ป่วยที่มีฮีมาโตคริตมากกว่า 44% (OR 2.1; 95% CI 1.1-3.8) และผู้ป่วยที่มี SIRS (OR 2.6; 95% CI 1.4-4.7) ส่วนอัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตน้อยมาก

ดังนั้นจากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการให้สารน้ำจำนวนน้อยใน 24 ชั่วโมงแรกไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลเสียตามมา แต่การให้สารน้ำจำนวนมากเกี่ยวข้องกับเกิด organ failure และ local complication ได้ การให้สารน้ำใน 24 ชั่วโมงแรกจึงควรขึ้นอยู่กับพิจารณาของผู้ป่วยในแต่ละรายว่ามีความต้องการมากน้อยเพียงใด

## **Nasogastric lavage in GI bleeding**

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเป็นปัญหาที่พบบ่อย และแนะนำให้ส่องกล้องภายใน 24 ชั่วโมงและให้ proton pump inhibitor เพื่อลดการเกิดเลือดออกซ้ำ อย่างไรก็ตามการสวนล้างกระเพาะ (nasogastric large, NGL) ก่อนส่องกล้องไม่แนะนำว่าต้องทำทุกราย บางแห่งเชื่อว่าการสวนล้างกระเพาะอาจทำให้เกิดผลเสีย และผลของการสวนล้างกระเพาะที่จะลดความเสี่ยงของการสูดล้าลึกหรือทำให้การส่องกล้องเห็นได้ชัดเจนขึ้นนั้นก็ยังไม่มีประโยชน์แน่ชัด การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการสวนล้างกระเพาะและผลการรักษา เช่น ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ปริมาณเลือดที่ได้รับ เวลาในการส่องกล้อง อัตราการผ่าตัด และอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน

การศึกษานี้เป็นแบบย้อนหลังรวบรวมผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารระหว่างปี 1996-2005 มีผู้ป่วยทั้งหมด 632 ราย อายุเฉลี่ย 63 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 98 โดยร้อยละ 60 ได้รับการการสวนล้างกระเพาะ ร้อยละ 68 ได้รับการส่องกล้อง ซึ่งร้อยละ 26 ได้รับการส่องภายใน 24 ชั่วโมง ผลการส่องกล้องพบว่าร้อยละ 18 เป็น variceal bleeding, ร้อยละ 60 เป็น non-variceal bleeding, ร้อยละ 18 เลือดออกจากลำไส้ใหญ่ และร้อยละ 3 ไม่พบจุดเลือดออก เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับการสวนล้างกระเพาะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการสวนล้างกระเพาะมีประวัติกินยาต้านอัสเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มากกว่า, มาโรงพยาบาลช่วงกลางคืนมากกว่า, เป็นเบาหวานมากกว่า และมีโอกาสต้องรับไว้ในหออภิบาลมากกว่า แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการสวนล้างกระเพาะมีโอกาสน้อยที่จะมาโรงพยาบาลช่วงเวลากลางวัน, เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย, มีประวัติกินยา warfarin และมี tachycardia ขณะมาถึงโรงพยาบาล

เมื่อคำนวณ propensity score เพื่อนำมาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการสวนล้างกระเพาะ โดยมีการจับคู่ระหว่าง 2 กลุ่ม เพื่อหา predicted condition probability และลดอคติต่างๆ พบว่ามีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม 193 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการสวนล้างกระเพาะ ไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน, ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล, จำนวนเลือดที่ได้รับ และอัตราการผ่าตัดเนื่องจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามการศึกษาี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการสวนล้างกระเพาะ มักจะได้รับการส่องกล้องมากกว่า (OR 1.7; 95% CI 1.12-2.62) และได้รับการส่องกล้องเร็ว (hazard ratio 1.49; 95% CI 1.09-2.04) นอกจากนี้พบว่าการสวนล้างกระเพาะไม่เกี่ยวข้องกับการพบ high risk lesion stigmata จากการส่องกล้อง

ดังนั้นการสวนล้างกระเพาะในผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารสัมพันธ์กับการได้รับการส่องกล้องเร็ว แต่ไม่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิก การสวนล้างกระเพาะจึงเป็นเพียงตัวช่วยตัดสินใจในการเลือกการรักษาของแพทย์ทางเดินอาหารเท่านั้น

*Huang ES, et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. Gastrointest Endosc 2011;74:971-80*

## **Is it good to do early liver transplantation for alcoholic hepatitis patients?**

การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) ในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ได้ผลการรักษาดี แต่ปัจจุบันการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเหล่านี้จะรอจนผู้ป่วยหยุดดื่มสุราเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน แต่ผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis มีอัตราการเสียชีวิตสูงและมักอยู่ไม่ทันได้รับการปลูกถ่ายตับแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ การศึกษานี้จึงทำเพื่อศึกษาว่า การปลูกถ่ายตับเร็วขึ้น



จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis โดยมี Maddrey's discriminant function มากกว่า 32 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา prednisolone 40 มก. การไม่ตอบสนองต่อยากำหนดด้วย Lille model มากกว่า 0.45 หลังจากการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลา 7 วันหรือมีการเพิ่มขึ้นของ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score หลังทำการรักษา จากนั้นมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายตับกับกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเช่นกันแต่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis ทั้งหมด 26 รายที่ไม่ตอบสนองต่อยาและไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วย 23 จาก 26 ราย (ร้อยละ 88) ยืนยันว่าเป็น alcoholic hepatitis ด้วยการทำ transjugular liver biopsy และทุกรายยังได้รับการยืนยันว่าเป็น alcoholic hepatitis จากการตรวจชิ้นเนื้อของตับหลังได้รับการปลูกถ่าย ค่ามัธยฐานของ MELD score ก่อนปลูกถ่ายตับเท่ากับ 34 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาจนถึงช่วง list ผู้ป่วยเพื่อปลูกถ่ายตับเท่ากับ 13 วัน และระยะเวลาจาก list จนได้ปลูกถ่ายตับเท่ากับ 9 วัน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายตับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการทำ (ร้อยละ 77 เทียบกับร้อยละ 23,  $p < 0.001$ ) ผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดหลังจากการเปลี่ยนตับที่ 6 เดือนมีค่าการทำงานของตับและไตกลับมาเป็นปกติภายในเดือนแรกหลังการปลูกถ่ายตับ และพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะเสียชีวิตภายใน 2 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่า 60% ผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 6 รายโดยที่ 5 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อซึ่งเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากการผ่าตัด นอกจากนี้เมื่อมีการติดตามอัตราการรอดชีวิตหลังจากการเปลี่ยนตับทั้งหมด 2 เดือนพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับจะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเปลี่ยนตับอย่างชัดเจน (ร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 23,  $p < 0.001$ ) เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายตับพบว่าทั้งหมด 3 รายจาก 26 รายที่กลับไปดื่มสุราอีก โดยรายแรกได้ดื่มสุราที่ 720 วันหลังจากการเปลี่ยนตับ รายที่ 2

ที่ 740 วัน และรายสุดท้ายที่ 1,140 วัน

การศึกษานี้แสดงว่าการปลูกถ่ายตับเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย severe alcoholic hepatitis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษานี้เป็นแค่ข้อมูลระยะสั้นเท่านั้น คงต้องรอดูการติดตามที่นานกว่านี้ นอกจากนี้การศึกษารั้งนี้เป็นการศึกษาชิ้นแรกที่ยกถึงประโยชน์ของการปลูกถ่ายตับอย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องรอให้ผู้ป่วยหยุดดื่มสุราเป็นอย่างน้อย 6 เดือน เนื่องจากมีผู้ป่วยที่หวนกลับมาดื่มสุราอีกไม่มากนัก

*Mathurin P, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med;365:1790-800*

## **Efficacy of thalidomide for GI bleeding from vascular lesions**

Gastrointestinal vascular malformation (GIVM) ได้แก่ angiodysplasia และ gastric antral vascular ectasia (GAVE) เป็นปัญหาที่พบบ่อยมากขึ้นเรื่อยๆ ในภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ร้อยละ 20 มาด้วยภาวะโลหิตจาง หรือตรวจ stool occult blood เป็นบวก ส่วนการเกิดเลือดออกมากๆ พบได้ประมาณร้อยละ 12-27 โดยปัจจุบันการรักษาได้แก่การทำ angiographic embolization, endoscopic ablation อย่างไรก็ตามการรักษาเหล่านี้ก็ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพเนื่องจากพยาธิสภาพมักพบหลายแห่งในทางเดินอาหาร ส่วนการรักษาด้วยยา เช่น เอสโตรเจนและโปรเจสโตเจน หรือ somatostatin มักไม่ค่อยได้ผลเช่นกัน ยา thalidomide เป็นยาที่เริ่มมีข้อมูลว่าสามารถป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารจาก angiodysplasia หรือ GAVE ได้ เนื่องจากยานี้มีผลยับยั้งการสร้างเส้นเลือดโดยยับยั้งการสร้าง vascular endothelial growth factor (VEGF)

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อดูการตอบสนองของยา thalidomide

โดยกำหนดว่ามีอัตราการเลือดออกในทางเดินอาหารลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หลังจากการรักษา ส่วนวัตถุประสงค์รองคือ ดูอัตราการหยุดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร จำนวนเลือดที่ให้ผู้ป่วย และจำนวนครั้งของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 40-85 ปี ถ้าเป็นผู้หญิงต้องมีการคุมกำเนิดหรือเป็นวัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยต้องมีประวัติ recurrent หรือ refractory bleeding จากภาวะ GIVM โดย refractory นั้นถูกกำหนดโดยมีภาวะเลือดออกแม้ได้รับการรักษาด้วยการส่องกล้องอย่างน้อย 3 ครั้งด้วยการส่องกล้องกระเพาะอาหาร หรือส่องกล้องลำไส้ใหญ่ หรือได้รับการส่องกล้องลำไส้เล็กอย่างน้อย 1 ครั้ง หรือไม่ตอบสนองจากการรักษาด้วยฮอร์โมน หรือ somatostatin ผู้ป่วยจะถูกตัดออกจากการศึกษาถ้ามีภาวะตับแข็งหรือ portal hypertensive gastropathy หรือมีโรคร่วมอื่นๆ

การศึกษาทำเป็น 3 ช่วงหลักๆ คือ ช่วงแรกเป็นการสังเกตอาการเป็นระยะเวลา 1 ปี ช่วงที่สองเป็นการให้ยา 4 เดือน ช่วงสุดท้ายเป็นการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide 25 มก. รับประทานวันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 4 เดือน ส่วนอีกกลุ่มที่ได้รับเหล็ก 100 มก. วันละ 4 ครั้ง ส่วนการให้เลือดระหว่างการศึกษานั้นสามารถให้ได้ทั้ง 2 กลุ่มโดยขึ้นอยู่กับระดับความซีดของผู้ป่วยขณะติดตามการรักษา

ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 55 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide 28 รายและผู้ป่วยที่ได้รับเหล็ก 27 ราย โดยผู้ป่วย 2 รายในกลุ่ม thalidomide ปฏิเสธที่จะได้รับยาต่อหลังจากได้รับยา 4 สัปดาห์เนื่องจาก 1 รายมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและอีกรายมีภาวะบวมซึม ส่วนกลุ่มที่ได้รับเหล็กมี 1 รายที่ขาดการติดตามไปที่เดือนที่ 8 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 58 ปี (40-82 ปี) และมากกว่าร้อยละ 80 มีอายุมากกว่า 80 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 84 เป็นเพศหญิง และร้อยละ 49 มีรอยโรคหลายแห่ง โดยพบในเจจูนัม 7 ราย อีเลียม 5 ราย และทั้งเจจูนัมและอีเลียม 15 ราย

ระหว่างช่วงสังเกตอาการพบว่าร้อยละ 86 ของกลุ่มที่ได้รับ thalidomide และร้อยละ 93 ในกลุ่มที่ได้เหล็กมาด้วย occult และ overt bleeding ในขณะที่ร้อยละ 14 ของกลุ่ม thalidomide และร้อยละ 7 ของกลุ่มที่ได้เหล็กมาด้วยอาการ

เพียง occult bleeding ผลการรักษาพบว่าร้อยละ 71 ในกลุ่ม thalidomide ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อเทียบกับร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ได้เหล็ก ( $p < 0.001$ ) ส่วนในช่วงติดตามพบว่าอัตราเลือดหยุดพบได้ร้อยละ 46 ในกลุ่ม thalidomide เทียบกับไม่มีเลยในกลุ่มที่ได้เหล็ก ( $p < 0.001$ ) อัตราการได้รับเลือดก็ลดลงเช่นกัน (จากร้อยละ 50 เหลือร้อยละ 11 เทียบกับจากร้อยละ 52 เหลือร้อยละ 48 ตามลำดับ,  $p = 0.002$ ) นอกจากนี้จำนวนครั้งของเลือดออกในแต่ละปี, ระยะเวลาที่เลือดออก, ระดับฮีโมโกลบิน และอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก็ดีขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ยา thalidomide เทียบกับกลุ่มที่ได้เหล็ก ผลข้างเคียงพบได้ร้อยละ 71 ในกลุ่ม thalidomide เทียบกับร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้เหล็ก โดยผลข้างเคียงของกลุ่มที่ได้ thalidomide เป็นมักไม่รุนแรงและดีขึ้นหลังจากให้การรักษาแบบประคับประคอง 4-8 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ fatigue รongลงมาคือท้องผูก การศึกษานี้ยังได้วัดระดับ VEGF ในเลือดด้วยซึ่งพบว่ามีระดับลดลงอย่างชัดเจนจาก 118.24 พก./มล. เหลือ 58.31 พก./มล. ( $p < 0.001$ ) และพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะมีระดับ VEGF ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง

การศึกษานี้แสดงว่ายา thalidomide มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเลือดออกจาก GIVM โดยการยับยั้ง VEGF อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาน้อยเกินไป ทำให้ต้องรอการศึกษาอื่นที่มีผู้ป่วยมากขึ้นเพื่อดูประสิทธิภาพของยา เพื่อหาขนาดของยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงจากการรักษาต่างๆเนื่องจากยาตัวนี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ เช่น ภาวะ deep vein thrombosis

*Ge ZZ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation.*

*Gastroenterology 2011;141:1629-37*