

Research Highlight

วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศิริราชพยาบาล

Pain pattern of chronic pancreatitis and patient's quality of life

พยาธิกำเนิดของอาการปวดท้องในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด โดยอาการปวดอาจปวดตลอดเวลา (continuous pain) หรือปวดเป็นครั้งคราว (intermittent pain) การศึกษานี้ศึกษาว่าลักษณะ (pattern) ของการปวดทั้ง 2 แบบมีผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างไร โดยสันนิษฐานว่าลักษณะของการปวดน่าจะมีผลต่อคุณภาพชีวิตมากกว่าความรุนแรง (severity) ของการปวด

การศึกษานี้เป็น prospective multi-center cohort study มีผู้ป่วยทั้งหมด 540 รายโดยทุกคนเป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งลักษณะอาการจะแบ่งได้เป็น 5 กลุ่มขึ้นกับ 2 ลักษณะนั้นคือ intermittent หรือ constant และความรุนแรงของการปวด (mild to moderate หรือ severe) จากนั้นประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ short form-12 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 414 ราย (ร้อยละ 77) ที่สามารถบอกถึงลักษณะอาการปวดได้และถูกนำมาวิเคราะห์โดยผู้ป่วยที่มี constant pain (ทั้ง mild to moderate และ severe pain) จะมีอัตราการเจ็บป่วย อัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลและการใช้ยาแก้ปวดมากกว่าผู้ป่วยที่มี intermittent pain นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี constant pain จะมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี intermittent pain

การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดใหญ่อันแรกๆ ที่ชี้ว่าลักษณะของอาการปวด (constant หรือ intermittent) จะมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังมากกว่าความรุนแรงของการปวด การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ ผู้ป่วย

ต้องจำและเลือกลักษณะของอาการปวด ทำให้การเลือกลักษณะการปวดอาจผิดไปจากความเป็นจริง อย่างไรก็ตามการศึกษาหนึ่งชี้ว่าการมีระยะเวลาที่ไม่ปวด (pain free) ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งเป็นพื้นฐานการศึกษาต่อไปว่าการรักษาอาการปวดในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังโดยทำให้มี pain-free interval อาจมีประโยชน์มากกว่าการรักษาที่ทำให้ความรุนแรงของอาการปวดลดลง

Mullady D, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability, and resource utilization in chronic pancreatitis: a prospective cohort study.

BMJ 2011;60:77-84

Long-term tenofovir disoproxil for treatment of chronic hepatitis B

การรักษาด้วย nucleos(t)ide analogs (NUCs) ในผู้ป่วย chronic hepatitis B (CHB) นั้นใช้เวลารักษาเป็นระยะเวลานานโดยเฉพาะ CHB, HBeAg negative ทำให้การรักษาในในกลุ่มนี้ต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพในระยะยาว อัตราการดีดยา และความปลอดภัย ยา tenofovir เป็นยาในกลุ่ม NUCs ตัวล่าสุด จากผลการศึกษา 48 สัปดาห์ของยา tenofovir ในผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative พบว่าระดับ HBV-DNA น้อยกว่า 400 copies/ml ที่สัปดาห์ 48 พบได้ร้อยละ 76 ในผู้ป่วย CHB, HBeAg positive และร้อยละ 93 ในผู้ป่วย CHB, HBeAg negative นอกจากนี้พบ HBsAg loss ได้ร้อยละ 3-6 และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิด resistance mutation การศึกษานี้เป็นการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tenofovir หลังจากใช้ยานี้เป็นเวลา 3 ปี โดยเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากศึกษา 102 (HBeAg negative) และ 103 (HBeAg positive) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ tenofovir เพิ่มเติมเป็นเวลา 7 ปี และที่สัปดาห์ที่ 72 ถ้าผู้ป่วยรายใดมี HBV-DNA \geq 400 copies/ml ผู้ป่วยรายนั้นจะได้รับ tenofovir / emtricitabine แทน ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วย HBeAg negative ทั้งหมด 375

ราย เข้าร่วมการศึกษาโดยร้อยละ 87 อยู่ในการศึกษาจนครบ 3 ปีและผู้ป่วย HBeAg positive ทั้งหมด 266 รายโดยร้อยละ 80 ที่อยู่ในการศึกษาจนครบ 3 ปี หลังจากได้ tenofovir ทั้งหมด 3 ปีพบว่ามีการ normalization ของ ALT ทั้งหมดร้อยละ 81 และ 74 ในผู้ป่วย HBeAg negative และ positive ตามลำดับ นอกจากนี้พบ undetectable HBV DNA ร้อยละ 87 และ 71 ในผู้ป่วย HBeAg negative และ positive ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive พบว่าร้อยละ 34 เกิด HBeAg loss ร้อยละ 26 เกิด HBeAg seroconversion และเกิด HBsAg loss ร้อยละ 8 ใน 3 ปี ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม HBeAg negative ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิด HBsAg loss หลังจากการรักษา 3 ปี เมื่อติดตามดู resistance mutation ต่อยา Tenofovir พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิด resistance mutation ต่อยา tenofovir หลังจากได้ยาทั้งหมด 3 ปี สำหรับความปลอดภัยของยาพบว่ามีอัตราผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ ปวดท้อง ปวดศีรษะ และไข้หวัด เป็นต้น และมีน้อยกว่าร้อยละ 1 เกิดผลข้างเคียงรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่ ALT flare (3 ราย), facial spasm (1 ราย), mild renal impairment (1 ราย) โดยอาการ renal impairment ดีขึ้นถ้าได้รับการปรับยาตาม creatinine clearance นอกจากนี้เมื่อดูระดับ creatinine และ creatinine clearance ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่าค่อนข้างมีระดับเท่าเดิม (เพิ่มจากระดับก่อนการรักษา 0.02 มก./ดล.)

ดังนั้นการใช้ยา tenofovir เป็นระยะเวลา 3 ปีมีประสิทธิภาพในการรักษาดีและมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามผล resistance mutation ต่อยา tenofovir นั้นอาจประเมินค่อนข้างยากว่าไม่มีการเกิด resistance mutation เลยหลังจากกินยาทั้งหมด 3 ปี เนื่องจากที่สัปดาห์ 72 ถ้าผู้ป่วยรายใดยังมี detectable HBV-DNA จะได้รับยา emtricitabine ซึ่งเป็นการเพิ่มการรักษาเป็น 2 อย่างทำให้เกิด resistance mutation ลดลงในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ resistance mutation ต่อยา tenofovir ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน

Heathcote JE, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B.

Gastroenterology 2011;140:132-43

Is it safe for using long-term statin in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests?

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดมักมีปัญหา abnormal liver test ร่วมด้วย โดย non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการใช้ statin มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับ ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเล็กๆ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบการเกิด cardiovascular event ในผู้ป่วยที่มีปัญหาตับอักเสบและได้รับ statin กับกลุ่มที่ไม่ได้รับ statin วัตถุประสงค์รองคือผลของการให้ statin ต่อการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับก่อนการให้ยา การศึกษานี้เป็นแบบไปข้างหน้า รวบรวมผู้ป่วย 1,600 ราย ที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปี ระดับแอลดีแอลมากกว่า 100 มก./มล. และไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 400 มก./มล. ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม statin จะได้ atorvastatin เริ่มที่ 10 มก. ต่อวัน จากนั้นเพิ่มขนาดของ atorvastatin จนได้ขนาดสูงสุด 80 มก. ต่อวัน โดยปรับตามระดับแอลดีแอล

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 1,163 รายมีค่าการทำงานตับปกติ 437 รายมีค่าผิดปกติ (ระดับ AST หรือ ALT น้อยกว่า 3 เท่า) ในผู้ป่วย 437 รายมี 227 รายได้รับ statin และ 210 รายไม่ได้รับ statin พบว่าการเกิด cardiovascular event พบร้อยละ 10 (22/227 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับ statin และร้อยละ 30 (63/210 ราย) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ statin เทียบได้กับ relative risk reduction 68% ($p < 0.0001$) นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ statin จะมีค่าการทำงานตับที่ผิดปกติดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ statin ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าการทำงานตับปกติพบ cardiovascular event ในกลุ่มที่ได้ statin น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk reduction 39%, $p < 0.0001$) การศึกษานี้พบผู้ป่วยเพียง 7 รายใน 880 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ที่หยุดยา statin เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อตับ (ระดับ AST หรือ ALT มากกว่า 3 เท่า) ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการให้ statin มีความปลอดภัยและสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด

cardiovascular event ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ

Athyros VG, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study.
Lancet 2010;376:1916-22

N-butyl cyanoacrylate injection for gastric variceal bleeding

การรักษา gastric variceal (GV) bleeding ด้วยการฉีด N-butyl cyanoacrylate (NBC) ถือว่าเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพแต่มีผลแทรกซ้อนจากการรักษาได้คือ systemic และ pulmonary embolism โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์ของ pulmonary embolism ร้อยละ 4.3 และคาดว่าน่าจะเกิดจากการใช้ lipiodol เพื่อเจือจาง NBC ใช้การฉีด GV การศึกษานี้จึงเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ undiluted NBC ในการรักษา GV bleeding โดยการศึกษาี้รวบรวมผู้ป่วยที่มี GV ยกเว้นผู้ป่วยที่เป็น GOV1 เข้าในการศึกษา เนื่องจากการรักษา GOV1 นั้นแตกต่างจากการรักษา GV อื่นๆ คือการทำ endoscopic variceal ligation (EVL) หรือ endoscopic sclerotherapy (EST) ก็เพียงพอ เทคนิคการฉีด GV ในการศึกษาที่ใช้เทคนิคของ Seewald และคณะ และ Hou และคณะ ยกเว้นเริ่มจากการฉีดน้ำกลั่นก่อน ฉีด undiluted NBC แล้วฉีดน้ำกลั่นตามอีก 2 มล. หลังจากฉีด undiluted NBC เพื่อให้ glue เข้าสู่ GV ทั้งหมด ฉีดกาว 0.5-1 มล. ใน GV แต่ละลูกตามขนาด แต่ฉีด NBC มากสุดไม่เกิน 4 มล. ต่อการส่องกล้อง 1 ครั้ง และไม่เกิน 2 มล. ใน GV แต่ละลูก

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 170 ราย 87 รายได้รับการฉีด NBC (64 ราย เพื่อห้ามเลือด และ 23 รายเพื่อ prophylaxis) ในผู้ป่วย 64 รายที่ฉีดเพื่อห้ามเลือด

46 รายมี active bleeding ส่วนอีก 18 ราย มี recent bleeding การฉีด NBC ห้ามเลือดได้สำเร็จ 39 ใน 46 ราย (ร้อยละ 84.8) โดยปริมาตรเฉลี่ยของกาวที่ใช้ คือ 5.5 ± 3.4 มล. และมี median ของการส่องกล้อง 3 ครั้ง ในผู้ป่วย 18 รายที่เป็น recent bleeding ใช้ปริมาตรของกาวเฉลี่ย 5.3 ± 3.2 มล. และมี median ของการส่องกล้อง 3 ครั้ง ดังนั้นการฉีด undiluted NBC สามารถกำจัด GV ได้ 57 ใน 64 ราย (ร้อยละ 89) มีเลือดออกซ้ำ 15 ราย (ร้อยละ 23.4) ตลอดช่วงเวลาติดตาม 15.5 \pm 18.5 เดือน โดยรวมในผู้ป่วยทั้งหมด 87 ราย การฉีด undiluted สามารถกำจัด GV ได้ 77 ราย (ร้อยละ 89) และเกิด GV ซ้ำ 14 ราย (ร้อยละ 16)

ภาวะแทรกซ้อนจากการฉีด พบว่ามี postinjection ulcer 7 ใน 87 ราย (ร้อยละ 8), เลือดออกมากหลังฉีด 1 ราย (ร้อยละ 1, และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด) ไม่มีผู้ป่วยที่เกิด embolism เลย แต่กล้องเสีย 1 ตัวเนื่องจากการอุดตันของ channel จากกาว

จากการศึกษาพบว่า การฉีด undiluted NBC นั้นมีประสิทธิภาพในการห้ามเลือดออกจาก GV ร้อยละ 84.8 และกำจัด GV ได้ร้อยละ 89 มีอัตราเลือดออกซ้ำที่ไม่สูงมากคือร้อยละ 23 การฉีดด้วย NBC ผสมกับ lipiodol นั้นพบอุบัติการณ์การเกิด embolism ประมาณร้อยละ 3-4.3 แต่เมื่อใช้ undiluted NBC แล้วในการศึกษานี้ (รวมทั้งการศึกษาก่อนหน้านี้อีก 2 ชิ้น) ไม่พบผู้ป่วยที่เกิด embolism เลย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด undiluted NBC มีเพียง 87 ราย ซึ่งอาจน้อยเกินไป ทำให้ไม่พบผู้ป่วยที่มี embolism ได้ นอกจากนี้การจะใช้ undiluted NBC รักษา GV ในทางปฏิบัติ แพทย์ผู้ส่องกล้องต้องมีความชำนาญในการฉีด GV มิฉะนั้นอาจทำให้กล้องเสียหายได้

Kumar A, et al. Undiluted N-butyl cyanoacrylate is safe and effective for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010;72:721-7

1-minute or 5-minute EPBD for bile duct stones extraction

Endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD) และ endoscopic sphincterotomy (ES) เป็นวิธีการนำนิ่วในท่อน้ำดีออก โดย EPBD นั้นมีโอกาสเสี่ยงต่อการเลือดออกน้อยกว่าและมีผลทำให้ sphincter of oddi (SO) เสี่ยงน้อยกว่า ES แต่ข้อจำกัดคือบางครั้งการทำ EPBD อาจทำให้ SO ไม่กว้างพอต่อการเอานิ่วออกจึงอาจเกิดเลือดออกหรือบวมรอบๆ papilla ซึ่งมีผลทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันตามมาได้ การศึกษานี้ทำเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการทำ EPBD เป็นเวลา 1 นาทีเทียบกับ 5 นาที

การศึกษานี้ใช้ balloon dilation ขนาด 10 มม. โดย dilate เป็นเวลา 1 นาทีหรือ 5 นาที จากนั้นจึงเอานิ่วออกโดยใช้บอลลูน และถ้าใช้บอลลูน 2 ครั้งแล้วไม่สามารถนำนิ่วออกมาได้ถือว่า EPBD ล้มเหลวแล้วจะทำ ES ต่อไป การศึกษานี้มีผู้ป่วย 86 รายได้รับการทำ EPBD 1 นาที ในขณะที่ 84 รายได้รับการทำ EPBD 5 นาที ผลการศึกษาพบว่า การเอานิ่วออกไม่สำเร็จ พบมากกว่าในกลุ่ม EPBD 1 นาที (ร้อยละ 19.8) เทียบกับ EPBD 5 นาที (ร้อยละ 7.1, $p = 0.024$) เมื่อดูขนาดของนิ่วจะพบว่า นิ่วขนาด 10-15 มม. การทำ EPBD 5 นาทีสามารถเอานิ่วออกได้ร้อยละ 100 ซึ่งแปลว่าการทำ EPBD 5 นาทีสามารถเอานิ่วออกได้ถ้านิ่วนั้นมีขนาดไม่เกิน 15 มม. นอกจากนี้อัตราการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันหลังทำ ERCP ยังพบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ทำ EPBD 5 นาที (ร้อยละ 4.8) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ EPBD 1 นาที (ร้อยละ 15.1, $p = 0.038$) เมื่อทำ multivariable logistic regression พบว่าการทำ EPBD 5 นาทีเป็นปัจจัยที่สำคัญในการลดโอกาสเอานิ่วออกไม่สำเร็จและการเกิดตับอ่อนอักเสบ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการทำ EPBD เป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษานิ่วในท่อน้ำดี โดยเป็นที่นิยมกว่า ES ในผู้ป่วยที่มีภาวะแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยระยะเวลาในการ dilate มีความสำคัญ ซึ่งพบว่า การทำ EPBD 5 นาทีมีประสิทธิภาพในการเอานิ่วออกเมื่อนิ่วเล็กกว่า 15 มม. และเกิดตับอ่อนอักเสบหลังหัตถการน้อยกว่าการทำ EPBD 1 นาที อย่างไรก็ตามการใช้ EPBD แทน ES ซึ่ง

ยังเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับนิ้วในท่อน้ำดีคงต้องรอผลการศึกษามากกว่านี้

Liao WC, et al. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones.

Gastrointest endosc 2010;72:1154-62