

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธนาธิบดิ์ อินทรกำธรชัย

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.จิตร ลิขิตอมร

รศ.นพ.วิทยา ศรีดามมา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชวาลย์ สอนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิตร

ผศ.นพ.กมล แก้วกิตติธรงค์

นพ.รองพงศ์ โพล้งละ

กองบรรณาธิการ

ผศ.ดร.นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

ศ.นพ.ประวิตร อัสวานนท์

ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

รศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ

อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน

อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ

อ.นพ.ปณิธิฐ บุณนทร์พยัคฆ์

ฝ่ายศิลป์

ทศชัย อนุรักษพานทอง

สำนักงาน

ดีกอบรมวิชาการ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 0-2251-1571

แฟกซ์ 0-2251-1572

E-mail: chusana.s@chula.ac.th

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บอกรับเป็นสมาชิกวารสารได้ที่

นายแพทย์ชัชวาลย์ สอนกระต่าย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 0-2251-1571 โทรสาร 0-2251-1572

Email: chusana.s@chula.ac.th

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาวิทยาศาสตร์

จุดประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
3. เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการ ฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
4. เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน อายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

1. อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
3. บุคคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:106-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Bassar M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดิ์สมาชิกวารสารจุฬารายการศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี พ.ศ. 2554 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย original article 2 เรื่อง ได้แก่ ความชุกและลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดโดยเกินความจำเป็น ที่พบกับผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรังในคลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 3 ปี และ การศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนที่ทำโดยแพทย์ผู้มีเทียบกับไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้อง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ topic review 1 เรื่อง ได้แก่ การประยุกต์ใช้ pentoxifylline ในผู้ป่วยโรคตับ: การทบทวนบทความที่เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบ สุ่มและมีกลุ่มควบคุม journal club, CPC, EKG quiz และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่าน คงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: chusana.s@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.ดร.นพ.ชัชณา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬารายการศาสตร์ ปีที่ 24 ฉบับที่ 4 ตุลาคม – ธันวาคม 2554

หน้า

ความชุกและลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยา แก้ปวดโดยเกินความจำเป็นที่พบกับผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรังใน คลินิกปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 3 ปี	201
ฐิติวัฒน์ พรพัฒนานิกม ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา	
การศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่งกล้อง ส่องกล้องในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	219
กิตติศักดิ์ ตั้งจิตตรง รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร	
การประยุกต์ใช้ pentoxifylline ในผู้ป่วยโรคตับ: การทบทวนบทความ ที่เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม	229
สุรัตน์ ปรานีรัตน์ สมบัติ ศรีประเสริฐสุข	
Journal club	242
ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา/ชัยภัทร ชุณหรัศมิ์	
Clinicopathological correlation	247
สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์ เจตชนง แก้วสงคราม บุษกร วชิราภาพ	
EKG quiz	257
ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย	
Spot diagnosis	261
ปริญญ์ บุรณทรัพย์ขจร	

โครงการตำราอาชีวศาสตร์

ใบสั่งซื้อหนังสือ

ใบสั่งซื้อวีดิโอวิชาการ

ใบสมัครสมาชิก

Original article

ความชุกและลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวด โดยเกินความจำเป็นที่พบกับผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรังในคลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 3 ปี

*ฐิติวัฒน์ พรพัฒนานิกม

**ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง

โรคปวดศีรษะเป็นปัญหาที่พบบ่อยทางเวชปฏิบัติ การได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมทำให้เกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับความเจ็บป่วยจากการรักษา แต่ปัจจุบันยังมีการศึกษาความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะจากการใช้ยาเกินขนาดค่อนข้างน้อย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-over-use headache) ที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553 การศึกษานี้จะไม่รวมผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 15 ปีบริบูรณ์ และผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะทุติยภูมิทุกชนิด โดยผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกอายุ เพศ อาชีพ ระยะเวลาของการมีอาการปวดศีรษะ ระยะเวลาที่ปวดศีรษะในแต่ละครั้ง ยาที่ใช้รักษา และการวินิจฉัยสาเหตุของการปวดศีรษะปฐมภูมิ ซึ่งอ้างอิงตามหลักเกณฑ์ของ the International Headache Society (IHS) 2004

วิธีการวิจัย

คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ก่อตั้งขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2543 ภายใต้สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศาสตราจารย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 คลินิกโรคปวดศีรษะได้สร้างแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อให้ได้ข้อมูลผู้ป่วยที่มีมาตรฐานเดียวกัน การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเพื่อเก็บข้อมูลจากสถิติข้อมูลการปวดศีรษะของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะในผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไปที่มีรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553 โดยใช้ข้อมูลความถี่ที่เก็บบันทึกจำนวนผู้ป่วยโรคปวดศีรษะเฉพาะที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) โดยใช้ร้อยละและหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) โดยใช้การวิเคราะห์แบบ multinomial logistic regression

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 187 คน พบความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ร้อยละ 10.2

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย (background and rationale)

ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จัดอยู่ในกลุ่มอาการปวดศีรษะเรื้อรังชนิดทุติยภูมิโดยมีหลักเกณฑ์การวินิจฉัย ดังนี้ มีอาการปวดศีรษะนานมากกว่า 15 วันต่อเดือน ร่วมกับการใช้ยาแก้ปวดติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน ที่ไม่สามารถใช้ยาแก้ปวดบรรเทาหรือ

ลดอาการปวดศีรษะลงได้ ร่วมกับหลักเกณฑ์การใช้ยาเกินขนาด โดยใช้ยากลุ่มอนุพันธ์สารฝิ่น (opioids) ทริปแทน (triptans) เออร์ก็อต (ergot) และยาแก้ปวดทั่วไปชนิดผสม (combined analgesics) ติดต่อกันมากกว่า 10 วันต่อเดือน หรือมีการใช้ยากลุ่มยาลดปวดทั่วไป (simple analgesics) มากกว่า 15 วันต่อเดือน เมื่อทำการหยุดยาแก้ปวดภายใน 2 เดือนภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จะทุเลาลงและหายไป^{1,2,3,4}

ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เป็นปัญหาที่พบได้อย่างแพร่หลายทั่วโลก โดยพบความชุกมากถึงร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป ในการศึกษาในประเทศยุโรปและอเมริกาเหนือ ซึ่งไม่แตกต่างกับการเก็บข้อมูลความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นในประเทศจีน และได้หวนอยู่ที่ประมาณร้อยละ 1-3 ของประชากรทั่วไป เป็นกลุ่มอาการปวดศีรษะที่พบมากเป็นอันดับสาม ในคลินิกโรคปวดศีรษะในอเมริกา ยุโรป และเอเชีย มีความชุกตั้งแต่ร้อยละ 30-50 โดยเป็นรองแก่เพียงกลุ่มอาการปวดศีรษะไมเกรนเรื้อรัง (chronic migraine) และกลุ่มปวดศีรษะชนิดบีบรัดเรื้อรัง (chronic tension headache) เท่านั้น^{3,4}

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในกลุ่มประชากรทั่วไป สำหรับการศึกษาหาความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในประชากรทั่วไปจำเป็นต้องใช้ทรัพยากรจำนวนมากและกินระยะเวลานาน

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่องหาความชุกของภาวะปวดศีรษะเรื้อรังที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในคลินิกโรคปวดศีรษะโรง

พยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อค้นหาขนาดของปัญหาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ซึ่งจะนำไปสู่การหาสาเหตุ และการแก้ปัญหาต่อไปรวมทั้งการค้นหาคความชุกของภาวะนี้ในอนาคต

2. คำถามการวิจัย (research questions)

คำถามหลัก: ความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในคลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553 เป็นเท่าไร และมีอาการอย่างไร

คำถามรอง: ปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานอะไรบ้าง ของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

เพื่อศึกษาถึงความชุกว่ามีปริมาณเท่าไร และลักษณะอาการทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เป็นอย่างไร ที่คลินิกโรคปวดศีรษะในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เพื่อเป็นงานวิจัยนำร่องค้นหาขนาดของปัญหาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ซึ่งจะนำไปสู่การหาความชุกและลักษณะทางคลินิก และปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในกลุ่มประชากรทั่วไปในอนาคต

4. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย

การกำหนดคำจำกัดความของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) หมายถึง ภาวะที่มีอาการปวด

ศีรษะมากกว่า 15 วันต่อเดือน ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม ergotamine, triptans, combined analgesics หรือ opioids ติดต่อกันอย่างน้อย 10 วันต่อเดือน ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน มีการใช้ยาในกลุ่มบรรเทาปวดทั่วไป (simple analgesics) 15 วันต่อเดือน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน โดยที่อาการปวดศีรษะแยลงเรื่อยๆ แม้จะใช้ยา ทำให้ต้องใช้ยาต่อเนื่องตลอด

5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits and application)

การศึกษานี้จะมีประโยชน์ในการทำให้ทราบความชุกของปัญหาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ซึ่งจะนำไปสู่การหาสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ทำให้สามารถให้รักษาและป้องกันซึ่งจะนำไปสู่การลดความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในที่สุด

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) หมายถึง ภาวะที่มีอาการปวดศีรษะมากกว่า 15 วันต่อเดือน ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม ergotamine, triptans, combined analgesics หรือ opioids ติดต่อกันอย่างน้อย 10 วันต่อเดือน ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน หรือมีการใช้ยาในกลุ่มบรรเทาปวดทั่วไป (simple analgesics) 15 วันต่อเดือน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน โดยที่อาการปวดศีรษะแยลงเรื่อยๆ แม้จะใช้ยา ทำให้ต้องใช้ยาต่อเนื่องตลอด และอาการปวดศีรษะจะค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยาแก้ปวดได้ภายใน 2 เดือน⁵

ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จัดอยู่ในกลุ่มอาการปวดศีรษะเรื้อรัง มีการกล่าวถึงครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2506 จากการตั้งข้อสังเกตในผู้ป่วยที่มี

อาการปวดศีรษะเรื้อรัง ยังรับประทาน ergotamine อาการปวดศีรษะไม่ดีขึ้น กลับมีอาการปวดศีรษะถี่มากขึ้นจึงใช้คำอธิบายเป็น analgesic-rebound headache⁶ ในการศึกษาต่อมาพบว่าไม่เพียงแต่ ergotamine ยาแก้ปวดศีรษะอื่นๆ เช่น triptans, combined analgesics, simple analgesics หรือ opioids เมื่อผู้ป่วยใช้อย่างต่อเนื่องก็ทำให้เกิดการใช้ยามากขึ้น บ่อยขึ้น โดยไม่สามารถควบคุมอาการปวดศีรษะได้ จึงถือว่าภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เป็นกลุ่มอาการเฉพาะแยกออกจากกลุ่มอาการปวดศีรษะเรื้อรังชนิดอื่นๆ ซึ่ง the International Headache Society (IHS) ได้จัดทำเกณฑ์การวินิจฉัยแยกกลุ่มภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ออกจากกลุ่มอาการปวดศีรษะเรื้อรังชนิดอื่นๆ เมื่อปี พ.ศ. 2547 ได้ดังนี้^{1,2,3,7}

ก. ความถี่ของอาการปวดศีรษะเท่ากับหรือมากกว่า 15 วันต่อเดือน ร่วมกับมีหลักเกณฑ์ครบถ้วนตามข้อ ก. และ ง.

ข. มีประวัติการใช้ยาแก้ปวดสม่ำเสมอตามคำจำกัดความของ ภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน

ค. อาการปวดศีรษะเกิดขึ้นหรือเลวลงในช่วงที่ใช้อย่างต่อเนื่อง [การใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication overuse)]

ง. อาการปวดศีรษะหายหรือกลับไปในรูปแบบเดิมภายใน 2 เดือน หลังจากหยุดยาแก้ปวดที่ใช้อย่างต่อเนื่อง

กลไกและพยาธิสภาพของการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ยังไม่สามารถอธิบายกลไกและพยาธิสภาพได้อย่างแน่นอน มีทฤษฎีและแนวคิดที่พยายามอธิบาย คือ ปกติสมองเป็นอวัยวะที่ไม่มีตัวรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptor) เหมือนอวัยวะ

อื่นๆ ยกเว้น หลอดเลือดใหญ่ในสมอง (large vessels) เยื่อหุ้มสมอง (dura matter) โดยรับรู้ความรู้สึกผ่านทางเส้นประสาทไตรเจมินอล (trigeminal nerve) ซึ่งจะส่งผ่านไป ไตรเจมินอล นิวเคลียส (trigeminal nucleus) บริเวณด้านหลังก้านสมองส่วนพอนส์ (dorsal horn of pons) ก่อนจะถูกส่งกระแสประสาทเพื่อแปลออกมาเป็นการปวดศีรษะของสมองใหญ่ระดับคอร์เทกซ์ (cerebral cortex) ต่อไป ร่างกายจะมีการกระตุ้นการนำกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดผ่านทาง การยับยั้งกระตุ้นจากสมองส่วนกลาง (central inhibitory pathway) โดยผ่านเซโรโตนิน รีเซปเตอร์ [serotonin (5-HT) receptor] นำมาใช้อธิบายกลไกและพยาธิสภาพของการเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นได้จากการที่มีการได้รับยาแก้ปวดติดต่อกันอย่างต่อเนื่องจะทำให้มีการควบคุมเพิ่มขึ้นของเซโรโตนินรีเซปเตอร์ (upregulation of serotonin receptor) ทำให้เมื่อใช้ยาลดปวดครั้งต่อมาจะเพิ่มความสามารถกระตุ้นอาการปวดและบางครั้งยังทำให้อาการปวดศีรษะแย่ไปกว่าเดิมเรเรียกกลไกนี้ว่า central sensitization³ นอกจากนั้นยังผ่านทางโปรตีนชนิดแคลซิโตนินยีน (calcitonin gene-related peptide, CGRP) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของ primary afferent neurons ที่เข้าสู่บริเวณด้านหลังก้านสมองส่วนพอนส์ (dorsal horn of pons) ทำให้เพิ่มการนำกระแสประสาทมุ่งสู่สมองใหญ่ระดับคอร์เทกซ์ (cerebral cortex) ทำให้เกิดการรับรู้การปวดศีรษะ โดยพบว่าเมื่อใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids, simple analgesics และ combined analgesics อย่างต่อเนื่องจะทำให้เกิดการควบคุมเพิ่มขึ้นของโปรตีนชนิดแคลซิโตนินยีน (upregulation of calcitonin gene-related peptide, CGRP) เมื่อมีการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids, simple analgesics และ combined analgesics อย่างต่อเนื่องทำให้ไม่สามารถบรรเทาอาการปวดได้และทำให้อาการปวดศีรษะแย่ลงเช่นเดียวกัน⁸

ทั้งสองกลไกที่เกิดขึ้นเป็น central sensitization จากการที่มีการกระตุ้น nociceptor เป็นเวลานานจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด⁹ และได้มีรายงานที่ได้ตั้งข้อสังเกตว่าหากผู้ป่วยที่ใช้ยาแก้ปวดเพื่อรักษาอาการปวดอื่นๆ ที่ไม่ใช่ปวดศีรษะ เช่น ปวดข้อ แม้จะใช้ยาบรรเทาปวดเป็นประจำอย่างต่อเนื่อง ก็ไม่ได้ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)¹ หรือไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะทุกรายเมื่อใช้ยาแก้ปวดอย่างต่อเนื่องจะนำไปสู่ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จึงได้มีการอธิบายว่าผู้ที่เกิดอาการน่าจะมีปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่แตกต่าง หรือผิดปกติไปจากคนทั่วไป โดยการศึกษาพบว่า Val66Met (การเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในตำแหน่ง 66 จาก valine เป็น methionine) ใน polymorphism brain-derived neurotrophic factor (BDNF) มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) มีการแสดงออกของยีนของ dopamine transporter (SLC6A3 หรือ DAT1) ต่ำกว่าผู้ป่วยปวดศีรษะชนิดไมเกรน ยังรวมถึง การเปลี่ยนแปลงทางระบบต่อมไร้ท่อและสารสื่อประสาท ในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) โดยมีการศึกษาพบระดับฮอร์โมน orexin A และ corticotropin-releasing factor ในน้ำไขสันหลังมีระดับสูงกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)^{3,4}

ลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-over-

use headache) มีอาการคล้ายกับกลุ่มปวดศีรษะเรื้อรัง จำเป็นต้องตรวจประเมินแยกออกจากกันเพราะมีการรักษาที่แตกต่างกัน ลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จะมีลักษณะคล้ายอาการติดยา¹⁰ โดยจะมีอาการปวดศีรษะเรื้อรังเมื่อมีการขาดยา ทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมหรือลดการใช้ยาได้ นอกจากนั้นยังพบอาการขาดยา เช่น กระสับกระส่ายวิตกกังวล สมาธิสั้น คลื่นไส้อาเจียนคล้ายกับอาการถอนยาในผู้ป่วยที่ติดสารเสพติดแต่แตกต่างที่ผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ไม่ได้ต้องเพิ่มขนาดการใช้ยาไปเรื่อยๆ และการรับประทานยาแก้ปวดอาการปวดศีรษะอาจไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงได้¹¹ อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับชนิดของยาแก้ปวดที่รับประทานอย่างต่อเนื่อง หากเป็นยาในกลุ่ม triptans จะมีลักษณะอาการปวดแบบไมเกรน แต่ถ้าหากใช้ยาในกลุ่ม ergotamine, opioids หรือ combination analgesics จะมีอาการปวดแบบศีรษะชนิดบีบรัด (tension-headache type)¹³ และผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดศีรษะจากภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เมื่อใช้ยาแก้ปวดเฉลี่ยที่ 10.3 ปี²

การวินิจฉัยแยกภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ออกจากโรคปวดศีรษะชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรน เนื่องมาจากภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) จะมีลักษณะอาการปวดแบบปวดศีรษะไมเกรนแต่เกิดตามหลัง หลังจากใช้ยาแก้ปวดมาอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรนจะมีอาการปวดโดยไม่สัมพันธ์กับการใช้ยา¹²

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะเรื้อรังเปลี่ยนเป็นภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้

ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เกิดจากการความไม่เข้าใจในพยาธิสภาพและการดำเนินโรคทำให้เกิดการใช้ยาอย่างผิดๆ (drug abuse) จึงส่งผลให้เกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) โดยเฉพาะปวดศีรษะเรื้อรัง ได้แก่

1. ภาวะปวดศีรษะเรื้อรังปฐมภูมิที่มีระยะเวลาดำเนินการปวดศีรษะยาว (primary chronic daily headache with long duration) โดยเฉพาะชนิด transform migraine จะพบบ่อยที่สุด รองลงมา ได้แก่ chronic tension-type headache จะพบมากกว่าภาวะปวดศีรษะเรื้อรังปฐมภูมิต่อมาชนิดอื่นๆ และแทบจะไม่พบในผู้ป่วยภาวะปวดศีรษะเรื้อรังปฐมภูมิที่มีระยะเวลาดำเนินการปวดศีรษะสั้น (primary chronic daily headache with short duration)

2. ผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจต่ำ การศึกษาต่ำ จะบ่อยมากกว่าพวกที่มีเศรษฐกิจดีและมีการศึกษา เนื่องจากโอกาสเข้าถึงการบริการสาธารณสุขที่น้อยกว่า การไม่เข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของโรคส่งผลให้เกิดการใช้ยาต่อต้านอาการปวดมากเกินความจำเป็น ไม่ได้ได้รับการรักษาป้องกันอาการปวดศีรษะ

3. พันธุกรรม พบว่าผู้ป่วยที่มีคนในครอบครัวป่วยด้วยภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นจะมีโอกาสเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นมากกว่า

4. เพศหญิง พบอุบัติการณ์ในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชายในหลายๆ งานข้อมูล

5. ชนิดของยาที่ใช้ต่อต้านอาการปวดศีรษะ โดยพบว่ายาในกลุ่ม triptans, ergotamine และอนุพันธ์สัมพันธ์กับการเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นมากกว่าการใช้ยาแก้ปวดทั่วไป (simple

analgesics และ acetaminophen) ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่ายาที่อยู่ในรูปผสม (combine drugs) เช่น ergotamine plus acetaminophen ทำให้เกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) มากกว่าการใช้ยาต่อต้านการปวดเดี่ยว¹²

ข้อมูลความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในต่างประเทศพบว่าการศึกษามากมาย มีความชุกไม่แตกต่างกัน มีการศึกษาของ Castilo และคณะ¹⁴ พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (overused-medication headache) ในประเทศสเปนเท่ากับร้อยละ 1.16 การศึกษาของ Straube และคณะ มีความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในประเทศเยอรมนีอยู่ที่ร้อยละ 1.0 การศึกษาของ Prencipe และคณะ พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ในอิตาลีอยู่ที่ร้อยละ 1.7 ส่วนการศึกษาของ Wang และคณะ พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในไต้หวันร้อยละ 1 ไม่แตกต่างจากการศึกษาในยุโรป^{3,4} ในขณะที่การศึกษาของ Saper และคณะ ที่เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกาจะพบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) สูงถึงร้อยละ 10-50 เพราะได้รับการส่งต่อผู้ป่วยมาจากโรงพยาบาลอื่นๆ และยังพบว่าภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) พบเป็นสาเหตุของภาวะปวดศีรษะเป็นอันดับที่ 3 ของการปวดศีรษะจากสาเหตุต่างๆ¹

ข้อมูลความชุกในคนไทยยังไม่มีรวบรวม

ที่ชัดเจน ทำให้ไม่สามารถนำมาหาปัจจัยเสี่ยงว่ากลุ่มประชากรใดบ้างที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะเรื้อรังที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด ทำให้ไม่สามารถประเมินขนาดของปัญหาและไม่สามารถนำมาป้องกันการเกิดปัญหาได้ สิ่งที่มาทำให้เกิดการรักษาเกินความจำเป็น เป็นการเปลี่ยนแปลงทรัพยากรที่มีจำกัด โดยไม่ก่อให้เกิดประโยชน์แต่กลับเป็นการสร้างปัญหาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ขึ้นมาใหม่

การรักษาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) โดยมีหลักการพื้นฐาน คือ ส่งเสริมให้ผู้ป่วยหยุดการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด จะสามารถลดความถี่ และความรุนแรงของอาการปวดศีรษะและป้องกันไม่ให้อาการถอยหายและไม่ให้กลับมาเป็นซ้ำ¹⁵ เนื่องจากในขณะที่ผู้ป่วยยังรับประทานยาบรรเทาอาการปวด อาการยังคงไม่ดีขึ้น และมีการศึกษาหากไปหยุดยา ณ ขณะนั้นความถี่ของอาการปวดศีรษะจะดีขึ้น² จึงจำเป็นต้องหยุดยาแก้ปวดนั้นๆ วิธีการหยุดทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การค่อยๆ ลดขนาดยาลงในกรณีที่ยาบรรเทาปวดเป็นยากลุ่ม opioids เพราะจะทำให้มีอาการถอยหาย และสามารถหยุดได้ทันทีที่กรณียาแก้ปวดนั้นๆ อยู่ในกลุ่ม simple analgesics, combined analgesics, ergot และ triptans ซึ่งวิธีการหยุดยาดังกล่าวไม่มีการศึกษาแบบ randomized control จึงเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ^{1,2,3} ระหว่างการหยุดยาต้องให้การรักษาอาการปวดศีรษะหลังจากหยุดยา (withdrawal headache) ด้วย สำหรับการรักษา withdrawal headache เราเรียกว่า headache terminators หรือ detoxification หรือ rescue medications ให้ในรูปแบบรับประทานหรือฉีด ซึ่งยาที่แนะนำส่วนใหญ่เป็นการแนะนำโดยผู้เชี่ยวชาญ ไม่มีการศึกษาแบบ randomized control เช่นเดียวกัน ยาที่แนะนำ ได้แก่ long-acting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เช่น

naproxen, celecoxib เป็นต้น หรือการใช้ corticosteroids เช่น prednisolone เมื่ออาการปวดศีรษะของผู้ป่วยดีขึ้นควรเริ่มให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะ ได้แก่ non-selective beta blockers และ antiepileptic drugs จะทำให้ป้องกันการกลับมาเป็นภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ซ้ำ^{1,2,3,4}

วิธีการดำเนินการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษาถึงความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่คลินิกโรคปวดศีรษะในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เพื่อเป็นงานวิจัยนำร่องค้นหาขนาดของปัญหาภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ซึ่งจะนำไปสู่การหาความชุกและลักษณะทางคลินิก และปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในกลุ่มประชากรทั่วไปในอนาคต

รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาแบบ observation descriptive สำหรับการศึกษาความชุก และลักษณะทางคลินิกของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

และเป็นการศึกษาแบบ analysis สำหรับการหาปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานที่มีผลต่อภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

ระยะเวลาในการศึกษาวิจัย

3 เดือน

สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกโรคปวดศีรษะ หน่วยประสาทวิทยา แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรที่ศึกษา

ประชากร หมายถึง ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

กลุ่มตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่มารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553
เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามาอยู่ในกลุ่มศึกษา (inclusion criteria)

กลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปวดศีรษะชนิด

ปฐมภูมิตามเกณฑ์ the criteria of the International Headache Society (IHS) classification 2004

ได้รับความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีอายุ มากกว่า 15 ปี

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ตามเกณฑ์ the criteria of the International Headache Society (IHS) classification 2004

ได้รับความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากกลุ่มศึกษา

กลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 15 ปี

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะปวดศีรษะเรื้อรัง
ทุติยภูมิ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะทุติยภูมิอื่นๆ

การคำนวณตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาความชุก และปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐาน ของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ในคลินิกโรคปวดศีรษะ การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษานำร่องจึงรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553

การอนุมัติทางจริยธรรม

การทำงานวิจัยครั้งนี้ดำเนินการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เอกสารรับรองโครงการวิจัยในมนุษย์เลขที่ 101/54

วิธีการวิจัย

1. กำหนดคำจำกัดความของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache)

ภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) คือ ภาวะที่มีอาการปวดศีรษะมากกว่า 15 วันต่อเดือน ร่วมกับมีการใช้ยาในกลุ่ม ergotamine, triptan, combined analgesics หรือ opioids ติดต่อกันอย่างน้อย 10 วันต่อเดือน ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน หรือมีการใช้ยาในกลุ่มบรรเทาปวดทั่วไป (simple analgesics) 15 วันต่อเดือน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน โดยที่อาการปวดศีรษะแยลงเรื่อยๆ แม้จะใช้ยาทำให้ต้องใช้อย่างต่อเนื่องตลอด และอาการปวดศีรษะจะค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยาแก้ปวดได้ภายใน 2 เดือน

2. การรวบรวมข้อมูล (data collection)

คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นของสาขาประสาทวิทยา แผนกอายุรกรรม ได้เปิดให้บริการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 ถึงปัจจุบัน ที่คลินิกผู้ป่วยนอก อาคาร ภปร. ชั้น 3 ทุกวันพุธเวลา 9.00-

12.00 น. โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้ป่วยที่มาใช้บริการเป็นผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากคลินิกอายุรกรรมทั่วไปหรือแผนกอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ที่คลินิกแห่งนี้ได้สร้างแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน โดยมีการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ประวัติอาการปวดศีรษะ การวินิจฉัยและการรักษาที่ผ่านมา การสอบถามคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถามของ Minnesota satisfaction questionnaire (MSQ) version 2.1 ฉบับภาษาไทยที่ได้ทำการทดสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือแล้ว จากนั้นจะได้รับการตรวจร่างกาย วินิจฉัยและให้การรักษาตามความเหมาะสม และมีการกำหนดวันนัดครั้งต่อไป เก็บเข้าแฟ้มผู้ป่วยเป็นรายๆ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับสมุดบันทึกอาการปวดศีรษะไปด้วย ในสมุดบันทึกอาการปวดศีรษะมี 2 ส่วน ส่วนแรกจะกล่าวถึงชนิดของอาการปวดศีรษะ ลักษณะอาการปวดศีรษะชนิดที่ตรวจไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) และชนิดที่ตรวจพบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (secondary headache) ลักษณะอาการปวดศีรษะไมเกรน อาการร่วม ปัจจัยกระตุ้น การรักษาและปัญหาของการรักษา ส่วนที่ 2 จะเป็นข้อมูลอาการปวดศีรษะของผู้ป่วยและปฏิทินบันทึกอาการปวดศีรษะในแต่ละเดือน ที่คลินิกปวดศีรษะนี้จะมีระบบการเตือนนัดส่งหน้าผู้ป่วยก่อนที่จะถึงวันนัดจริง 2 วันโดยการโทรศัพท์ติดตามเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยพลาดนัด เนื่องจากผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง

เก็บข้อมูลโดยรวมจากแบบสอบถาม ได้แก่

2.1 ข้อมูลพื้นฐาน (เพศ อายุ การศึกษา และอาชีพ)

2.2 ประวัติการเจ็บป่วยด้วยอาการปวดศีรษะ ลักษณะ ตำแหน่ง ความถี่ และความรุนแรงของการปวดศีรษะ

2.3 ระยะเวลาการเจ็บป่วยด้วยโรคปวด

ศีรษะ

2.4 ระยะเวลาการปวดศีรษะแต่ละครั้ง

2.5 ชนิดของยารักษาอาการปวดศีรษะ

3. ทำการรวบรวมข้อมูลและนำมาศึกษาวิเคราะห์ดังต่อไปนี้

3.1 ข้อมูลพื้นฐาน (เพศ อายุการศึกษา และอาชีพ)

3.2 การวินิจฉัยโรค

3.3 ชนิดและระยะเวลาของอาการปวดศีรษะ

3.4 อาการปวดศีรษะ ลักษณะ ตำแหน่ง ความถี่ และความรุนแรงของการปวดศีรษะ

3.5 การรักษาที่ได้รับเพื่อรักษาอาการปวดศีรษะ

3.6 กำหนดหาความชุกของภาวะปวดศีรษะเรื้อรังที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่มาตรวจรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งหมดในช่วงระยะเวลาที่กำหนด

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ (data analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทำโดยการใส่โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS ดังนี้

1. แจกแจงข้อมูลพื้นฐาน เพศ การศึกษา อาชีพ ลักษณะอาการปวดศีรษะ ในด้านตำแหน่งที่ปวด รูปแบบอาการปวด เป็นร้อยละ

2. แจกแจงข้อมูลพื้นฐาน อายุ ลักษณะอาการปวดศีรษะ ในด้านความถี่ ความรุนแรงวัดเป็น numerical rating scale เป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3. แจกแจงระดับคุณภาพชีวิตเป็นคะแนน และนำมาคำนวณเป็นร้อยละในแต่ละมิติและเป็นร้อยละของคุณภาพชีวิตรวม

4. วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไมเกรน โดยแบ่งค่าของปัจจัย

เป็นสองระดับ ได้แก่ อาชีพเป็นมืออาชีพและไม่มีอาชีพ การศึกษาเป็นต่ำกว่าหรือเท่ากับมัธยมศึกษาตอนปลาย และสูงกว่ามัธยมศึกษาตอนปลาย ความถี่การปวดศีรษะเป็นน้อยกว่า 15 วันต่อเดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วันต่อเดือน ความรุนแรงเป็นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 และมากกว่า 6 สำหรับอาการร่วมแบ่งเป็นมีหรือไม่มี และคุณภาพชีวิตเป็นน้อยกว่าหรือเท่ากับและมากกว่าร้อยละ 50 และวิเคราะห์แบบ multivariate analysis โดยใช้ multinomial logistic regression และใช้ค่านัยสำคัญ ทางสถิติ เมื่อค่า p น้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคปวดศีรษะจากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553 มีผู้ป่วยโรคปวดศีรษะปฐมภูมิจำนวนทั้งหมด 99 ราย พบผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.1 (ตารางที่ 1)

สำหรับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เป็นเพศหญิง 14 ราย (ร้อยละ 73.7) เพศชาย 5 ราย (ร้อยละ 26.3) สำหรับอายุน้อยที่สุด 24 ปี และอายุมากที่สุด 56 ปี มีค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 42.8 ปี (SD 9.4) ในเรื่องการศึกษาพบว่า

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 84 ได้รับการศึกษา และเกือบร้อยละ 50 มีการศึกษาดั้งแต่ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย หรือประกาศนียบัตรวิชาชีพเป็นต้นไป สำหรับอาชีพ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 94.7 มีอาชีพ (ดังแสดงตารางที่ 2)

การรักษาเพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะที่ได้รับก่อนมารับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย จาก 19 ราย (ร้อยละ 5.3) ที่ได้รับยาป้องกันอาการปวดศีรษะด้วย beta-blockers ก่อนที่จะมารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่เข้ามารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังรายละเอียดใน (ตารางที่ 3)

จากการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) มีอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ ปวดตื้อๆ หรือปวดบีบๆ มากกว่าร้อยละ 60 สำหรับตำแหน่งการปวดที่พบ ได้แก่ ปวดขมับมากถึงร้อยละ 94.7 รองลงมา ได้แก่ ปวดต้นคอและปวดทั่วๆ ศีรษะ พบได้เท่าๆ กันประมาณร้อยละ 80 ด้านที่ปวดมักจะมีอาการปวดสลับข้างเกือบร้อยละ 60 และอาการร่วมที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ทนแสงไม่ได้ และทนเสียงไม่ได้ มากกว่าร้อยละ 50 จากข้อมูลที่

ตารางที่ 1. แสดงการวินิจฉัยสาเหตุโรคปวดศีรษะของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มภาวะปวดศีรษะเรื้อรังชนิดปฐมภูมิที่เข้ามารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การวินิจฉัย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
โรคปวดศีรษะปฐมภูมิ	99	83.9
ปวดศีรษะไม่เกรนเป็นครั้งคราว	77	65.3
ปวดศีรษะเรื้อรังทุกวัน	8	6.8
ปวดศีรษะไม่เกรนเรื้อรังหรือชนิด transform	10	8.5
ปวดศีรษะเรื้อรังชนิด tension	4	3.4
โรคปวดศีรษะทุติยภูมิ	19	16.1
ภาวะปวดศีรษะเรื้อรังจากใช้ยาเกินขนาด	19	16.1
รวม	118	100

ตารางที่ 2. แสดงระดับการศึกษาผู้ป่วยภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่เข้ามารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศหญิง (จำนวน ร้อยละ)	14	73.7
อายุ (ปี SD)	–	42.8 (SD 9.4)
อาชีพ (ร้อยละ)		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	1	5.3
ประกอบอาชีพ	18	94.7
แม่บ้าน	5	26.3
รับจ้างรายวัน	3	15.8
เจ้าของกิจการ	3	15.8
ข้าราชการ	2	10.5
รัฐวิสาหกิจ	2	10.5
ค้าขาย	1	10.5
พนักงานบริษัท	1	5.3
นักเรียน	0	0.0
การศึกษา (ร้อยละ)		
ไม่ได้รับการศึกษา	3	15.8
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	3	15.8
มัธยมศึกษาตอนต้น	4	21.1
มัธยมศึกษาตอนปลายหรือประกาศนียบัตรวิชาชีพ	5	26.3
อนุปริญญาหรือประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูง	2	10.5
ปริญญาตรี	1	10.5
ปริญญาโทและสูงกว่า	1	5.3

SD: standard deviation

ได้ลักษณะทางคลินิกที่พบมีความคล้ายคลึงกับอาการปวดศีรษะไมเกรน สำหรับระยะเวลาที่มีอาการปวดศีรษะของภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ก่อนมารับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่ากับ 128 เดือน (SD 90.95) สำหรับความรุนแรงของอาการปวดศีรษะประเมินความรุนแรงโดยใช้ pain score 0–10 ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่เข้ามารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่ากับ 6.94 (SD 0.91) ซึ่งจัดอยู่ในความรุนแรงอาการปวดศีรษะระดับปานกลาง

เมื่อศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐาน

ต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคปวดศีรษะปฐมภูมิทั้งหมด พบว่ามีผู้ป่วยเพศหญิงในกลุ่มปวดศีรษะปฐมภูมิมียุทธะ 83.8 ในขณะที่กลุ่มภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) มียุทธะ 73.6 สำหรับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเท่าๆ กัน โดยโรคปวดศีรษะปฐมภูมิมียุทธะเฉลี่ย 40.5 ปี (SD 14.9) และกลุ่มภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) อายุเฉลี่ย 42.8 (SD 9.4) มีผู้ประกอบอาชีพทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกันร้อยละ 90 โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคปวดศีรษะปฐมภูมิส่วนใหญ่อาชีพรับจ้างรายวัน พนักงานบริษัท และนักเรียน สำหรับกลุ่มผู้ป่วยภาวะปวด

ตารางที่ 3. แสดงลักษณะอาการทางคลินิกผู้ป่วยภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ที่เข้ามารักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อาการปวดศีรษะ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ลักษณะอาการปวด		
ปวดตื้อๆ	14	73.7
ปวดบีบๆ	12	63.2
ปวดจี๊ดๆ	9	47.4
ปวดตื้อๆ	8	42.1
ปวดลักษณะอื่นๆ	4	21.1
ตำแหน่งที่ปวด		
ปวดขมับ	18	94.7
ปวดต้นคอ	16	84.2
ปวดทั่วๆ ศีรษะ	15	78.9
ปวดกระบอกตา	13	68.4
ปวดหน้าผาก	9	47.4
ปวดท้ายทอย	9	47.4
ปวดกลางกะหม่อม	4	21.1
ด้านที่ปวด		
สลับข้าง	11	57.9
ด้านซ้าย	9	47.4
สองข้าง	7	36.8
ด้านขวา	5	26.3
อาการร่วม		
กลัวแสง	15	79.8
อาเจียน	14	73.7
คลื่นไส้	13	68.4
กลัวเสียง	11	57.9

ศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ส่วนใหญ่มีอาชีพแม่บ้าน เจ้าของกิจการและรัฐวิสาหกิจ ในด้านการศึกษาพบว่า กลุ่มโรคปวดศีรษะปฐมภูมิมีการศึกษาสูงกว่าหรือเทียบเท่าระดับอนุปริญญาร้อยละ 55 ในขณะที่กลุ่มภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ร้อยละ 79 มีการศึกษาค้นคว้าหรือเทียบเท่ามัธยมศึกษาตอนปลาย รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) โดยใช้การวิเคราะห์แบบ univariate พบว่าระดับการศึกษา

ต่ำกว่าหรือเทียบเท่ามัธยมศึกษาตอนปลายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) ($p < 0.05$) (ตารางที่ 5)

เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariate พบว่าปัจจัยพื้นฐานที่ทำการศึกษา ซึ่งได้แก่ เพศ อายุ การศึกษา อาชีพ มีผลต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) เพียงร้อยละ 35 และในการศึกษานี้พบว่าไม่มีปัจจัยพื้นฐานใดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache, MOH)

ข้อมูลพื้นฐาน	MOH	Primary
เพศหญิง (จำนวน ร้อยละ)	14 (73.6%)	83 (83.8%)
อายุ (ปี SD)	42.8 (SD 9.4)	40.5 (SD 14.9)
อาชีพ (ร้อยละ)		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	5.3	8.1
ประกอบอาชีพ	94.7	91.9
แม่บ้าน	26.3	13.1
รับจ้างรายวัน	15.8	17.2
เจ้าของกิจการ	15.8	8.1
ข้าราชการ	10.5	14.1
รัฐวิสาหกิจ	10.5	2.0
ค้าขาย	10.5	8.1
พนักงานบริษัท	5.3	16.2
นักเรียน	0.0	11.1
การศึกษา(ร้อยละ)		
ไม่ได้รับการศึกษา	15.8	0.0
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	15.8	2.0
มัธยมศึกษาตอนต้น	21.1	23.2
มัธยมศึกษาตอนปลายหรือประกาศนียบัตรวิชาชีพ	26.3	21.2
อนุปริญญาหรือประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูง	10.5	19.2
ปริญญาตรี	10.5	10.5
ปริญญาโทและสูงกว่า	5.3	25.3

SD: standard deviation

ตารางที่ 5. แสดงปัจจัยเสี่ยงจากข้อมูลพื้นฐานต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache, MOH) โดยการวิเคราะห์แบบ univariate

ข้อมูลพื้นฐาน	MOH	Primary headache	P-value
เพศหญิง (จำนวน ร้อยละ)	73.6	83.8	0.249
อายุเฉลี่ย (ปี SD)	42.84 (SD 9.4)	40.54 (SD 14.9)	0.895
การศึกษาค่ากว่าหรือเทียบเท่ามัธยมศึกษาตอนปลาย	79.1	46.4	0.005
ไม่ได้ประกอบอาชีพ (ราย ร้อยละ)	5.3	8.1	0.199

SD: standard deviation

ตารางที่ 6. แสดงปัจจัยพื้นฐานที่มีผลต่อภาวะปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด (medication-overuse headache) โดยการวิเคราะห์แบบ multivariate

ข้อมูลพื้นฐาน	-2 log likelihood of reduced model	Chi-square	P-value
อาชีพ	34.519	1.533	.216
การศึกษา	35.881	2.895	.089
เพศ	34.876	1.890	.169
อายุ	75.419	42.433	.700

วิจารณ์

ภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้มีอาการปวดศีรษะจากโรคปวดศีรษะเดิมแย่ลงแม้จะรับประทานยาแก้ปวด¹⁵

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) มีผลความชุกที่แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 1-60 โดยการศึกษาของ Castillo และคณะ เป็นการศึกษาหาความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เมื่อปี พ.ศ. 2539 ในประชากรที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั่วไป ที่ประเทศสเปน มีจำนวนประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 1,883 ราย พบความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ร้อยละ 1.16 การศึกษาต่อมาเช่นเดียวกันเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Straube และคณะ เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรปกติทั่วไป เช่นเดียวกับการศึกษาของ Castillo และคณะ เป็นศึกษาความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็นในประเทศเยอรมันนี้ให้ความชุกไม่แตกต่างกันคือร้อยละ 1.0³ ค่าความชุกการศึกษาของ Wang และคณะ ทำการศึกษาความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ในโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไต้หวันในปี พ.ศ. 2542 ประชากรที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 2,003 ราย พบความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ร้อยละ 1.6⁴ จากการศึกษาดังกล่าวต่ำกว่าการศึกษาความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ที่เก็บจากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่พบสูงถึงร้อยละ 16.1 เนื่องจากการ

ศึกษาในโรงเรียนแพทย์ที่เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาจากที่อื่น ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทำให้ได้ข้อมูลความชุกแตกต่างจากการศึกษาข้างต้น

เมื่อมาทบทวนการศึกษาของ Saper และคณะ ทำการศึกษาภาวะปวดศีรษะเรื้อรังในศูนย์โรคปวดศีรษะ จากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิหลายๆ แห่งในทวีปยุโรปในปี พ.ศ. 2548 พบว่ามีความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ร้อยละ 4-10 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Fuh และคณะ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่ได้หวั่น จากประชากรที่มารับการรักษาโรคปวดศีรษะชนิดปฐมภูมิแบบเรื้อรังนานกว่า 3 เดือนทั้งหมด 2,983 ราย ระหว่างปี พ.ศ. 2542-2548 พบความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) สูงถึงร้อยละ 48¹⁶ ต่อมาในการศึกษาของ Trajkovic และคณะ ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลตติยภูมิเป็นศูนย์รับส่งต่อผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะ ที่เบลเกรด ประเทศเซอร์เบีย ทำการเก็บข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2543-2548 รวบรวมผู้ป่วยโรคปวดศีรษะเรื้อรังได้ 531 ราย พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) สูงถึงร้อยละ 59.9 จะพบว่ามีความชุกใกล้เคียงและสูงกว่าที่เก็บข้อมูลความชุก ภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพราะเป็นการเลือกศึกษาในคลินิกเฉพาะโรคปวดศีรษะทำให้สามารถพบความชุกได้สูงกว่า ดังนั้นจะเห็นว่าในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิจะพบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ได้สูงมาก¹⁷ เป็นการสะท้อนให้เห็นถึงความไม่เข้าใจในโรคปวดศีรษะที่เกิดขึ้น ในการรักษาในระดับปฐมภูมิ ทำให้ขาดการเฝ้า

ไม่ได้รับการวินิจฉัยแต่แรก ทำให้มีผู้ป่วยเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) แล้วจึงถูกส่งต่อไปยังสถานพยาบาลระดับตติยภูมิต่อไป

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จากการศึกษาของ Radat และคณะ โดยการเก็บข้อมูลแบบ cross sectional ในปี พ.ศ. 2546-2548 จากคลินิกโรคปวดศีรษะ ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิหลายแห่งในประเทศฝรั่งเศส รวบรวมผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จำนวน 276 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) คล้ายกับอาการของโรคปวดศีรษะไมเกรน คือ มีอาการปวดตุ๊บๆ บริเวณขมับร้อยละ 83 (205 ราย) เหมือนกับข้อมูลที่ได้จากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดตุ๊บๆ (14 ราย ร้อยละ 73.7) และปวดบริเวณขมับ (18 ราย ร้อยละ 97.7)¹⁸

และในการศึกษาของ Kavuk และคณะ ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่โรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยในประเทศเยอรมัน พบว่าหากใช้ยากลุ่ม triptan มักทำให้มีอาการปวดบีบๆ แบบ tension headache มากกว่าในขณะที่ยาแก้ปวดอื่นๆ จะให้ลักษณะแบบปวดศีรษะไมเกรน¹⁹ ซึ่งนำมาใช้อธิบายอาการในผู้ป่วยจากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ เพราะในประเทศไทยมีการใช้ยากลุ่ม triptan ปริมาณน้อยมาก ทำให้พบผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) มีอาการปวดบีบๆ แบบ tension headache น้อยลง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอาการและ

อาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จะมีอาการไม่จำเพาะอื่น ได้แก่ กลืนได้ อาเจียน เวียนศีรษะ ได้บ้างแต่ไม่มาก^{15,16} เหมือนกับที่ได้จากข้อมูลคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่จะพบอาการร่วมคลื่นไส้อาเจียนได้บ้าง (ร้อยละ 68.4 และร้อยละ 73.7 ตามลำดับ)

ในการศึกษาของ Kavuk และคณะ ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่โรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยในประเทศเยอรมัน พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไม่ทุเลาจนมีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) อยู่ที่ 123.6 เดือน¹⁹ ในขณะที่ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จากคลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อยู่ที่ 128 เดือน

ในการศึกษาของ Trajkovic และคณะ¹⁷ พบความรุนแรงของอาการปวดศีรษะของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.8 (SD 1.1) ในขณะที่การเก็บข้อมูลความรุนแรงของอาการปวดศีรษะของผู้ป่วยที่มีภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ที่คลินิกโรคปวดศีรษะแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.9 (SD 0.91) ซึ่งค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการปวดศีรษะพบน้อยกว่าเนื่องมาจากเป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลตติยภูมิที่ไม่ได้รับการส่งต่อผู้ป่วยที่รักษาจากโรงพยาบาลอื่นๆ เหมือนกับการศึกษาของ Trajkovic และคณะ¹⁷

เมื่อพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จากการศึกษาไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศ (เพศชาย 5 ราย เพศหญิง 14 ราย

$p=0.249$) ในขณะที่การศึกษาของ Scher และคณะทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ในเพศหญิงและชายที่อัตราส่วน 2: 1 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกันเพียงแต่ให้ข้อมูลว่าพบผู้ป่วยเพศหญิงได้บ่อยกว่า อายุก็เช่นเดียวกันจากการศึกษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าปัจจัยด้าน อายุ เพศ อาชีพ การทำงานมีผลต่อ ภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เพียงร้อยละ 35 ซึ่งแสดงว่ายังมีปัจจัยด้านอื่นๆ อีกร้อยละ 65 ที่มีผลต่อภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สุดท้ายจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่เกิดหรือไม่เกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ไม่มีการใช้ยาเพื่อป้องกันการปวดศีรษะทำให้บ่งชี้ได้ถึงควมไม่เข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรค ทำให้ไม่มีการใช้ยาป้องกันการปวดศีรษะ ทำให้พบความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) มากขึ้น

จากการศึกษาความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) จะพบได้สูงในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ เป็นการสะท้อนให้เห็นถึงการขาดความรู้เกี่ยวกับโรคปวดศีรษะทั้งจากผู้ป่วยที่ไม่ได้ตระหนักถึงความเจ็บป่วย และโรคที่ตนเองเป็นจึงใช้ยาแก้ปวดอย่างพร่ำเพรื่อ และจากแพทย์ที่ทำการตรวจรักษา อาจไม่เข้าใจหลักการ

รักษาโดยเฉพาะประโยชน์ และข้อบ่งชี้ของการให้การรักษา และไม่มีการใช้ยากลุ่มป้องกันเมื่อผู้ป่วยเกิดการเปลี่ยนแปลงไปสู่โรคปวดศีรษะเรื้อรัง เมื่อไม่มีการใช้ยาป้องกันทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ตามมาในที่สุด จึงมีความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโดยให้ความรู้แก่ประชาชนในเรื่องของการปฏิบัติตัว หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้น และการใช้ยาอย่างเหมาะสม สำหรับแพทย์ให้เน้นเรื่องการรักษาผู้ป่วย การใช้ยาแก้ปวดและยาป้องกันอาการปวดศีรษะ

สุดท้ายจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าปัจจัยด้าน อายุ เพศ อาชีพ การทำงานมีผลต่อ ภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เพียงร้อยละ 35 ซึ่งแสดงว่ายังมีปัจจัยด้านอื่นๆ อีกที่มีผลต่อภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาต่อไปเพื่อให้เกิดการลดความชุกของภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ควรทำการวิจัยเกี่ยวกับความรู้และแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปวดศีรษะของแพทย์ เพื่อค้นหาว่ามีตรงจุดใดบ้างตั้งแต่พยาธิสรีรวิทยา อาการแสดงทางคลินิกและการรักษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่ยังมีความเข้าใจคลาดเคลื่อนอันนำไปก่อให้เกิดภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) เพื่อจะได้นำมาแก้ไขปัญหาลดความชุกภาวะปวดศีรษะที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความจำเป็น (medication-overuse headache) ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะอื่นๆ อีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: Clinical implication. *Headache* 2006;46(suppl 4) :s202-211
2. Katsarava Z, Diener HC. Medication overuse headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2009;9:115-9.
3. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology* 2004;3:475-83.
4. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *The Lancet Neurology* 2010;9:391-401.
5. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2010;77:236-42.
6. H Gobel. Classification of headaches. *Cephalalgia*. 2001;21:770-3.
7. Olesen J, Steiner TJ. The international classification of headache disorder, 2ed edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:808-11.
8. Boes CJ, Black DF and Dodick DW. Pathology and management of transform migraine and overuse medication headache. *Seminars in neurology* 2006;26:232-41.
9. Smith TR, Stoneman J. Medication Overuse Headache from Antimigraine Therapy: Clinical Features, Pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2503-14.
10. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache similarities with drug addiction. *TRENDS in pharmaceutical sciences* 2005;28:62-8.
11. Fuh JL et al. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005;119:49-55.
12. Scher AI et al. Risk factors for chronic daily headache. *Current pain and headache report* 2002;6:487-91.
13. Limmroth L et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59:1011-4.
14. Castilo J et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-6.
15. Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy. *Drug* 2004;64:2503-14.
16. Fuh JL et al. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence. *Pain* 2005;119:45-9.
17. Trajkovic JZ et al. Medication overuse headache: Clinical feature predicting treatment outcome at 1 year follow up. *Cephalalgia* 2007;27:1219-25.
18. Radat F et al. Behavior dependence in patient with medication overuse headache: A cross sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008;48:1026-36.
19. Kavuk I et al. Clinical feature and therapy of medication overuse headache. *European journal of medical research* 2004;9:565-9.

ภาคผนวก

1. ข้อมูลทั่วไป

Code.....

1. เพศ ชาย ☐ 1 หญิง ☐ 2
2. ปีเกิด..... 2.1 อายุ.....ปี
3. อาชีพ.....
4. วุฒิก่อนศึกษาสูงสุดที่ได้รับ.....
5. โรคประจำตัว ไม่มี ☐ 0 (ข้ามไปข้อ...7) มี ☐ 1
6. โรคประจำตัวที่มี (กาทุกข้อที่มี)

ความดันโลหิตสูง <input type="checkbox"/> 1	ความดันโลหิตต่ำ <input type="checkbox"/> 2	ปวดปลายนิ้วเวลาอากาศเย็น <input type="checkbox"/> 3
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด <input type="checkbox"/> 4	โรคหลอดเลือดสมอง <input type="checkbox"/> 5	โรคซึมเศร้า <input type="checkbox"/> 6
โรควิตกกังวล <input type="checkbox"/> 7	โรคหาวดกล้ว <input type="checkbox"/> 8	โรคกล้ามเนื้อป่นป่วน <input type="checkbox"/> 9
โรคลมชัก <input type="checkbox"/> 10	โรคเวียนหัว <input type="checkbox"/> 11	โรคมือสั่น <input type="checkbox"/> 12
โรคหอบหืด <input type="checkbox"/> 13	โรคภูมิแพ้ <input type="checkbox"/> 14	อื่นๆ ได้แก่..... <input type="checkbox"/> 15
7. ยาที่ทานประจำ ไม่มี ☐ 0 มี ☐ 1 ได้แก่.....

2. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการปวดศีรษะ

8. เป็นโรคปวดศีรษะมานาน.....เดือน
9. ปวดครั้งนี้มา รพ. เป็นมานาน.....เดือน
10. เคยได้รับการวินิจฉัยหรือไม่ ไม่เคย ☐ 0 เคย ☐ 1 แพทย์ว่าเป็นโรค.....
11. เคยได้รับการรักษาหรือไม่ ไม่เคย ☐ 0 เคย ☐ 1 ยา.....
12. ผลการรักษา

แยลงแม้ทานยา <input type="checkbox"/> 1	เหมือนเดิมแม้ทานยา <input type="checkbox"/> 2
ดีเฉพาะเมื่อทานยา <input type="checkbox"/> 3	ดีต่อเนื่องเป็นวัน <input type="checkbox"/> 4
ดีต่อเนื่องหลายวัน <input type="checkbox"/> 5	
13. การวินิจฉัยโรคยืนยันครั้งสุดท้าย (definit diagnosis)

ไมเกรน <input type="checkbox"/> 1	โรคปวดตึงศีรษะ (tension type headache) <input type="checkbox"/> 2
โรคปวดศีรษะที่เกิดจากการใช้ยาแก้ปวดมากเกินไป <input type="checkbox"/> 3	โรคปวดศีรษะอื่นๆ <input type="checkbox"/> 4

Original article

การศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนที่ทำโดยแพทย์ผู้มีเทียบกับไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้อง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*กิตติศักดิ์ ตั้งจิตตรง

**รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ที่ทำโดยแพทย์ผู้มีเทียบกับไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้อง ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่
วิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบพรรณนา โดยรวบรวมเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างปี พ.ศ. 2546 ถึงพ.ศ. 2552 โดยทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ระดับความยากง่ายของหัตถการ อัตราความสำเร็จ ภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และเปรียบเทียบระหว่างแพทย์ผู้มีเทียบกับไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้อง ว่ามีผลกับระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือไม่

ผลการศึกษา

จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคตับและทางเดินน้ำดี 1,057 ราย ได้รับการส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี จำนวน 897 ราย และน้อยกว่า 100 รายต่อปี จำนวน 160 ราย อัตราความสำเร็จในการส่องกล้องเท่ากับร้อยละ 93.9 และร้อยละ 88.1 ตามลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนหลังจากการส่องกล้อง ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 5.8 และร้อยละ 6.3) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 3.6 และร้อยละ 1.9) เลือดออก (ร้อยละ 1.1 และร้อยละ 0) ในกลุ่ม ERCP grades I-II พบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการส่องกล้องน้อยกว่า 100 รายต่อปี มีผลต่อระยะ

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เวลาการนอนรักษาตัวนานขึ้นเมื่อเทียบกับแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการส่องกล้องมากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี ($p=0.01$) โดยปัจจัยที่มีผล ได้แก่ อัตราความสำเร็จจากการทำหัตถการที่ลดลง และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม ERCP grades III–V พบว่าระยะเวลาการนอนรักษาตัวไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.07$) โดยอัตราความสำเร็จในการส่องกล้องเท่ากับร้อยละ 94.7 ในกลุ่มแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี และร้อยละ 90 ในกลุ่มแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี

สรุป

ระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยในโรงพยาบาลหลังจากการส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำหัตถการ

บทนำ (introduction)

โรคที่เกิดจากความผิดปกติในท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ได้แก่ นิ่วทางเดินน้ำดี ท่อน้ำดีอุดตัน ท่อน้ำดีตีบ ท่อน้ำดีอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ มะเร็งตับอ่อน ท่อน้ำดีรั่วจากการทำผ่าตัด จำเป็นที่จะต้องได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น การติดเชื้อที่รุนแรงจนถึงช็อกได้¹

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หมายถึง การใช้กล้องส่องทางเดินอาหารที่ออกแบบมาเฉพาะสำหรับตรวจและฉีดสีผ่านทางแพปซิลลา (papilla) เพื่อตรวจหาความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ใช้ในการวินิจฉัยโรคทางเดินน้ำดี เช่น นิ่วทางเดินน้ำดี ท่อน้ำดีอักเสบ ภัยอันตรายของท่อทางเดินน้ำดี เนื้องอกท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งมีความไวร้อยละ 89–98 ความจำเพาะร้อยละ 89–100 การวินิจฉัยโรคของตับอ่อน เช่น นิ่วในท่อตับอ่อน ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ภัยอันตรายต่อตับอ่อน มะเร็งตับอ่อน การวินิจฉัยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณแอมพูลลา เช่น แพปซิล

ลาตีบ หรือหูดบริเวณแอมพูลลาผิดปกติ^{1–4} โดยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2511 การทำ ERCP ได้มีการพัฒนาจากการทำการส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยมาเป็นการให้การรักษา เช่น การเอานิ่วในท่อทางเดินน้ำดีออก การใส่ท่อพลาสติกหรือโลหะในผู้ป่วยที่มีการตีบตันของท่อน้ำดีหรือภาวะท่อน้ำดีรั่วหลังการผ่าตัด^{5,6} โดยอัตราความสำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 ปัญหาที่พบบ่อยในการทำหัตถการเพื่อการวินิจฉัย ได้แก่ ไม่สามารถหาแอมพูลลาพบ ใส่สายไม่เข้าแอมพูลลา ไม่สามารถใส่เข้าท่อที่ต้องการได้ กลุ่ม peridiverticula papilla แผล ผลพยาธิสภาพของท่อทางเดินน้ำดีผิดปกติ เช่น มีอากาศหลงเข้าไปในท่อน้ำดีหรือการฉีดสารทึบแสงที่ไม่เหมาะสมมากหรือน้อยเกินไป^{2,7,8} ภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อยๆ ตามภาวะความยากง่ายของเทคนิค ได้แก่ ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด โดยมีอุบัติการณ์เฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 3–10 ภาวะเลือดออกจากแผลตัดหูด (sphincterotomy) การทะลุของลำไส้ และภาวะติดเชื้อหลังการทำหัตถการ เช่น ทางเดินน้ำดีอักเสบ โดยอัตราการเสียชีวิตเกิดได้ร้อยละ 0.2^{9–13}

Grading ERCP⁹ หมายถึง การจัดระดับความยากง่ายของหัตถการ ERCP ดังนี้

ระดับที่ 1 หมายถึง การทำ ERCP เพื่อการวินิจฉัยระดับง่าย ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยภาพท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อน

ระดับที่ 2 หมายถึง การทำ ERCP เพื่อการรักษาระดับง่าย ได้แก่ การตัดหูด การดึงนิ่วจำนวน 1–2 อัน และขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร การดึงนิ่วในท่อน้ำดีรวม (common bile duct) การใส่สายเพื่อระบายน้ำดี

ระดับที่ 3 หมายถึง การทำ ERCP เพื่อการวินิจฉัยระดับยาก ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยภาพท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนซึ่งเกิดจากการอุดตันบริเวณตำแหน่งที่อยู่ขั้วตับ (porta hepatis) พอดิ โดยท่อ

น้ำดีสองข้างของตับไม่เชื่อมกัน

ระดับที่ 4 หมายถึง การทำ ERCP เพื่อการรักษาระดับยาก ได้แก่ การดึงนิ่วจำนวนมากหรือเท่ากับ 3 ก้อนออก หรือนิ่วมีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตรที่ตำแหน่งท่อน้ำดีรวมหรือท่อน้ำดีจากถุงน้ำดี (cystic duct) หรือดึงนิ่วในถุงน้ำดีออก การขยายท่อน้ำดีรวมที่ตีบโดยการใส่สายที่เป็นพลาสติกหรือโลหะ

ระดับที่ 5 หมายถึง การทำ ERCP ระดับขั้นสูง ได้แก่ การตัดแอฟิลลา การเอานิ่วออกโดยใช้เครื่องขบนิ่วหรือเลเซอร์ การดึงนิ่วที่อยู่ในท่อน้ำดีด้วยการขยายท่อน้ำดีในตับ การตัดหูดแล้วสอดสายเข้าในท่อน้ำดี การใส่สายในท่อน้ำดีเพื่อขยายส่วนตีบ การดึงนิ่วในท่อน้ำดี การระบายถุงน้ำดีที่ตีบ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบพรรณนา เพื่อรวบรวมข้อมูลระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ไม่มีและแพทย์ผู้มีความชำนาญในการส่องกล้องต่างกัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผล และเป็นข้อมูลในการศึกษาต่อไปในภายหลัง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยหลังส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อน โดยแพทย์ผู้ไม่มีเทียบกับไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้อง ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ และหาปัจจัยที่มีผลกับการนอนโรงพยาบาล

วิธีการดำเนินการวิจัย (study method)

รูปแบบการวิจัย (study design)

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนกลับ (descriptive retrospective study)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีและตับอ่อนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และได้รับการส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ที่เป็น staff ประจำแผนกอายุรกรรมหรือแผนกศัลยกรรม โดยแบ่งเป็นแพทย์ผู้

มีประสบการณ์ในการส่องกล้องมากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี กับแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้องน้อยกว่า 100 รายต่อปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 ถึงพ.ศ. 2552

โดยมีหลักเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในท่อน้ำดีและตับอ่อนซึ่งนอนรักษาตัวเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อนมาก่อน

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อนมาก่อน

ตัวแปรการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ

2. ระดับความยากของการส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อน

3. ภาวะแทรกซ้อนหลังทำการหัตถการ

4. ระยะเวลาอนนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

การเก็บข้อมูล (data collection)

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีและตับอ่อนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการส่องกล้องท่อน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ที่เป็น staff ประจำแผนกอายุรกรรมหรือแผนกศัลยกรรม โดยแบ่งเป็นแพทย์ผู้มีความชำนาญในการส่องกล้องมากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี กับแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์ในการส่องกล้องน้อยกว่า 100 รายต่อปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 ถึงพ.ศ. 2552 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ วันที่ทำการหัตถการ ระดับความยากของการหัตถการ ภาวะแทรกซ้อนหลังทำการหัตถการ และระยะเวลาอนนอนโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (statistical analysis)

ลักษณะพื้นฐานของประชากรและตัวแปรเชิงคุณภาพอื่นๆ จะนำเสนอเป็นค่าจำนวนและร้อยละ ตัวแปรเชิงปริมาณจะนำมาคำนวณเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS for windows version 16.0

การวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีประสบการณ์การส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนต่างกัน ใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact

test โดยใช้ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ผลการศึกษา (results)

จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคตับและทางเดินน้ำดี 1,057 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี จำนวน 897 ราย และน้อยกว่า 100 รายต่อปี จำนวน 160 ราย โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 60.8 ปี และ 61.7 ปี ตามลำดับ โดยเป็นผู้ป่วยชายคิดเป็นร้อยละ 51.8 และ 43.1 ตามลำดับ ลักษณะพื้นฐานอื่นๆ แสดงในตารางที่ 1 และ 2

Table 1. Baseline characteristics

	Experience ≥ 100 cases/year	Experience < 100 cases/year	P-value
Total	897	160	
Male	465 (51.8%)	69 (43.1%)	0.042
Age (years)	60.8 (± 16.0)	61.7 (± 15.6)	0.367
ERCP grade I	32 (3.6%)	1 (0.6%)	0.048
ERCP grade II	563 (62.8%)	129 (80.6%)	< 0.001
ERCP grade III	1 (0.1%)	0 (0%)	1.0
ERCP grade IV	211 (23.5%)	28 (17.5%)	0.093
ERCP grade V	90 (10.0%)	2 (1.3%)	< 0.001

ตารางที่ 2. โรคทางเดินน้ำดีและตับอ่อน

Disease	Experience ≥ 100 cases/year (N=897)	Experience < 100 cases/year (N=160)
Stone	545 (60.8%)	115 (71.9%)
Biliary stricture	235 (26.2%)	20 (12.5%)
Malignancy	48 (5.4%)	9 (5.6%)
Jaundice	19 (2.1%)	4 (2.5%)
Cholangitis	13 (1.4%)	4 (2.5%)
Chronic pancreatitis	12 (1.3%)	1 (0.6%)
Biliary leak	6 (0.7%)	4 (2.5%)
Pancreatic pseudocyst	8 (0.9%)	0
Sphincter of oddi spasm	2 (0.2%)	0
Papillary stenosis	5 (0.6%)	0
Pancreatic fistula	1 (0.1%)	1 (0.6%)
Choledochal cyst	1 (0.1%)	1 (0.6%)
Pancreatic injury	0	1 (0.6%)
Ampulla angiodysplasia	1 (0.1%)	0
Chronic intestinal pseudoobstruction	1 (0.1%)	0

ผลสำเร็จของการรักษา พบว่าเป็นร้อยละ 93.9 และร้อยละ 88.1 ในผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ผู้ไม่มีและไม่มีประสบการณ์ ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$) (ตารางที่ 3)

โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้องทั้งหมด เท่ากับร้อยละ 11.1 โดยกลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปีมีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 11.6 ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 5.8 ท่อน้ำดีอักเสบร้อยละ 3.6 เลือดออกร้อยละ 1.1 สำหรับภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี เท่ากับร้อยละ 8.1 ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 6.3 รองลงมาเป็นท่อน้ำดี

อักเสบร้อยละ 1.9 และเลือดออกร้อยละ 0 (ตารางที่ 4)

โดยระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล กลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปีมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานเกิน 3 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ไม่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี [$p=0.002$, 95% (CI) 1.253–2.676] โดยระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 10 ± 15 วัน และ 10 ± 10 วัน ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามระดับความยากง่ายของการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน โดยกลุ่มแรกเป็นกลุ่ม ERCP grades I–II กลุ่มที่สองเป็นกลุ่ม ERCP grades III–IV ซึ่งมีจำนวนผู้

ตารางที่ 3. แสดงผลสำเร็จของการรักษา

Experience	≥100 cases/year (N=897)	<100 cases/year (N=160)	P-value
Success rate	842 (93.9%)	141 (88.1%)	0.009

ตารางที่ 4. แสดงภาวะแทรกซ้อน

Complication	Experience ≥100 cases/year (N=897)	Experience <100 cases/year (N=160)	P-value
Pancreatitis	52 (5.8%)	10 (6.3%)	0.822
Cholangitis	32 (3.6%)	3 (1.9%)	0.27
Bleeding	10 (1.1%)	0	
Duodenal perforation	6 (0.7%)	0	
Common bile duct injury	2 (0.2%)	0	
Duodenal hematoma	1 (0.1%)	0	
Periampulla perforation	1 (0.1%)	0	

ตารางที่ 5. แสดงระยะเวลาของการนอนในโรงพยาบาล

Length of stay	≥100 cases/year (N=897)	<100 cases/year (N=160)	P-value
≥3 days	550 (61.3%)	119 (74.4%)	0.002
<3 days	347 (38.7%)	41 (25.6%)	–

ป่วยทั้งหมด 725 และ 332 ราย ตามลำดับ โดยกลุ่มแรกแบ่งเป็นผู้ที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี จำนวน 595 ราย และน้อยกว่า 100 รายต่อปี จำนวน 130 ราย กลุ่มที่สองแบ่งเป็นผู้ที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี จำนวน 302 ราย และน้อยกว่า 100 รายต่อปี จำนวน 30 ราย

ในกลุ่ม ERCP grades I-II พบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปีมีผลต่อระยะเวลาการนอนรักษาตัวนานขึ้นเมื่อเทียบกับแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี ($p=0.001$, 95% CI 1.290–2.951) โดยระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 8 ± 11 วัน และ 11 ± 8 วัน ตามลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังจากการส่องกล้อง พบว่าเกิดภาวะตับอ่อน

อักเสบ (ร้อยละ 5.0 และร้อยละ 7.7) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 2.5 และร้อยละ 0.8) เลือดออก (ร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0) ซึ่งไม่แตกต่างกันในสองกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 6)

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม ERCP grades III–V พบว่าระยะเวลาการนอนรักษาตัวไม่แตกต่างกันระหว่างแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี กับแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี ($p=0.07$) โดยระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 15 ± 19 วัน และ 17 ± 13 วัน ตามลำดับโดยอัตราความสำเร็จในการส่องกล้องเท่ากับ ร้อยละ 94.7 และร้อยละ 90 ตามลำดับ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังจากการส่องกล้อง พบว่าเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 7.3 และร้อยละ 0) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 7.3 และร้อยละ 6.7) เลือดออก (ร้อยละ 1 และร้อยละ 0) (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 6. ผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม ERCP grades I-II ก. ระยะเวลาอนในโรงพยาบาล ข. ผลความสำเร็จของการรักษา และ ค. ภาวะแทรกซ้อน

ก.

Length of stay	Experience ≥ 100 cases/year (N=595)	Experience <100 cases/year (N=130)	P-value
≥ 3 days	335 (56.3%)	93 (71.5%)	0.001
<3 days	260 (43.7%)	37 (28.5%)	–

ข.

Experience	≥ 100 cases/year (N=595)	<100 cases/year (N=130)	P-value
Success rate	556 (93.4%)	114 (87.7%)	0.025

ค.

Complication	Experience ≥ 100 cases/year (N=595)	Experience <100 cases/year (N=130)	P-value
Pancreatitis	30 (5%)	10 (7.7%)	0.286
Cholangitis	15 (2.5%)	1 (0.8%)	0.329
Bleeding	7 (1.2%)	0 (0%)	–

ตารางที่ 7. ผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม ERCP grades III-V ก. ระยะเวลานอนในโรงพยาบาล ข. ผลความสำเร็จของการศึกษา และ ค. ภาวะแทรกซ้อน

ก.

Length of stay	Experience ≥ 100 cases/year (N=302)	Experience <100 cases/year (N=30)	P-value
≥ 3 days	215 (71.2%)	26 (86.7%)	0.07
<3 days	87 (29.8%)	4 (13.3%)	–

ข.

Experience	≥ 100 cases/year (N=302)	<100 cases/year (N=30)	P-value
Success rate	286 (94.7%)	27 (90%)	0.397

ค.

Complication	Experience ≥ 100 cases/year (N=302)	Experience <100 cases/year (N=30)	P-value
Pancreatitis	22 (7.3%)	0 (0%)	0.685
Cholangitis	17 (7.3%)	2 (6.7%)	
Bleeding	3 (1%)	0 (0%)	

บทวิจารณ์ (discussion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีและตับอ่อนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี และน้อยกว่า 100 รายต่อปี โดยมีอายุเฉลี่ย 60.8 ± 16 ปี และ 61.7 ± 16 ปี ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็นนิ่วในถุงน้ำดี (ร้อยละ 60.8 และร้อยละ 71.9) ท่อน้ำดีตีบ (ร้อยละ 26.2 และร้อยละ 12.5) มะเร็งตับหรือมะเร็งทางเดินน้ำดี (ร้อยละ 5.4 และร้อยละ 5.6) คีซ่าน (ร้อยละ 2.1 และร้อยละ 2.5) และอื่นๆ เมื่อแบ่งตามระดับความยากของการส่องกล้องพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม ERCP grade II ซึ่งเป็นการรักษาระดับง่าย และจำนวนผู้ป่วยใน ERCP grade I (32 และ 1 ราย) ERCP grade II (563 และ 129 ราย)

และ ERCP grade V (90 และ 2 ราย) พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบอัตราความสำเร็จจากการส่องกล้อง พบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปี มีอัตราความสำเร็จสูงกว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี (ร้อยละ 93.9 และร้อยละ 88.1) โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากการส่องกล้องทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญซึ่งได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 5.8 และร้อยละ 6.3) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 3.6 และร้อยละ 1.9) เลือดออก (ร้อยละ 1.1 และร้อยละ 0) โดยระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล กลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปีมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานเกิน 3 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี (ร้อยละ 61.3

และร้อยละ 74.4) ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 10 ± 15 วัน และ 10 ± 10 วัน ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้แก่ อัตราความสำเร็จจากการทำหัตถการที่ลดลง

ในกลุ่ม ERCP grades I-II พบว่า กลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปีมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานกว่า 3 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี (ร้อยละ 56.3 และร้อยละ 71.5) โดยระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 8 ± 11 วัน และ 11 ± 8 วัน ตามลำดับ ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการนอนในโรงพยาบาล ได้แก่ อัตราความสำเร็จจากการทำหัตถการที่ลดลง (ร้อยละ 93.4 และร้อยละ 87.7) โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังการส่องกล้อง ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 5 และร้อยละ 7.7) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 2.5 และร้อยละ 0.8) เลือดออก (ร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0) พบว่าไม่แตกต่างกันในสองกลุ่มตัวอย่าง เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม ERCP grades III-V พบว่ากลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 100 รายต่อปีมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานกว่า 3 วันไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการส่องกล้องโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์น้อยกว่า 100 รายต่อปี (ร้อยละ 71.2 และร้อยละ 86.7) โดยระยะเวลาเฉลี่ยการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 15 ± 19 วัน และ 17 ± 13 วัน ตามลำดับ แต่อัตราความสำเร็จของการส่องกล้องไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 94.7 และร้อยละ 90) ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังการส่องกล้อง พบว่าเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 7.3 และร้อยละ 0) ท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 7.3 และร้อยละ 6.7) เลือดออก (ร้อยละ 1 และร้อยละ 0)

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ ดังตารางที่ 8

Schutz และคณะ⁹ ได้ศึกษาอัตราความสำเร็จในการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นโดยแบ่งเป็นระดับความยากง่ายของการส่องกล้อง ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ยิ่งมีระดับความยากในการส่องกล้องมากขึ้น โอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการส่องกล้องมีแนวโน้มลดลง โดยเปรียบเทียบ ERCP grades I-IV กับ grade V เท่ากับร้อยละ 94 และร้อยละ 74 ($p=0.028$) ซึ่งไม่เหมือนกับการศึกษาของผู้วิจัยที่ ERCP grades III-V อัตราความสำเร็จในการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนสูงกว่า ERCP grades I-II ทั้งนี้อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาแตกต่างกัน สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้องพบว่าไม่แตกต่างกันในกลุ่ม ERCP grades I-IV และ ERCP grades V (ร้อยละ 8.7 และร้อยละ 4.3) ซึ่งเหมือนกับการศึกษานี้

Christensen และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้อง โดยแพทย์ผู้ส่องกล้องทั้งหมด 13 ราย มีประสบการณ์เฉลี่ย 52 ครั้งต่อปี โดยส่วนใหญ่เป็นการส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยมากกว่าการรักษา (ร้อยละ 56.2 และร้อยละ 38.8) หากเปรียบเทียบเป็น grading ถือว่ายังเป็นระดับที่ไม่ยาก แต่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมากกว่า ซึ่งเท่ากับร้อยละ 15.9 ได้แก่ ท่อน้ำดีอักเสบร้อยละ 5 ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 3.8 เลือดออกร้อยละ 0.9 โดยระดับความยากมากขึ้น จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนกับประสบการณ์ผู้ส่องกล้องแล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน

Vandervoort และคณะ¹³ ได้ศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้อง ส่วนใหญ่เป็นการส่องกล้องเพื่อรักษามากกว่าการวินิจฉัย (ร้อยละ 54.7 และร้อยละ 45.3) ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเท่ากับร้อยละ 11.2 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แบ่ง

ตารางที่ 8. แสดงการเปรียบเทียบกับการศึกษาประเภทเดียวกันในต่างประเทศ

	Schutz, et al. ⁹	Christensen, et al. ¹⁰	Vandervoort, et al. ¹³	Masci, et al. ¹⁵
Demographics	N=231 (1 year)	N=1,177 (2 years) 56.2% diagnosis 38.8% therapeutic	N=1,223 (31 months) 490 (40%) male Age 53 years 554 (45.3%) diagnosis 667 (54.7%) therapeutic	N=2,103 (1.5 year) 936 (44.5%) male Age 64.6±15.7 years
Experience endoscopist	Grades I-IV-All Grades V-Expert endoscopists	13 endoscopists 52 procedures per endoscopists)	Expert endoscopists	>150 ERCP per year
Success rate	209 (90%) Grades I-IV 180/192 (94%) Grade V 29/39 (74%) p=0.08	1,118 (95%)	Not mention	2,085 (99%)
Complication	8 (3%) Grade I-IV 4/192 (8.7%) Grades V 4/39 (4.3%) p=not significant	189 (15.9%) Cholangitis 59 (5%) Pancreatitis 45 (3.8%) Hemorrhage 11 (0.9%)	137 (11.2%) Pancreatitis 88 (7.2%) Hemorrhage 10 (0.8%) Cholangitis 9 (0.7%)	121 (4.95%) Pancreatitis 44 (1.8%) Hemorrhage 30 (1.22%) Cholangitis 14 (0.57%)

เป็น ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 7.2 เลือดออกร้อยละ 0.8
ท่อน้ำดีอักเสบร้อยละ 0.7

Masci และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้อง โดยมีผู้ป่วยจำนวน 2,103 ราย ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter แพทย์ผู้ส่องกล้องมีประสบการณ์การส่องกล้องมากกว่า 150 รายต่อปี อัตราความสำเร็จในการส่องกล้องร้อยละ 99 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้องร้อยละ 4.95 แบ่งเป็น ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 1.8 เลือดออกร้อยละ 1.2 ท่อน้ำดีอักเสบร้อยละ 0.57 โดยระดับความยากมากขึ้น จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของผู้วิจัยแล้วอัตราความสำเร็จในการส่องกล้องน้อยกว่า แต่การศึกษานี้ไม่ได้ระบุว่าผู้ส่องกล้องมีจำนวนกี่คน

การศึกษา Freeman และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาในจำนวนผู้ป่วย 1,966 ราย โดยแพทย์ผู้ส่องกล้องประสบการณ์เฉลี่ย 0.2-4.1 รายต่อสัปดาห์ โดยผลการศึกษาพบว่าเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังส่องกล้องร้อยละ 6.7 และเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้มีประสบการณ์ในการส่องกล้องอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002) แต่อัตราความสำเร็จในการส่องกล้องในกลุ่มผู้มีประสบการณ์ในการส่องกล้องสูงกว่า (p=0.0001)

จากผลการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าการศึกษารายส่วนใหญ่ศึกษาในแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการส่องกล้อง ทำให้อัตราความสำเร็จในการส่องกล้องสูง และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้องพบน้อย โดยหากระดับความยากในการส่องกล้องมากขึ้น จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อน

ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ ท่อน้ำดีอักเสบ
เลือดออก

ข้อจำกัดในการศึกษา เนื่องจากการศึกษา
ย้อนหลังเชิงพรรณนา ข้อมูลที่ได้จากเวชระเบียนอาจ
ไม่ได้แสดงถึงรายละเอียดทั้งหมด ขึ้นอยู่กับการบันทึก
เวชระเบียนโดยแพทย์ผู้ส่องกล้อง เช่น รายละเอียด
การบันทึกผลการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน
อาจไม่ครบถ้วน รวมถึงแพทย์ผู้รักษาที่สรุปเวชระเบียน
สำหรับการแบ่งระดับความยากง่ายของการส่องกล้อง
พบว่าบางกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป ทำให้มีความ
คลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษาในอนาคต เนื่องจากการส่องกล้อง
ทางเดินน้ำดีและตับอ่อนเป็นการวินิจฉัยและรักษาที่
มาตรฐาน จึงน่าจะมีการพัฒนาองค์ความรู้ และ
ประสบการณ์ในการส่องกล้อง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน
ที่เกิดขึ้นหลังการส่องกล้อง และลดระยะเวลาการนอน
รักษาตัวในโรงพยาบาล

บทสรุป (conclusions)

ระยะเวลาการนอนรักษาตัวของผู้ป่วยในโรง
พยาบาลหลังการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน
ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำหัตถการ

เอกสารอ้างอิง

1. Feldman M, Friedman L, Brandt L. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition. 2006;301-18.
2. สุกิจ พันธุ์พิมานมาศ. ทวี รัตนสุขเอก. สุชาติ จันทวิบูลย์. Diagnostic and therapeutic ERCP 2541;33-70.
3. Joyce A, Heiss F. Endoscopic evaluation and therapies of Biliary Disorders. Surg Clin N Am 2008;88:1221-40.
4. Cotton PB, William CB. Practical gastrointestinal endoscopy. 3rd ed. Oxford: Blackwell 1990:16-22,85-154.
5. Trede M, Carter DC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Churchill Livingstone, 1993:87-109.
6. Lygidakis NJ, Makunchi M. Endoscopic retrograde pancreatography. New York: Thieme Medical publishers 1993:185-90.
7. Blumgart LH. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. UK: Churchill Livingstone 1994:309-23.
8. Greene FL, Ponsky JL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. USA: W.B Saunders company 1994:178-84.
9. Schutz S, Abbott R, et al. Grading ERCPs by degree of difficulty: A new concept to produce more meaningful outcome data. Gastrointest Endosc 2000;51:535-9.
10. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: A prospective study. Gastrointest Endosc 2004;60:721-31.
11. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข. ธีรศักดิ์ ถุกษ์นิมิตร. ยุทธนา ศตวรรษธำรง. Practical GI endoscopy 3.2550:169-82.
12. Pungpapong S, Kongkam P, Rerknimitr R, Kullavanijaya P. Experience on endoscopic retrograde cholangiopancreatography at tertiary center in Thailand: risks and complications. J Med Assoc Thai 2005;88:238-46.
13. Vandervoort J, Soetikno RM, MD, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, MD, Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. Gastrointest Endosc 2002;56:652-6.
14. Mergener K, Baillie J. Complication of Endoscopy. Endoscopy 1998;30:230-40.
15. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of Diagnostic and Therapeutic ERCP: A Prospective Multicenter Study. American journal of gastroenterology 2001;96:417-23.
16. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc 2001;54:425-34.

Topic review

การประยุกต์ใช้ pentoxifylline ในผู้ป่วยโรคตับ: การทบทวนบทความที่เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

* สุรัตน์ ปรามีนรัตน์

** สมบัติ ศรีประเสริฐสุข

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pentoxifylline (PTX) เป็นยาในกลุ่ม non-specific phosphodiesterase inhibitor ซึ่งเป็น xanthine derivatives โดยการนำมาใช้เริ่มแรกนั้นนำมาใช้ในแง่คุณสมบัติ hemorrheologic เป็นสำคัญ เช่น ในผู้ป่วย chronic peripheral arterial disease¹, venous leg ulcers² เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้กล่าวข้างต้นในการวิจัยต่างๆ ที่ออกมาระยะหลังยังพบว่ายังมีคุณสมบัติเป็น antifibrinogen รวมทั้งมีฤทธิ์ลดการอักเสบโดยการลดระดับ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ผ่านกลไกต่างๆ ร่วมด้วย เช่น การลดลงของ gene transcription การยับยั้งกลไกต่างๆ ของ cytokines/chemokines ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง TNF- α ทั้งทางตรงและทางอ้อม เป็นต้น³⁻⁵ ดังนั้นในปัจจุบันจึงนำมาประยุกต์ใช้กับโรคตับซึ่งพบว่ามีความรุนแรง รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตเกี่ยวข้องกับระดับ proinflammatory cytokines ที่สูงขึ้นรวมถึง TNF- α ⁶⁻¹⁰ จึงนำมาสู่การทบทวนบทความในครั้งนี้

การทบทวนในครั้งนี้ได้เลือกเฉพาะบทความที่เป็น randomized controlled trial (RCT) ตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน คือ ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2554 โดยใช้ keywords สำหรับหัวข้อเรื่อง คือ pentoxifylline กับ liver, cirrhosis หรือ hepatitis เพื่อให้มีความสำคัญพอที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ โดยบทความ RCT ที่มีในปัจจุบันทั้งหมดนั้นแบ่งตามการประยุกต์ใช้ในโรคตับประเภทต่างๆ ดังนี้

1. ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ (acute alcoholic hepatitis)
2. โรคตับแข็ง (liver cirrhosis)

3. ผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับ (major liver resection)
4. โรคไขมันเกาะตับ [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]
5. ป้องกันภาวะ hepatorenal syndrome ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในแต่ละหัวข้อต่อไป

บทนำ

Pentoxifylline (PTX) เป็นยาในกลุ่ม non-specific phosphodiesterase inhibitor ซึ่งเป็น xanthine derivatives โดยการนำมาใช้เริ่มแรกนั้นนำมาใช้ในแง่คุณสมบัติ hemorrheologic เป็นสำคัญ เช่น ในผู้ป่วย chronic peripheral arterial disease¹, venous leg ulcers² เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้กล่าวข้างต้นในการวิจัยต่างๆ ที่ออกมาเรื่อยๆ พบว่ายังมีคุณสมบัติเป็น antifibrinogen รวมทั้งมีฤทธิ์ลดการอักเสบโดยการลดระดับ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ผ่านกลไกต่างๆ ร่วมด้วย เช่น การลดลงของ gene transcription การยับยั้งกลไกต่างๆ ของ cytokines/chemokines ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง TNF- α ทั้งทางตรงและทางอ้อม เป็นต้น³⁻⁵ ดังนั้นในปัจจุบันจึงนำมาประยุกต์ใช้กับโรคตับซึ่งพบว่ามีการอักเสบ ความรุนแรง รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตเกี่ยวข้องกับระดับ proinflammatory cytokines ที่สูงขึ้นรวมถึง TNF- α ⁶⁻¹⁰ จึงนำมาสู่การทบทวนบทความในครั้งนี้

การทบทวนในครั้งนี้ได้เลือกเฉพาะบทความที่เป็น randomized controlled trial (RCT) ตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน คือ ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2554 โดยใช้ keywords สำหรับหัวข้อเรื่อง คือ pentoxifylline กับ liver, cirrhosis หรือ hepatitis เพื่อให้มีความสำคัญพอที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ โดยบทความ RCT ที่มีในปัจจุบันทั้งหมดนั้นแบ่งตามการประยุกต์ใช้ในโรคตับประเภทต่างๆ ดังนี้

1. ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ (acute alcoholic hepatitis)
2. โรคตับแข็ง (liver cirrhosis)
3. ผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับ (major liver resection)
4. โรคไขมันเกาะตับ [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]
5. ป้องกันภาวะ hepatorenal syndrome ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในแต่ละหัวข้อต่อไป

1. ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ (acute alcoholic hepatitis)

ในส่วนของภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์นั้น ในปัจจุบันมีบทความที่สำคัญอยู่ 2 บทความ คือ 1. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial เขียนโดย Akriviadis และคณะ¹¹ ลงตีพิมพ์ในวารสาร Gastroenterology ปี ค.ศ. 2000 ซึ่งบทความนี้ถือเป็นบทความ RCT แรกสุดที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ pentoxifylline ในการนำมาใช้กับผู้ป่วยโรคตับ และ 2. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial เขียนโดย Krishna และคณะ¹² ลงตีพิมพ์ในวารสาร World Journal of Gastroenterology ปี ค.ศ. 2009

สำหรับบทความของ Akriviadis และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 1992-1997 ที่หน่วยโรคตับของมหาวิทยาลัย Southern California ประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาแบบ double-blind RCT เปรียบเทียบระหว่างการรับประทาน PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้งกับยาหลอกซึ่งในบทความนี้ใช้เป็นวิตามิน B12 เนื่องจากมีลักษณะเม็ดยาที่ใกล้เคียงกันนานเป็นเวลา 28 วัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ที่ได้องนอนโรงพยาบาลจำนวน 101

ราย แบ่งเป็นกลุ่ม PTX 49 ราย และกลุ่มยาหลอก 52 ราย โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย (inclusion criteria) ได้แก่ 1. มีภาวะเหลือง 2. Maddrey discriminant factor (DF) ที่คำนวณจาก $4.6 \times [\text{prothrombin time (PT)} - \text{control (วินาที)}] + \text{serum total bilirubin (TB)} (\text{มก./ดล.}) \geq 32$ และ 3. ต้องประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ กดเจ็บที่ตับหรือมีไข้หรือเม็ดเลือดขาวมากกว่า $12,000/\text{มม.}^3$ โดยเป็น neutrophil เค้นหรือมี hepatic encephalopathy (HE) หรือฟังได้ systolic bruit ที่ตับ และมีเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ 1. การติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย 2. ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร 3. โรคหัวใจหรือโรคปอดอย่างรุนแรง 4. มีค่าการทำงานของตับที่ดีขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง 1 วันหลังจากที่รับไว้ในโรงพยาบาล และ 5. Alcoholic cirrhosis ระยะสุดท้าย สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcomes) ได้แก่ 1. อัตราการรอดชีวิตระยะสั้น และ 2. การดำเนินโรคเป็น hepatorenal syndrome (HRS) และผลลัพธ์รองของการศึกษา (secondary outcomes) ได้แก่ 1. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึง TNF- α และ 2. การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคตับต่างๆ

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกัน

ผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นดังนี้: การเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่ม PTX เท่ากับ 12 ราย (ร้อยละ 24.5) และกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 24 ราย (ร้อยละ 46.1) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็น relative risk (RR) 0.59 [P=0.037, 95% confidence interval (CI) 0.35–0.97] และเมื่อวิเคราะห์แบบ multiple logistic regression ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน คือ มีค่า odds ratio (OR) 0.33 [P=0.02, 95% CI 0.12–0.86] โดยในจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตนี้เสียชีวิตจาก HRS ในกลุ่ม PTX เท่ากับ 6 ราย (ร้อยละ 50) และกลุ่ม

ยาหลอกเท่ากับ 22 ราย (ร้อยละ 91.7) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.29, P=0.009, 95% CI 0.13–0.65) สำหรับการเกิด HRS โดยไม่นับผู้ป่วยที่มี HRS ตั้งแต่แรกรับ ในกลุ่ม PTX เท่ากับ 4 ราย (ร้อยละ 8.2) และกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 18 ราย (ร้อยละ 34.6) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.32, P=0.0015, 95% CI 0.13–0.79)

สำหรับผลลัพธ์รองของการศึกษาพบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ DF score, TB, white blood cell (WBC) counts, serum sodium รวมทั้ง TNF- α ที่ 4 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับวันที่เข้าร่วมการวิจัย พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr) และ PT พบว่ามีความแตกต่าง โดย BUN และ Cr ในกลุ่มยาหลอกนั้นมีค่าที่เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม PTX ที่ 4 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.003 และ P=0.002 ตามลำดับ) สำหรับ PT ในกลุ่ม PTX นั้นมีค่าที่ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกที่ 4 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.007) ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนทางโรคตับ ได้แก่ HE นั้นพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนผลข้างเคียงของยานั้นพบว่าผู้ที่ที่มีผลข้างเคียงของยาจนต้องหยุดยาก่อน 28 วันในกลุ่ม PTX เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 14) และกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 2) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.94, P=0.028, 95% CI 1.37–2.73) โดยผลข้างเคียงที่กลุ่ม PTX พบมากกว่ากลุ่มยาหลอก ได้แก่ ปวดจุกแน่นลิ้นปี่คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย มีเลือดออกในทางเดินอาหาร มีผื่นขึ้น มีน้ิรยะ แต่ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ปวดจุกแน่นลิ้นปี่และคลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 26.5 และร้อยละ 9.6 RR 1.67, P=0.037, 95% CI 1.14–2.43)

สำหรับข้อสังเกตเพิ่มเติมจากบทความนี้ก็คือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตนั้นจะมีระดับ TNF- α ที่สูง

กว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ 1 สัปดาห์หลังจากที่เข้าร่วมการวิจัย ($P < 0.05$) ซึ่งระดับ TNF- α ที่สูงกว่านี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ BUN และ Cr ที่สูงขึ้นด้วย

สำหรับบทความของ Krishna และคณะนั้น ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2006–2008 ที่คลินิกโรคตับของโรงพยาบาล Calcutta ประเทศอินเดีย ศึกษาแบบ double-blind RCT ระหว่างการรับประทาน PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้ง เทียบกับ prednisolone 40 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลานาน 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้นถ้าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม PTX ก็จะทำให้รับประทานยาเดิมต่ออีก 8 สัปดาห์ แต่ถ้าอยู่ในกลุ่ม prednisolone ก็จะให้ลดขนาดยาลง 5 มก.ต่อสัปดาห์ จนกระทั่งหยุดยา โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย ได้แก่ 1. ได้รับการแยกโรคจากสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบแล้ว 2. มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์อย่างเรื้อรังและอย่างน้อย 50 ก./วัน 3. DF score ≥ 32 4. Aspartate aminotransferase (AST): alanine aminotransferase (ALT) $> 2:1$ 5. AST < 500 IU/ล. และ ALT < 200 IU/ล. สำหรับเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ 1. สงสัยว่าอาจมีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย 2. หยุดการดื่มแอลกอฮอล์มาก่อนในช่วงเดือนสุดท้าย 3. ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) 4. มีภาวะติดเชื้อโรค เลือดออกในทางเดินอาหาร HRS ตับอ่อนอักเสบ โรครุนแรง เช่น โรคหัวใจ โรคหัวใจ เป็นต้น ในช่วง 3 เดือน สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ อัตราการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในช่วง 1 ปี สำหรับผลการศึกษา พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ย Cr มีค่าที่สูงกว่าเล็กน้อยในกลุ่ม PTX เท่ากับ 1.42 ± 0.61 มก./ดล. เมื่อเทียบกับกลุ่ม prednisolone เท่ากับ 1.19 ± 0.32 มก./ดล. สำหรับการศึกษานี้ถือว่าเป็น RCT แรกที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ

ของยาระหว่าง PTX และ prednisolone ซึ่งก่อนหน้านี้เคยถือว่าเป็นมาตรฐานการรักษาหลักของการรักษาตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ที่มี DF score ≥ 32 มาโดยตลอด

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 68 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม PTX 34 ราย และกลุ่ม prednisolone 34 ราย โดยมีผลลัพธ์ของการศึกษาดังนี้ คือ เมื่อครบ 1 ปีอัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม PTX พบว่ามีอัตราที่น้อยกว่ากลุ่ม prednisolone อย่างมีนัยสำคัญ คือ 5 ราย (ร้อยละ 14.71) และ 12 ราย (ร้อยละ 35.29) ตามลำดับ ($P = 0.04$) โดยสิ่งที่น่าสังเกต คือ ผู้ป่วยในกลุ่ม prednisolone เสียชีวิตด้วย HRS ถึง 6 ราย ในขณะที่กลุ่ม PTX ไม่มีใครเสียชีวิตจาก HRS เลย สำหรับสาเหตุการเสียชีวิตอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อ เลือดออกในทางเดินอาหาร encephalopathy นั้นมีจำนวนใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม ในส่วนของ DF score, model for end-stage liver disease (MELD) score, Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS) และ Child's score พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของทั้ง 2 กลุ่มที่ 3, 6 และ 12 เดือน

สำหรับภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ นั้นเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่รอดชีวิตใน 1 ปี พบว่ากลุ่ม PTX มีการเกิด HE ช้ากว่า คือ 5 ใน 29 ราย ในขณะที่กลุ่ม prednisolone ไม่มีเลย คือ 0 ใน 22 ราย สำหรับอาการคลื่นไส้และอาเจียนพบได้บ่อยกว่าในกลุ่ม PTX เมื่อเทียบกับ prednisolone ได้แก่ คลื่นไส้ 14 ใน 29 ราย เมื่อเทียบกับ 4 ใน 22 ราย และอาเจียน 4 ใน 29 ราย เมื่อเทียบกับ 1 ใน 22 ราย ในทางตรงกันข้าม กลุ่ม prednisolone มีภาวะ worsening ascites 2 ใน 22 ราย impaired glucose tolerance 2 ใน 22 ราย และ delayed wound healing 1 ใน 22 ราย ในขณะที่กลุ่ม PTX นั้นไม่มีเลย

สรุปในส่วนภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจาก

แอลกอฮอล์

1. PTX สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรง (DF score ≥ 32) ได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอก โดยมีค่า RR=0.59 (P=0.037, 95% CI 0.35–0.97) ปัจจัยหลักที่ทำให้สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้เกิดจากการที่สามารถลดอัตราการเกิด HRS ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้

2. PTX สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรง (DF score ≥ 32) ได้มากกว่า prednisolone เนื่องจากสามารถลดอัตราการเกิด HRS ได้มากกว่าประมาณ 2 เท่า อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่รอดชีวิตพบว่ามีอัตราการเกิด HE ที่มากกว่า

3. PTX มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งมากกว่าทั้งกลุ่มยาหลอกและกลุ่มยา prednisolone รวมทั้งมีปวดจุดแน่นลิ้นปี่ที่มากกว่ากลุ่มยาหลอก

4. ระดับ TNF- α เป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรครุนแรงกว่าการตอบสนองต่อ PTX

2. โรคตับแข็ง (liver cirrhosis)

ในส่วนของผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นบทความที่ถือเป็นบทความที่สำคัญที่สุดก็คือ Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis เขียนโดย Lebrec และคณะ ที่วิเคราะห์ประชากรที่ศึกษาถึง 335 ราย ตีพิมพ์ในวารสาร Gastroenterology ปี ค.ศ. 2010¹³ ในขณะที่บทความอื่นๆ นั้นมีจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อยกว่ามาก เช่น บทความของ Fernandez-Rodriguez และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยเพียงแค่ 24 ราย รวมทั้งศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์เท่านั้น¹⁴ ดังนั้นจึงจะขอกกล่าวถึงบทความของ Lebrec เป็นหลัก

สำหรับบทความของ Lebrec และคณะ ได้

ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2004–2007 ศึกษาแบบ double-blind RCT ที่โรงพยาบาล 9 แห่งในประเทศฝรั่งเศส ระหว่างการรับประทาน PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้ง เทียบกับยาหลอกซึ่งยาทั้ง 2 ได้รับการใส่แคปซูลให้มีลักษณะเดียวกัน รับประทานยาทั้งหมด 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี Child-Pugh class C โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคตับแข็งโดยการเจาะตับ และอายุมากกว่า 18 ปี โดยมีเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ 1. การตั้งครรภ์ 2. ได้รับ anticoagulant หรือ NSAIDs 3. โรคความดันโลหิตสูง 4. โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดอย่างรุนแรง 5. ติดเชื้อ HIV 6. แพ้ PTX 7. เคยได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะมาก่อน 8. ได้รับ PTX มาก่อนในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา 9. เป็นมะเร็งตับระยะสุดท้าย 10. มีโรคประจำตัวที่มีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 1 เดือน และ 11. ไม่สามารถมาตรวจติดตามได้อย่างต่อเนื่อง สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อัตราการเสียชีวิตใน 2 เดือน และผลลัพธ์รองของการศึกษา คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือนและการมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแต่ไม่ถึงขั้นเสียชีวิต ได้แก่ ติดเชื้อแบคทีเรีย ภาวะไตวาย (Cr >1.5 มก./ดล.) HE ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลมีทั้งหมด 335 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่ม PTX 164 คนและกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 171 คน สำหรับข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนั้นพบว่าใกล้เคียงกันยกเว้นเรื่องการมีมะเร็งตับระยะต้นที่ในกลุ่ม PTX มีมากกว่ากลุ่มยาหลอกคือ 21 ราย (ร้อยละ 13) เมื่อเทียบกับ 11 ราย (ร้อยละ 6) (P=0.047)

ผลลัพธ์ของการศึกษามีดังนี้คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 2 และ 6 เดือนของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่ม PTX มีอัตราการเสียชีวิตที่ 2 และ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 16.5 และร้อยละ 30 ส่วนกลุ่มยาหลอกเท่ากับร้อยละ 18.2 และร้อยละ 31.5

ตามลำดับ โดยสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ในด้านภาวะแทรกซ้อนพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม PTX เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก โดยอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับในกลุ่ม PTX และยาหลอกที่ 2 เดือนเท่ากับร้อยละ 78.6 และร้อยละ 63.4 ($P=0.006$) ที่ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 66.8 และร้อยละ 49.7 ($P=0.02$) ตามลำดับ โดยเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบแบ่งกลุ่มย่อยตามภาวะแทรกซ้อนต่างๆ พบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นในกลุ่ม PTX เมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ 1. ติดเชื้อแบคทีเรียที่ 2 เดือน [ร้อยละ 88.9 และร้อยละ 79.77 ($P=0.03$)] 2. ภาวะไตวายที่ 6 เดือน [ร้อยละ 90.9 และร้อยละ 79.4 ($P=0.02$)] และ 3. HE ที่ 2 เดือน [ร้อยละ 91 และร้อยละ 75.6 ($P=0.0003$)] และ 6 เดือน [ร้อยละ 84.8 และร้อยละ 69.3 ($P=0.001$)]

สำหรับผลข้างเคียงของยานี้เกิดในกลุ่ม PTX 7 ราย ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ และจุกแน่นลิ้นปี่ โดยทุกรายมีอาการจุกแน่นลิ้นปี่ ในขณะที่ยาหลอกมีผลข้างเคียง 4 ราย ได้แก่ มีผื่นขึ้นและจุกแน่นลิ้นปี่ โดยมี 2 รายที่ต้องหยุดยาในส่วนของระดับ TNF- α นั้นพบว่าระดับไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่กลับพบว่าค่าเฉลี่ย TNF- α ของผู้ป่วยตอนเข้าการวิจัยจะมีค่าที่มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตในช่วง 6 เดือน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ยังมีชีวิต [ค่าเฉลี่ย 16 พิโคกรัม/มล. และ 19 พิโคกรัม/มล. ($P=0.03$)]

สรุปในส่วนโรคตับแข็ง

1. PTX สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี Child-Pugh class C ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย ภาวะไตวาย และ HE อย่างไรก็ตาม PTX ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2. PTX อาจทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แม้ว่าจะไม่ลดอัตราการเสียชีวิตก็ตาม เนื่องจากมีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น

3. ระดับ TNF- α เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคมากกว่าการตอบสนองต่อ PTX

3. ผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับ (major liver resection)

PTX ในผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับหรือ major liver resection นั้น บทความที่สำคัญคือ Effects of pentoxifylline on liver regeneration: a double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection เขียนโดย Petrowsky และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร Annals of Surgery ปี ค.ศ. 2010¹⁵

สำหรับบทความของ Petrowsky และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2006–2009 ศึกษาแบบ double-blind RCT ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยซูริก ประเทศสวิตเซอร์แลนด์ ระหว่างการผ่าตัด PTX แบบต่อเนื่องขนาด 1 มก./กก./ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด 12 ชั่วโมง จนกระทั่งถึงหลังผ่าตัด 72 ชั่วโมงโดยผสมในสารละลาย ringer's lactate 1,000 มล. เทียบกับยาหลอกคือสารละลาย ringer's lactate เพียงอย่างเดียว โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย ได้แก่ 1. ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็งที่มาทำการผ่าตัดอวัยวะตับอย่างน้อย 3 ส่วน (segment) และมีการขาดเลือดบริเวณตับระหว่างผ่าตัด (inflow occlusion) อย่างน้อย 30 นาทีโดยการรัดบริเวณ portal triad ด้วยเทป mersilene ขนาด 4 มม. 2. อายุมากกว่า 18 ปี และ 3. มีผลตรวจ AST และ ALT ก่อนผ่าตัดที่ปกติ โดยมีเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ 1. มีภาวะตับแข็งหรือตับมีพังผืดอย่างรุนแรง 2. มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ เช่น โรคไวรัสตับอักเสบ 3. ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม xanthines 4. มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจหรือโรคหลอดเลือดในสมอง และ 5. ไม่สามารถผ่าตัดพยาธิสภาพออกได้หมด สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การ

วัดขนาดตับที่เพิ่มขึ้นมาจากส่วนที่เหลืออยู่ของตับที่หลังผ่าตัดวันที่ 8 โดยใช้ magnetic resonance imaging (MRI) เทียบกับภาพสมมติก่อนผ่าตัดที่นำมาตัดตับส่วนที่ผ่าตัดจริงจากการผ่าตัดออกไป และผลลัพธ์รองของการศึกษา คือ การวัดระดับการบาดเจ็บของตับโดย serum AST, ALT, TB, PT รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น TNF- α , interleukin (IL)-6 และตัวชี้วัดทางคลินิก เช่น ระยะเวลาที่ต้องนอนในโรงพยาบาล

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลมีทั้งหมด 101 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม PTX 51 ราย และกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 50 ราย สำหรับข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนั้นกลุ่ม PTX มีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องทำการผ่าตัด bilioenteric anastomosis ที่น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 4 ราย (ร้อยละ 8) เมื่อเทียบกับ 11 ราย (ร้อยละ 22) กลุ่ม PTX มีค่าเฉลี่ยของอายุที่น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ 55.7 ± 12.3 ปี เมื่อเทียบกับ 60.1 ± 12.2 ปี ($P=0.08$) ในขณะที่ข้อมูลด้านอื่นๆ เช่น เพศ BMI ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น มีจำนวนที่ใกล้เคียงกัน

ผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นดังนี้ ขนาดตับที่เพิ่มขึ้นมาจากส่วนที่เหลือน้อยของตับที่หลังผ่าตัดวันที่ 8 ในกลุ่ม PTX และยาหลอกนั้นไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบแบ่งกลุ่มย่อยโดยนับเฉพาะผู้ป่วยที่มีขนาดของตับที่เหลือน้อยเทียบกับน้ำหนักตัว \leq ร้อยละ 1.2 พบว่ากลุ่ม PTX มีการเพิ่มขึ้นของขนาดตับมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 503 มล. (2.01 ± 0.54 เท่า) เมื่อเทียบกับ 401 มล. (1.73 ± 0.34 เท่า) ($P=0.03$) นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของตับที่เหลือน้อยเทียบกับน้ำหนักตัวยิ่งน้อยลงเท่าใด ความแตกต่างของการเพิ่มขึ้นของขนาดตับระหว่างกลุ่ม PTX และกลุ่มยาหลอกก็ยิ่งเพิ่มมากขึ้น ในส่วนของผลลัพธ์รองของการศึกษานั้นพบว่าระดับการบาดเจ็บ

ของตับในวันที่ 7 หลังการผ่าตัดนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆนั้นระดับค่าเฉลี่ย IL-6 ที่สูงที่สุดในกลุ่ม PTX นั้นมีค่าน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 232 พิโคกรัม/มล. เมื่อเทียบกับ 337 พิโคกรัม/มล. ($P=0.04$) ในขณะที่ค่าอื่นๆ รวมทั้ง TNF- α ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับตัวชี้วัดทางคลินิก คือ จำนวนวันที่ต้องอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤติ และจำนวนวันที่ต้องอยู่ในโรงพยาบาลพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับภาวะแทรกซ้อนนั้นในกลุ่ม PTX มีจำนวนครั้งของการเกิดภาวะแทรกซ้อนแบบไม่รุนแรง (grade $\leq 3a$ ตาม Clavien-Dindo classification) มากกว่ากลุ่มยาหลอก คือ 51 ครั้ง เทียบกับ 33 ครั้ง ($P=0.05$) ในขณะที่จำนวนครั้งของภาวะแทรกซ้อนแบบรุนแรงนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่ม PTX ที่ต้องหยุดยาก่อนกำหนดการเนื่องจากมีผลข้างของยาคืออาเจียนมาก 1 รายและนอนหลับมากอีก 1 ราย

สรุปในส่วนผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับ

1. PTX มีผลในการช่วยเพิ่มขนาดของตับที่เหลือน้อย ในผู้ป่วยที่มาทำการผ่าตัดตับอย่างน้อย 3 ส่วน และมีขนาดของตับที่เหลือน้อยเทียบกับน้ำหนักตัว \leq ร้อยละ 1.2

2. PTX ไม่มีผลต่อตัวชี้วัดทางคลินิกในระยะสั้น รวมทั้งระดับ TNF- α อย่างไรก็ตามยังไม่มีตัวชี้วัดทางคลินิกในระยะยาวที่บ่งถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้นจริง เช่น อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว ภาวะแทรกซ้อนทางตับ เป็นต้น

4. โรคไขมันเกาะตับ [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]

PTX ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไขมันเกาะตับนั้น บทความที่เป็น RCT มีอยู่ 2 บทความ ได้แก่ 1.

Pentoxifylline for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled study เขียนโดย Buranawati และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร Thai journal of Gastroenterology ปี ค.ศ. 2007¹⁶ และ 2. A randomized controlled pilot study of pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis เขียนโดย Yin-Mei และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร Hepatology International ปี ค.ศ. 2008¹⁷

สำหรับบทความของ Buranawati และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2005-2006 ศึกษาแบบ double-blind RCT ที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลรามารับดี ประเทศไทย ระหว่างการรับประทานยา PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้งเทียบกับยาหลอกจำนวน 6 เดือน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย คือ 1. อายุ 18-75 ปี 2. มีการเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่า 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของปกติอย่างน้อย 6 เดือน 3. ผลพยาธิวิทยาที่ตับเข้าได้กับโรคไขมันเกาะตับ และ 4. ยังคงมีระดับ ALT มากกว่า 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของปกติหลังจากที่ได้รับการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิต (lifestyle modification) แล้ว 2 เดือน และมีเกณฑ์การคัดออก คือ 1. ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 20 ก./สัปดาห์ ในช่วง 6 เดือน 2. เป็นโรคตับอื่น ๆ ร่วมด้วย 3. Decompensated liver disease 4. ใช้ amiodarone, tamoxifen, methotrexate, antioxidants, metformin, glitazone, theophylline, warfarin 5. โรคหัวใจล้มเหลว 6. โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และ 7. ภาวะตั้งครรภ์ สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การวัดระดับ ALT, AST, insulin resistance index [homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) index (fasting serum insulin (μ U/มล.) x fasting serum glucose (มิลลิโมล/ล.)/22.5), waist/hip ratio], TNF- α , adiponectin

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลมีทั้งหมด 32 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม PTX 16 ราย และกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 16 ราย สำหรับข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนั้นกลุ่ม PTX มีแนวโน้มจำนวนผู้ป่วยชายมากกว่ากลุ่มยาหลอก คือ ร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับร้อยละ 44 ($P=0.07$) กลุ่ม PTX มีค่าเฉลี่ย ALT และ AST ที่มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 146.1 ± 57.9 เมื่อเทียบกับ 106.1 ± 25.9 ($P=0.02$) และ 66.4 ± 24.1 เมื่อเทียบกับ 48.1 ± 16.4 ($P=0.02$) ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลด้านอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลลัพธ์ของการศึกษาที่ 6 เดือนพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม PTX มีการลดลงของระดับ AST, ALT และ FBS มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย AST ลดลง 68.2 ± 40.7 เมื่อเทียบกับ 18.1 ± 34.2 ($P=0.001$) ALT ลดลง 27.3 ± 20.4 เมื่อเทียบกับ 7.9 ± 19.7 ($P=0.008$) FBS ลดลง 9.1 ± 10.7 เมื่อเทียบกับเพิ่มขึ้น 0.7 ± 5.7 ($P=0.003$) ในขณะที่ผลลัพธ์อื่นๆรวมทั้ง TNF- α และ adiponectin ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นพบว่ากลุ่ม PTX มีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มากกว่ากลุ่มยาหลอกแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 4 ราย (ร้อยละ 25) เมื่อเทียบกับ 1 ราย (ร้อยละ 6.2) ($P=0.144$)

สำหรับบทความของ Yin-Mei และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2005 ศึกษาแบบ double-blind RCT ที่หน่วยทางเดินอาหารและโรคตับ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งชาติ ประเทศสิงคโปร์ ระหว่างการรับประทานยา PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้งร่วมกับการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตเทียบกับยาหลอกร่วมกับการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตจำนวน 12 สัปดาห์ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย คือ 1. อายุ 21-65 ปี 2. มีการเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่า 1.5 เท่าอย่างน้อย 6 เดือน 3. ภาพถ่ายทางรังสี (ul-

trasound หรือ CT scan) พบ fatty infiltration และ 4. ผลพยาธิวิทยาที่ตับเข้าได้กับโรคไขมันเกาะตับ และมีเกณฑ์การคัดออก คือ 1. คีมีแอลกอฮอล์มากกว่า 30 ก./สัปดาห์ ในช่วง 6 เดือนหรือมีเคยประวัติติดแอลกอฮอล์ 2. เป็นโรคตับอื่นๆ ร่วมด้วย 3. Decompensated liver disease 4. ให้สารอาหารทางหลอดเลือด 5. Jejunio-ileal bypass 6. ติดเชื้อ HIV 7. แพ้ยากกลุ่ม methylxanthines 8. ใช้ ketorolac 9. ฟังมีภาวะ retinal/cerebral hemorrhage 10. โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหรือมีหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรง และ 11. มีภาวะไตเสื่อม สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การวัด liver function tests, serum lipids, TNF- α , IL-6 และ plasma hyaluronic acid

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลมีทั้งหมด 20 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม PTX 11 ราย และกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 9 ราย สำหรับข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผลลัพธ์ของการศึกษาที่ 12 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม PTX มีการลดลงของระดับ AST มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ลดลง 28.37 เมื่อเทียบกับ 19.56 ($P=0.038$) ในขณะที่ ALT มีแนวโน้มที่ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ลดลง 57.72 เมื่อเทียบกับ 32.89 ($P=0.065$) ในขณะที่ผลลัพธ์อื่นๆ รวมทั้ง TNF- α , IL-6 รวมทั้ง plasma hyaluronic acid ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มในส่วนของการะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นพบว่าในช่วงระหว่างการวิจัยมีผู้ป่วยในกลุ่ม PTX 1 ราย มีอาการเจ็บคอและมีน้ำมูก และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ในขณะที่กลุ่มยาหลอกไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

สรุปในส่วนโรคไขมันเกาะตับ

1. PTX ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับที่มีระดับ

ALT มากกว่า 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของปกติอย่างน้อย 6 เดือน ช่วยทำให้มีการลดลงของ AST และ ALT ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างไรก็ตามยังไม่มีตัวชี้วัดทางคลินิกในระยะยาวที่บ่งถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้นจริง เช่น อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว ภาวะแทรกซ้อนทางตับ เป็นต้น

2. PTX ไม่มีผลต่อระดับ TNF- α , adiponectin, IL-6 และ plasma hyaluronic acid เมื่อเทียบกับยาหลอก

5. ป้องกันภาวะ hepatorenal syndrome

PTX เพื่อป้องกันภาวะ hepatorenal syndrome ในผู้ป่วย liver cirrhosis นั้น บทความที่เป็น RCT มีอยู่ 1 บทความ ได้แก่ Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo เขียนโดย Tyaki และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร European journal of Gastroenterology&Hepatology ปี ค.ศ. 2011

บทความของ Tyagi และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2007-2008 ศึกษาแบบ single-blind RCT ที่หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาล Pant ประเทศอินเดีย ระหว่างการรับประทาน PTX เม็ดละ 400 มก. วันละ 3 ครั้งเทียบกับยาหลอกจำนวน 6 เดือน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย คือ 1. อายุ 18-80 ปี 2. โรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน 3. Creatinine clearance (CrCl) 41-80 มล./นาที และ serum Cr <1.5 มก./ดล. และ 4. ไม่มีโรคไตอื่นๆ และมีเกณฑ์การคัดออก คือ 1. มีการติดเชื้อแบคทีเรียในช่วง 7 วัน 2. มีเลือดออกในทางเดินอาหารในช่วง 7 วัน 3. โรคหัวใจหรือปอดอย่างรุนแรง 4. HE 5. เคยใส่ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) 6. โรคเบาหวาน 7. คีมีแอลกอฮอล์ในช่วง 6 สัปดาห์ 8. เคยเป็น HRS มาก่อน 9. มะเร็งตับ 10. มีการเพิ่มขึ้นของ CrCl >80 มล./นาที หรือ serum

Cr ลดลงมากกว่า 0.3 มก./ดล. หลังจากหยุดยาขับปัสสาวะแล้ว 5 วัน 11. ใช้ NSAIDs, PTX, terlipressin หรือ noradrenaline ในช่วง 6 สัปดาห์สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการเกิด HRS ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ International Ascites Club ในช่วง 6 เดือนที่ติดตามผู้ป่วย สำหรับผลลัพธ์รองของการศึกษา คือ การวัดระดับ BUN, serum Cr, CrCl, urine output, serum sodium, mean arterial pressure (MAP) และ serum TNF- α จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ large volume paracentesis จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับ albumin ทางหลอดเลือดดำ (ให้เมื่อเกิดภาวะ spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือต้องทำ large volume paracentesis ระหว่างที่อยู่ในช่วงการวิจัย) จำนวนผู้ป่วยที่ป่วยถึงขั้นต้องนอนโรงพยาบาล อัตราการเสียชีวิตและผลข้างเคียงของยา

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลมีทั้งหมด 70 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม PTX 35 ราย และกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 35 ราย สำหรับข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของผลลัพธ์หลักของการศึกษาที่ 6 เดือนพบว่าเหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด 61 ราย (เนื่องจากผู้ป่วย 6 รายไม่มาตรวจติดตาม และอีก 3 รายกลับไปดื่มแอลกอฮอล์อีกครั้ง) โดยกลุ่ม PTX เหลือผู้ป่วย 30 ราย สำหรับกลุ่มยาหลอกเหลือผู้ป่วย 31 ราย กลุ่ม PTX มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็น HRS น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 2 ราย (ร้อยละ 6.7) เมื่อเทียบกับ 10 ราย (ร้อยละ 32) ($P=0.01$) โดยเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยพบว่าผู้ป่วยที่เกิด HRS จะมีค่าเฉลี่ยข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่เกิด HRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ คือ ระดับ TNF- α ที่สูงกว่า คือ 15.3 ± 5.8 พิโกกรัม/มล. เมื่อเทียบกับ 10.9 ± 4.8 พิโกกรัม/มล. ($P=0.01$), MAP ที่ต่ำกว่า คือ 68 ± 3.8 มม.ปรอท

เมื่อเทียบกับ 77.8 ± 6.5 มม.ปรอท ($P=0.001$) และระดับ serum sodium ที่ต่ำกว่า คือ 131.2 ± 3.0 มิลลิโมล/ล. เมื่อเทียบกับ 135.6 ± 4.7 มิลลิโมล/ล. ($P=0.003$)

สำหรับผลลัพธ์รองของการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม PTX มีระดับ BUN, serum Cr, CrCl, urine output, serum sodium และ MAP ที่ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย BUN ที่ 6 เดือนมีค่าเท่ากับ 39.4 ± 11.4 มก./ดล. เมื่อเทียบกับ 53.9 ± 7.8 มก./ดล. ($P=0.01$) serum Cr ที่ 6 เดือนมีค่าเท่ากับ 0.8 ± 0.2 มก./ดล. เมื่อเทียบกับ 1.1 ± 0.2 มก./ดล. ($P=0.001$) CrCl ที่ 3 เดือน (ค่า CrCl วัดระดับครั้งสุดท้ายของการวิจัยที่ 3 เดือน) มีค่าเท่ากับ 86.2 ± 30.7 มล./นาที่ เมื่อเทียบกับ 54.4 ± 18.3 มล./นาที่ ($P=0.001$) urine output ที่ 6 เดือนมีค่าเท่ากับ $1,384.3 \pm 322$ มล./วัน เมื่อเทียบกับ $1,262.5 \pm 171$ มล./วัน ($P=0.05$) serum sodium ที่ 6 เดือนมีค่าเท่ากับ 137.6 ± 4.9 มิลลิโมล/ล. เมื่อเทียบกับ 132.7 ± 3.4 มิลลิโมล/ล. ($P=0.001$) MAP ที่ 6 เดือนมีค่าเท่ากับ 82.6 ± 6.1 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับ 74.1 ± 6.1 มม.ปรอท ($P=0.001$) สำหรับระดับ TNF- α ที่ 3 เดือน (ค่า TNF- α วัดระดับครั้งสุดท้ายของการวิจัยที่ 3 เดือน) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ large volume paracentesis จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับ albumin ทางหลอดเลือดดำ จำนวนผู้ป่วยที่ป่วยจนต้องนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในส่วนผลข้างเคียงของยากกลุ่ม PTX มีแนวโน้มที่จะมีท้องเสียและปวดศีรษะมากกว่ายาหลอก โดยท้องเสียมี 4 ราย (ร้อยละ 13) เมื่อเทียบกับไม่มีเลย (ไม่ได้ระบุค่า P) และปวดศีรษะมี 2 ราย (ร้อยละ 6) เมื่อเทียบกับไม่มีเลย (ไม่ได้ระบุค่า P)

สรุปในส่วนป้องกันภาวะ HRS

1. PTX สามารถลดอัตราการเกิด HRS ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน CrCl 41–80 มล./นาที่ และ serum Cr <1.5 มก./ดล.ได้ อย่างไรก็ตามไม่ลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ large volume paracentesis จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับ albumin ทางหลอดเลือดดำ จำนวนผู้ป่วยที่ป่วยถึงขั้นต้องนอนโรงพยาบาล รวมถึงอัตราการเสียชีวิต

2. ปัจจัยเสี่ยงของข้อมูลพื้นฐานที่ทำให้เกิด HRS ได้แก่ ระดับ TNF- α ที่สูง MAP ที่ต่ำและระดับ serum sodium ที่ต่ำ

สรุปในภาพรวม

PTX เป็นยาที่มีประโยชน์ในโรคตับหลายๆ ภาวะ เช่น ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่รุนแรง ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้โดยเฉพาะ HRS ลด

AST/ALT ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ เป็นต้น ดังนั้นหากแพทย์มีการใช้ PTX ในผู้ป่วยที่เหมาะสมก็ย่อมก่อให้เกิดประโยชน์ไม่มากนักน้อย อย่างไรก็ตามกลไกที่ก่อให้เกิดประโยชน์ทางคลินิกดังกล่าวกลับพบว่าไม่เกี่ยวข้องกับระดับ proinflammatory cytokines ต่างๆ เช่น TNF- α , IL-6 เป็นต้น ดังนั้นอาจจะต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมต่อไปเพื่ออธิบายถึงกลไกที่แท้จริงที่ก่อให้เกิดประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคตับ

อย่างไรก็ตามพบว่าระดับ TNF- α มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนรวมถึงอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับในหลายภาวะอย่างชัดเจน ดังนั้นอาจมีการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อบอกถึงการพยากรณ์โรคให้กับผู้ป่วยได้ สำหรับตารางสรุปของการทบทวนบทความในครั้งนี้อยู่ในตามเอกสารแนบท้าย

ตาราง. สรุปการประยุกต์ใช้ยา pentoxifylline (PTX) ในผู้ป่วยโรคตับ

โรคหรือภาวะ	เกณฑ์การคัดเลือก เข้างานวิจัย	ขนาดและจำนวน วันของการให้ PTX	ข้อดี	ข้อเสีย
ภาวะตับอักเสบ เฉียบพลันจาก แอลกอฮอล์ (acute alcoholic hepatitis)	DF score ≥ 32	รับประทาน (400 มก.) วันละ 3 ครั้ง นาน 28 วัน	– ลดอัตราการเสียชีวิต ได้มากกว่ายาหลอก และ prednisolone ลดการเกิด HRS	– มี HE มากกว่ากลุ่ม prednisolone – มีผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้ อาเจียน จุกแน่นลิ้นปี่
โรคตับแข็ง (liver cirrhosis)	Child-Pugh class C	รับประทาน (400 มก.) วันละ 3 ครั้ง นาน 6 เดือน	– ลดการติดเชื้อแบคทีเรีย ภาวะไตวาย และ HE – เพิ่มอัตราส่วนของผู้ป่วย ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	– ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต – มีผลข้างเคียงคือท้องเสีย คลื่นไส้ และจุกแน่นลิ้นปี่
ผู้ป่วยที่วางแผน จะผ่าตัดอวัยวะ ตับ (major liver resection)	– ไม่มีโรคตับแข็ง – ผ่าตัดตับอย่าง น้อย 3 ส่วน – มีการขาดเลือด บริเวณตับระหว่าง ผ่าตัดอย่างน้อย 30 นาที	ฉีด PTX แบบ ต่อเนื่อง ขนาด 1 มก./กก./ชั่วโมง ก่อนผ่าตัด 12 ชั่วโมง จนถึงหลังผ่าตัด 72 ชั่วโมง	ช่วยเพิ่มขนาดของตับ ในผู้ป่วยที่มีขนาดของตับ ที่เหลืออยู่เทียบกับน้ำหนัก ตัว $\leq 1.2\%$	– ไม่มีผลต่อตัวชี้วัดทาง คลินิกในระยะสั้น – ภาวะแทรกซ้อนแบบไม่ รุนแรงเกิดขึ้นได้ – ยังไม่มีข้อมูลต่อตัวชี้วัด ทางคลินิกในระยะยาว
โรคไขมันเกาะตับ (non-alcoholic fatty liver disease)	ALT มากกว่า 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของ ของปกติอย่างน้อย 6 เดือน	รับประทาน (400 มก.) วันละ 3 ครั้ง จำนวน 12 สัปดาห์ หรือ 6 เดือน	ระดับ AST และ ALT ลดลงเมื่อสิ้นสุดงานวิจัย	– มีผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้ อาเจียน – ยังไม่มีข้อมูลต่อตัวชี้วัด ทางคลินิก
ป้องกันภาวะ HRS	– โรคตับแข็งที่มี ภาวะท้องมาน – CrCl 41–80 มล./นาที และ serum Cr < 1.5 มก./ดล.	รับประทาน (400 มก.) วันละ 3 ครั้ง นาน 6 เดือน	ลดการเกิด HRS	– ไม่ลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้อง ได้รับการทำ large volume paracentesis จำนวนผู้ป่วย ที่ต้องได้รับ albumin ทาง หลอดเลือดดำ – ไม่ลดจำนวนผู้ป่วยที่ป่วย ถึงขั้นต้องนอนโรงพยาบาล – ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต – มีผลข้างเคียงคือท้องเสีย และปวดศีรษะ

HRS: hepatorenal syndrome, HE: hepatic encephalopathy, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, CrCl: creatinine clearance

เอกสารอ้างอิง

- Ernst E. Pentoxifylline for intermittent claudication: a critical review. *Angiology* 1994; 45:339-345.
- Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet*. 2002;359:1550-1554.
- Diehl AM: Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:619-638.
- Desmouliere A, Xu G, Costa AM, Yousef IM, Gabbiani G, Tuchweber B: Effect of pentoxifylline on early proliferation and phenotypic modulation of fibrogenic cells in two rat models of liver fibrosis and on cultured hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999, 30:621-631.
- Bahra PS, Rainger GE, Wautier JL, Nash GB: Effects of pentoxifylline on the different steps during adhesion and transendothelial migration of flowing neutrophils. *Cell Biochem Funct* 2001, 19:249-257.
- Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993; 104:1492-1497.
- Tazi KA, Quioc JJ, Saada V, Bezeaud A, Lebrec D, Moreau R. Upregulation of TNF-alpha production signalling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: possible role of Akt and IRAK-M. *J Hepatol* 2006;45:280-289.
- McClain C, Cohen D. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9:349-351.
- Simpson KJ, Luckacs NW, Colletti L, et al. Cytokines and the liver. *J Hepatol* 1997;27:1120-1132.
- Maher JJ. Cytokines: overview. *Semin Liver Dis* 1999;19:109-115.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
- Krishna B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksy SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009 15: 1613-1619.
- Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755-1762.
- Fernandez-Rodriguez CM, Lledo JL, Lopez-Serrano P, Gutierrez ML, Alonso S, et al. Effect of pentoxifylline on survival, cardiac function and both portal and systemic hemodynamics in advanced alcoholic cirrhosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial, REV ESP ENFERM DIG (Madrid) 2008; 100. 481-489.
- Petrowsky H, Breitenstein S, Slankamenac K, Vetter D, et al. Effects of pentoxifylline on liver regeneration: A double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection. *Ann Surg* 2010;252:813-822.
- Buranawati W, Thoun-U-Thaisri, Pramoolsinsup C, Wisedopas N, Atamasirikul K, Udomsubpayakul U: Pentoxifylline for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Thai J Gastroenterol* 2007, 8:57-63.
- Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, Cheng CL, Wee A, Lim SG: A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Int* 2008, 2:196-201.
- Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK: Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011, 23:210-217.

Journal club

Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials.

Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To evaluate the relative short term safety and intermediate term efficacy of carotid endarterectomy versus carotid artery stenting.

DESIGN

Systematic review and meta-analysis.

DATA SOURCES

BIOSIS, Embase, Medline, the Cochrane central register of controlled trials, International Pharmaceutical Abstracts database, ISI Web of Science, and Google scholar and bibliographies, from 1 January 1990 to 25 July 2009.

STUDY SELECTION

Randomised controlled trials comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis with or without symptoms.

DATA EXTRACTION

Primary end point was a composite of mortality or stroke. Secondary end points were death, stroke, myocardial infarction, or facial neuropathy (as individual end points), and mortality or disabling stroke (as a composite end point).

DATA SYNTHESIS

11 trials were included (4796 patients); 10 reported on short term outcomes (n=4709) and nine on intermediate term outcomes (1–4 years). The periprocedural risk of mortality or stroke was lower for carotid endarterectomy (odds ratio 0.67, 95% confidence interval 0.47 to 0.95; P=0.025) than for carotid stenting, mainly because of a decreased risk of stroke (0.65, 0.43 to 1.00; P=0.049), whereas the risk of death (1.14, 0.56 to 2.31; P=0.727) and the composite end point mortality or disabling stroke (0.74, 0.53 to 1.05; P=0.088) did not differ significantly. The odds of periprocedural myocardial infarction (2.69, 1.06 to 6.79; P=0.036) or cranial nerve injury (10.2, 4.0 to 26.1; P<0.001) was higher in the carotid endarterectomy group than in the carotid stenting group. In the intermediate term, the two treatments did not differ significantly for stroke or death (hazard ratio 0.90, 95% confidence interval 0.74 to 1.1; P=0.314).

CONCLUSIONS

Carotid endarterectomy was found to be superior to carotid artery stenting for short term outcomes but the difference was not significant for intermediate term outcomes; this difference was mainly driven by non-disabling stroke. Significantly fewer cranial nerve injuries and myocardial infarctions occurred with carotid artery stenting.

**วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

การศึกษานี้เป็นการทำ systematic review และ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยระยะสั้น (short term) และประสิทธิภาพระยะกลาง (intermediate term) ในด้านการเกิด stroke และการเสียชีวิตของการรักษาระหว่าง carotid artery stenting และ carotid endarterectomy ในผู้ป่วย carotid stenosis ทั้งที่มีอาการของหลอดเลือดสมองที่เกิดจากการตีบของหลอดเลือดแดง carotid และที่ไม่มีอาการ (symptomatic และ asymptomatic)

การศึกษานี้ได้มีการวางแผนและออกแบบโดยผู้แต่ง 2 ท่าน โดยมีการค้นหาบทความจาก electronic databases ได้แก่ BIOSIS, Embase, Medline, Cochrane central register สำหรับ clinical trials, International Pharmaceutical Abstracts database, ISI Web of Science และ Google scholar ตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ. 1990 ถึง 25 กรกฎาคม ค.ศ. 2009 มีการค้นหาจาก abstract lists และ conference proceedings ของ American College of Cardiology และของ European Society of Cardiology ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006-2009 และ proceedings ของ Transcatheter Cardiovascular Therapeutics และ American Heart Association ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006-2008 รวมทั้งบทความทบทวนที่ได้ลงตีพิมพ์ (published review articles) สารจากบรรณาธิการ (editorials) และแหล่งข้อมูลจาก internet โดยมีการใช้ medical subject headings และ keywords ดังนี้ carotid endarterectomy, carotid artery stenting, stroke, myocardial infarction และ death หลังจากได้บทความมาแล้ว ได้มีการทบทวนเอกสารอ้างอิงรวมทั้งติดต่อผู้แต่งบทความนั้นๆ เพื่อนำมาอ้างอิงหรือถามข้อมูลเพิ่มเติม ตามลำดับ การคัดเลือกบทความโดยใช้

ผู้แต่ง 2 ท่านทำการประเมินโดยอิสระและเลือกบทความเมื่อมี agreement ของผู้ประเมินทั้งสอง การคัดเลือกโดยประเมินจากหัวข้อเรื่องและบทคัดย่อที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาและคัดแยกบทความที่ตีพิมพ์ซ้ำซ้อนออกไป จากนั้นอ่านบทความทั้งฉบับเพื่อประเมินแบบแผนการวิจัยที่เป็น randomized controlled trials และระเบียบวิธีการวิจัยโดยเฉพาะหลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากร การเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง carotid endarterectomy กับ carotid artery stenting และการวัดผลลัพธ์ของการเกิด stroke และการตาย โดยที่ระยะเวลาการศึกษาต้องอย่างน้อย 30 วัน หลังจากนั้นมีการประเมินคุณภาพความถูกต้องของแต่ละบทความตามแนวทางที่เรียกว่า PRISMA ได้แก่ การประเมินวิธีการ randomization, การทำ allocation concealment, blind assessment ของการวัด outcomes การหยุดการศึกษาก่อนกำหนด การรายงานเกี่ยวกับ drop-out และการวิเคราะห์แบบ intention to treat จากนั้นจึงผลลัพธ์ของแต่ละบทความออกมาโดยใช้ผู้ประเมิน 3 ท่าน สำหรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมมีการใช้ fixed effect และ random effect model ขึ้นอยู่กับการประเมิน heterogeneity ว่าผลลัพธ์ของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ให้ผลเหมือนกันหรือไม่โดยใช้ Q และ I² statistics นอกจากนี้ยังมีวิเคราะห์ sensitivity ว่าปัจจัยอะไรของผู้ป่วยมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา และมีการประเมิน publication bias โดยใช้ funnel plot

วิจารณ์เกี่ยวกับระเบียบวิธีการวิจัย

การทำ systematic review หรือ meta-analysis ความสำคัญอยู่ที่ความครอบคลุมในการค้นหาคำถามที่มีผู้ทำการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเรื่องที่ต้องการจะทบทวน ทั้งการวิจัยที่ได้ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์ เพื่อลดอคติที่อาจจะเกิดจากการตีพิมพ์ (publication

bias) เนื่องจากบทความส่วนใหญ่ที่ให้ผลบวกมักจะได้รับการตีพิมพ์ หรือบทความที่ให้ผลลบผู้วิจัยอาจจะไม่ส่งลงตีพิมพ์เพราะกลัวว่าบรรณาธิการของวารสารนั้นจะไม่รับ การค้นหาบทความจึงจำเป็นต้องมีกลยุทธ์ในการค้นหาโดยใช้ทั้ง electronic searching จาก electronic database, hand searching จากสมาคมนิเวศ และจาก reference list ของบทความที่ถูกคัดเลือกมา ซึ่งการศึกษานี้ได้ดำเนินการแล้ว

หลังจากนั้น จะต้องมีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกบทความซึ่งต้องสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี carotid stenosis ที่มีอาการของหลอดเลือดสมองที่เกิดจากการตีบของหลอดเลือดแดง carotid และที่ไม่มีอาการ (symptomatic และ asymptomatic) และ intervention ต้องเป็น carotid artery stenting เปรียบเทียบกับ carotid endarterectomy และ outcomes ต้องเป็น safety ได้แก่ การเกิด stroke และการเสียชีวิต ในระยะ short term และ intermediate term ตามลำดับ ซึ่งดูจากผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน แต่การศึกษานี้ไม่ได้ระบุว่า short term หมายถึงกี่วัน อ่านจากเนื้อหา น่าจะหมายถึงน้อยกว่า 30 วัน สำหรับ intermediate term น่าจะหมายถึง 1-4 ปี นอกจากนี้ต้องมีการกำหนดแบบแผนการวิจัย ภาษาที่ใช้ ช่วงเวลาที่ต้องการศึกษา และรวมบทความที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์หรือไม่ ซึ่งการศึกษานี้ได้กำหนดไว้แล้ว ยกเว้นเรื่องภาษาที่ใช้ของบทความไม่ได้กล่าวถึง

และเพื่อลดอคติในการคัดเลือกบทความและการดึงข้อมูลของแต่ละบทความออกมา จำเป็นต้องดำเนินการโดยผู้ประเมิน 2 ท่านที่เป็นอิสระต่อกันและนำผลมาเปรียบเทียบกันเพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือ การศึกษานี้ได้ทำการคัดเลือกบทความโดยใช้ผู้ประเมิน 2 ท่านที่ดำเนินการโดยอิสระ แต่การศึกษานี้ผู้ประเมินไม่

ได้ blind ต่อผู้แต่งบทความซึ่งอาจจะเกิดอคติในการคัดเลือกบทความได้โดยเฉพาะถ้าผู้แต่งเป็น expert ผู้ประเมินอาจจะไม่กล้าคัดออก สำหรับการดึงผลลัพธ์ของแต่ละบทความออกมาโดยผู้ประเมิน 3 ท่าน แต่การศึกษานี้ไม่ได้กล่าวว่าผู้ประเมินแต่ละท่านทำโดยอิสระหรือไม่

สำหรับบทความที่ได้รับการคัดเลือกมาแต่ละบทความจำเป็นต้องประเมินคุณภาพความถูกต้องตาม PRISMA ซึ่งการศึกษานี้ได้ดำเนินการแล้วแต่ไม่ได้รายงานว่าคุณภาพเป็นอย่างไร

หลังจากนั้น จะมีการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมของบทความทั้งหมดโดยจะต้องมีการประเมินว่าผลลัพธ์ของการศึกษาทั้งหมดให้ผลลัพธ์เหมือนกันหรือไม่โดยการวิเคราะห์ที่เรียกว่า test of homogeneity โดยใช้ Q หรือ I^2 statistics ถ้าผลลัพธ์เหมือนกัน ความแปรปรวนของผลลัพธ์รวมหรือ 95% confidence interval จะแคบ การวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมจะใช้ fixed effect model แต่ถ้าผลลัพธ์ไม่เหมือนกัน ความแปรปรวนของผลลัพธ์รวมหรือ 95% confidence interval จะกว้าง การวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมจะใช้ random effect model และต้องทำ sensitivity analysis เพื่อหาว่าปัจจัยอะไรที่ทำให้ผลการศึกษาไม่เหมือนกัน ซึ่งการศึกษานี้ได้ดำเนินการแล้ว แต่การศึกษานี้วิเคราะห์รวมกันทั้งผู้ป่วยที่มีอาการและไม่มีอาการ ซึ่งจากข้อมูลที่มีอยู่พบว่าผู้ป่วย carotid stenosis ที่ตีบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 และมีอาการ การทำ carotid endarterectomy ได้ประโยชน์

ขั้นตอนสุดท้าย จำเป็นต้องพิสูจน์ว่าบทความที่นำมาทำ systematic review หรือ meta-analysis นั้นมี publication bias หรือไม่โดยการทำ funnel plot ซึ่งการศึกษานี้ได้ดำเนินการแล้ว

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ชัยภัทร ชุมทรัพย์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั่วโลก ประเด็นสำคัญในการดูแลผู้ป่วยระยะยาวอยู่ที่การป้องกันไม่ให้เกิดหลอดเลือดตีบซ้ำ ประกอบด้วย การดูแลสุขภาพทั่วไป ควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ควบคุมรักษาปัจจัยเสี่ยง เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมัน เบาหวาน เป็นต้น ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด รวมถึงการเปิดหลอดเลือดที่ตีบ (revascularization) หากพบว่าหลอดเลือดแดง carotid นอกโพรงกะโหลกศีรษะ (extracranial) ตีบอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยวิธี carotid endarterectomy (CEA) หรือ carotid arterial stenting (CAS)

แม้ว่าในปัจจุบันกำหนดให้ carotid endarterectomy เป็นการรักษาที่พึงเลือกเป็นอันดับแรก (treatment of choice) แต่ก็มีข้อมูลที่ยังเป็นที่ถกเถียง บทความนี้เป็นการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบผลระยะสั้นภายใน 30 วันหลังหัตถการ (short-term) และระยะกลางภายใน 1 ปีหลังหัตถการ (intermediate outcome) ระหว่างการรักษา revascularization ทั้งสองวิธี

เนื่องมาจากการเป็นการศึกษาจากการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ทำให้มีข้อจำกัด ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาอาจแตกต่างกัน นอกจากนี้การศึกษานี้ตั้งใจศึกษาผู้ป่วย carotid artery stenosis ที่เคยและยังไม่เคยเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นหลอดเลือดสมองตีบฉับพลัน (asymptomatic/symptomatic carotid stenosis) ซึ่งสองกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดตีบและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาแตกต่างกัน แต่กลุ่มตัวอย่างที่ถูกรวบรวมมาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นกรณีที่เป็น symptomatic carotid stenosis ดังนั้นจึงอาจไม่ใช่ตัวแทนของประชากร ca-

rotid stenosis ทุกกรณีอย่างแท้จริง และการวัดผลของการศึกษา พบว่าแต่ละการศึกษาใช้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะ periprocedural stroke ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome)

แม้ว่าผลของการศึกษาจะพบว่า CEA มีผลรวมของการเกิดหลอดเลือดตีบและอัตราตายในระยะสั้นน้อยกว่า CAS แต่ก็ยังเป็นเพียง non-disabling stroke ด้วย odds ratio 0.67 (มีนัยสำคัญทางสถิติ 0.47-0.95) ในขณะที่ผลลัพธ์ทุติยภูมิพบว่า CEA ทำให้เกิด facial neuropathy และ myocardial infarction มากกว่า CAS ด้วย odds ratios 10.25 (มีนัยสำคัญทางสถิติ 4.02-26.13) และ 2.69 (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ 1.06-6.79) ตามลำดับ ดังนั้นจึงไม่อาจสรุปได้ว่าการทำ CEA จะดีกว่าในทุกกรณี ในผู้ป่วยแต่ละรายควรมีรายละเอียดปลีกย่อยแตกต่างกัน เช่น ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอาจเหมาะสมกับ CAS มากกว่า เป็นต้น

ในการนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้ ต้องคำนึงถึงข้อเท็จจริงที่ว่า คนเอเชียมีอุบัติการณ์ของ extracranial carotid stenosis น้อยกว่าประเทศตะวันตก แต่พบ intracranial carotid stenosis มากกว่า ทำให้ขาดข้อมูลอัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute stroke) ที่เป็นผลจากหลอดเลือดแดง extracranial carotid ตีบ ทั้งยังขาดข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ carotid endarterectomy หรือ carotid artery stenting ทั้งยังมีความแตกต่างในแต่ละสถาบันซึ่งมีประสิทธิผลการรักษาด้วยวิธี revascularization ไม่มากนัก ทำให้แม้ว่าจะเป็นที่ยอมรับว่าผู้ป่วย symptomatic carotid

stenosis ควรได้รับ revascularization แต่ยังไม่เปรียบเทียบความเสี่ยงและความคุ้มค่าจากการรักษาทั้งสองวิธีได้ยาก ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดตีบในระดับประชากรส่วนใหญ่ และข้อมูลผลลัพธ์การรักษาและอัตราเกิดภาวะแทรกซ้อนในแต่ละสถาบัน

นับจากอดีตมีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาทั้งสองวิธีมาหลายการศึกษา เนื่องจากข้อมูลยังสรุปได้ไม่ชัดเจน ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะทั้งสองวิธียังมีการ

พัฒนาอุปกรณ์และความสามารถของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการทำ CAS ซึ่งนับเป็นการรักษาใหม่ ปัจจุบันมีการปรับปรุงการให้ยาก่อนการผ่าตัด (premedication) carotid artery stenting ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการรักษาทั้งสองวิธีในอนาคตอาจลดลง การเปรียบเทียบโดยการรวบรวมการศึกษาตั้งแต่อดีตมา จึงอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของประสิทธิภาพและความเสี่ยงจากการรักษาในปัจจุบัน

Clinicopathological correlation

*สิทธิพงษ์ ดำรงศักดิ์วัฒน์
**เจตชนอง แก้วสงคราม
***บุษกร วชิราภาพ

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 68 ปี อาชีพข้าราชการบำนาญ ภูมิลำเนาจังหวัดขอนแก่น ที่อยู่ปัจจุบันอยู่จังหวัดกรุงเทพมหานคร ประวัติได้จากผู้ป่วยและ OPD card เชื่อถือได้

Chief complaint:

คลำพบก้อนบริเวณไหปลาร้าด้านซ้าย 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

2 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ไปเยี่ยมญาติที่จังหวัดขอนแก่นนาน 2 สัปดาห์ ก่อนเดินทางกลับกรุงเทพมหานคร เริ่มมีไข้สูง ต่อมาเริ่มถ่ายเหลววันละ 4-5 ครั้ง ครั้งละ 1 แก้ว ไม่มีมูกเลือด ไม่ปวดท้อง เป็นอยู่ 1 วัน ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาล ได้ให้ยาฆ่าเชื้อมารับประทาน อาการถ่ายเหลวหายไป 5 วัน แต่ยังมีไข้สูง หนาวสั่น ไม่มีไอ ปวดบิดที่ตำแหน่งกลางท้อง ไม่ร้าวไปที่ใด รู้สึกคลื่นไส้อาเจียน ลูกชายสังเกตว่าในช่วง 1-2 เดือนก่อนหน้า น้ำหนักลดลง 7 กิโลกรัม (จาก 57 เป็น 50 กิโลกรัม) 10 วันต่อมาเริ่มตัวเหลืองตาเหลือง ไม่ปวดท้อง อุจจาระสีเหลืองปกติ อาการถ่ายเหลวหายแล้ว แต่ยังเหนื่อยต้องนอนหมอนสูงและอ่อนเพลียมาก จึงพาไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน พบ CBC: wbc 34,570/mm³ (N 79 %, L 12%), Hb 11 g/dL, Hct 33 %, platelet 269,000/mm³; LFT: albumin 2.9 g/dL, globulin 3.4 g/dL, TB 7.7 mg/dL, DB 6.0 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 57 U/L, ALP 282 U/L ได้ ceftriaxone 2 ก./วัน หลังจากนั้นจึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยสรุปป่วยอยู่นาน 15 วัน ก่อนมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (admit ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมทั้งหมด 123 วัน)

VS: BT 39.0°C, PR 130/min, RR 30/min, BP 116/58 mmHg

HEENT: markedly icteric sclerae

Lymph nodes: right and left posterior cervical non-tender lymphadenopathy; 1 node each, 0.5-1 cm in size, no tenderness

Abdomen: liver 9 cm below right costal margin (span 16 cm), sharp edge, smooth surface, rubbery consistency

CBC: Hb 10.7 g/dL, Hct 29.4% (MCV 76 fL, RDW 13.1%), platelet 282,000/mm³, WBC 47,040/mm³ (N 84.9%, L9.2%, M 2.2%, Eo 0.8 %, Ba 0.8%)

PT 17.2 sec, PTT 23.9 sec, INR 1.5

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LFT: albumin 2.4 g/dL, TB 9.41 mg/dL, DB 6.69 mg/dL, AST 48 U/L, ALT 57 U/L, ALP 289 U/L

BUN 10 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL

Electrolytes: Na 133 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 105 mmol/L, HCO₃ 22 mmol/L

Corrected Ca 9.3 mg/dL, phosphate 2.2 mg/dL, Mg 0.9 mg/dL

Blood cultures x 2 ขวด: no growth

Anti-HIV: negative

Leptospira IgM: negative; melioid titer 1:80 → 1:160 (2 weeks later) → 1:40 (3 weeks later)

Ultrasonogram of upper abdomen:

- Hepatomegaly without demonstrable space occupying lesions.
- Intrahepatic bile duct and common bile duct are not dilated.
- The spleen and pancreas appear normal.

ตั้งแต่แรกได้รับรักษาด้วย ceftazidime 2 ก. ทุก 8 ชั่วโมงนาน 21 วัน และต่อยด้วย doxycycline (100) และ amoxicillin/clavulanic acid ต่อจนครบ 1 เดือน แต่ ลักษณะทางคลินิกไม่ดีขึ้นยังมีไข้ตลอด ร่วมกับมีอาการใจสั่นเป็นพักๆ EKG: atrial fibrillation (AF) with rapid ventricular response เจาะ FT₃ 1.57 พิโกกรัม/มล. (1.6–4.0), FT₄ 1.71 นาโนกรัม/มล. (0.8–1.8), TSH 0.06 ไมโครยูนิท/มล. (0.3–4.1) จึงได้รักษาแบบ thyroid storm โดยมี Burch and Wartofsky score = 85 (fever, congestive heart failure, AF, tachycardia, jaundice) คิดถึงสาเหตุของ thyroid crisis จาก thyroiditis เนื่องจาก I131 uptake ได้ผลเป็น normal 3 สัปดาห์หลัง admit ผู้ป่วยยังมีไข้ 38–39 °C ตลอด ร่วมกับเริ่มมีปวดข้อบริเวณ

both proximal interphalangeal (PIP) and both wrist joints ได้รักษาเป็นแบบ inflammatory arthritis ด้วย prednisolone (5) 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง และ hydroxychloroquine (200) วันละ 2 เม็ด และทำการ investigations เพิ่มเติมเรื่องสาเหตุของไข้ ดังนี้

Blood cultures for fungus and mycobacteria: no growth

Antinuclear antibody: positive 1:160 (fine speckled and homogeneous types); anti-dsDNA: negative; anti-RNP: negative; anti-Sm: negative; anti-SS-A: negative; anti-SS-B: negative

Anticardiolipin IgM and IgG: negative

Rheumatoid factor: negative, anti CCP: negative

AFP = 1.45 IU/mL (0–10), CA 19–9 = 9.88 IU/mL (0–37), CA125 = 10.78 IU/mL (0–35)

Transthoracic echocardiogram: no vegetation, EF 70%, no regional wall motion abnormality (RWMA)

Computed tomogram (CT) chest and whole abdomen:

- 4-mm nodule at lateral basal segment of RLL. Fibrosis in both basal lung and bilateral pleural thickening.
- Multiple mediastinal lymph nodes at prevascular, paratracheal, precarinal areas. The biggest one at prevascular area, size 1.2 cm.
- Normal parenchymal attenuation of liver without space taking lesion
- Several subcentimeter paraaortic and aortocaval nodes are seen.

- 3.7 x 3.6 cm left ovarian cyst

Bone marrow biopsy: normocellular trilineage marrow with normal maturation. No histologic evidence of malignancy. No granuloma ส่งย้อม AFB, modified AFB, Wright's stain, Gram's stain: no organism, PCR for mycobacteria: negative. Cultures for bacteria, fungus and mycobacteria: no growth

Left cervical lymph node biopsy: the lymph node shows proliferation of mixed large and small lymphoid cells together with hyperplasia of histiocytes. Lymphoid follicles are not seen. There is accompanied vascular proliferation. Many neutrophils are seen in vascular lumen and few are seen in interstitium. There are no granuloma or metastasis. Impression: diffuse lymphoid hyperplasia.

LN imprints ย้อม Gram's stain: yeast cells, AFB: negative, modified AFB: yeast cells, Wright's stain: positive for yeast cells, PCR for mycobacteria: negative. Cultures for bacteria, fungus, mycobacteria: no growth

หลังจากได้ prednisolone และ hydroxychloroquine อาการปวดข้อดีขึ้น ขยับข้อได้ ร้อยละ 90-100 ยังมีไข้ต่ำๆ พอรับประทานอาหารได้บ้าง แต่มีปัญหาเรื่องมือสั่นเวลาหยิบของและ proximal muscle weakness คิดว่าเป็นเรื่อง essential tremor and tremor secondary to systemic illness และ hypokalemia จึงให้กลับบ้าน

โดยสรุปการวินิจฉัยก่อนกลับบ้าน thyroid storm and inflammatory polyarticular arthritis

Home medications: hydroxychloroquine, prednisolone วันละ 3 เม็ด omeprazole, KCl elixir, CaCO₃, propranolol และ levetiracetam

1 ปี 6 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล มาตรวจตามนัด ยังมีไข้วัดได้ 38.3 °ซ ยังปวดที่ข้อมือ ข้อนิ้ว และข้อเข่า และมี morning stiffness 1 ชั่วโมง ร่วมกับมือเกร็งขึ้นได้ผิวหนังบริเวณแขน 2 ข้าง และหนังศีรษะบวมแดง กดเจ็บเป็นนาน 2-3 วัน ก็หายเป็นผิวหนังปกติ น้ำหนักลดลงต่อเนื่องอีกประมาณ 3-4 กิโลกรัม ตรวจพบ oral candidiasis; swelling, warm and tender with limited range of motion (ROM) of both wrists, metacarpophalangeal (MCP), PIP and knee joints; subcutaneous nodule 0.5 cm with mild redness and tender of overlying skin at scalp and right extensor surface of forearm. นึกถึง vasculitis แต่ไม่ได้ biopsy เพราะก่อนยุบไปเองก่อน จึงเพิ่ม methotrexate สัปดาห์ละ 4 เม็ด fluconazole และลด prednisolone เหลือวันละ 7.5 มก. hydroxychloroquine วันละ 200 มก.

1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาลยังมีไข้ 38 °ซ ทุกวัน เริ่มมีไข้แดงขึ้นตามตัว ถ่ายเหลวเป็นน้ำ 2-3 ครั้ง ปวดตึงข้อตำแหน่งเดิมมากขึ้น ตรวจพบ multiple discrete erythematous nodules with varying in size of 1-3 cm at fingers, both forearms and legs with desquamation ผลการตัดชิ้นเนื้อเป็น a lobular panniculitis composed of lymphocytes, eosinophils, neutrophils, foamy histiocytes and plasma cells without atypical cell. The epidermis shows effacement of rete ridges. There are fine sclerotic collagens and vasodilated blood vessels in the upper dermis ย้อม PAS: negative ผื่นเป็นอยู่นาน 5 วัน หลังจากนั้นยุบหายไปเอง

7 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีอาการปวดข้อเหมือนเดิม มีไข้สูง 38 °ซ เริ่มไอแห้งๆ ไม่มีเสมหะ ไม่มีหายใจเข้าลึกๆ แล้วเจ็บชายโครง รับประทานข้าวไม่ได้ น้ำหนักลดลง 7 กิโลกรัม จาก 39 เป็น 32 กก.

2 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล คลำก้อนแข็ง

ใต้ที่คอด้านล่างบริเวณไหปลาร้าด้านซ้ายขนาดเท่าปลายนิ้วหัวแม่มือ กดไม่เจ็บ ยังมีไข้สูงตลอด มักปวดศีรษะ บริเวณขมับเวลามีไข้ ไม่มีปวดข้อ มาตรวจติดตามตามแพทย์ตามนัด

โดยสรุป น้ำหนักลดลงต่อเนื่องจาก 57 เป็น 30 กิโลกรัม ใน 2 ปี

Past history:

1. Type 2 diabetes ผล fasting blood sugar อยู่ในช่วง 100 มก./ดล. และ HbA1C 6.5%
2. Dyslipidemia รักษาด้วยการควบคุมอาหาร
3. Past HBV infection ตรวจพบ HBsAg: negative, anti-HBc: positive, anti-HBs: positive
4. Total blindness of right eye due to advanced glaucoma รักษาที่โรงพยาบาลศิริราช

Personal history:

- ไม่สูบบุหรี่
 - ไม่ดื่มสุรา
 - ปฏิเสธประวัติยาเสพติด/ยาหม้อ/ยาเสพติด/ยาเสพติด
- ปฏิเสธการซื้อยาเกินเอง

Physical examination:

General appearance: an elderly Thai female patient, chronically ill and cachexia

Vital signs: BT 38.0 °C, BP 110/70 mmHg, PR 72/min regular, RR 20/min

Skin: no skin lesion, no rash

HEENT: mildly pale, no icteric sclerae; no engorged neck veins

Lymph nodes: multiple right and left posterior cervical lymphadenopathy, varying 0.1–0.5 cm in size, rubbery, movable, no tenderness; left supraclavicular lymphadenopathy, 0.7 cm in size, rubbery consistency, movable, no

tenderness; both axillary lymphadenopathy, 1 cm in size; no inguinal lymphadenopathy

Chest: equal breath sound, no adventitious sounds; no palpable breast mass

CVS: normal S1S2, no murmur

Abdomen: soft, mildly distended, not tender, normoactive bowel sound, no hepatosplenomegaly

Extremities: mild synovial thickening at left ankle; no pitting edema; no clubbing of fingers

Neurological examination: proximal muscle weakness grade III/V of all extremities

Rectal exam: not tender, no fluctuation

Laboratory investigations:

CBC: Hb 10.0 g/dL, Hct 30.9% (MCV 80 fL, RDW 18%), WBC 12,050/mm³ (N 62.8%, L 14.3%, M 5.2%, E 16.7%, Ba 0.2%), platelet 528,000/mm³

LFT: albumin 3.4 g/dL, AST 10 U/L, ALT 14 U/L

Cr 0.65 mg/dL, FBS 104 mg/dL, HbA1C 6.3%

Electrolytes: Na 140 mmol/L, K 3.0 mmol/L, Cl 105 mmol/L, HCO₃ 27 mmol/L

ESR 84 mm/hour (0–28), CPK 6 U/L (0–170)

Ca 12.4 mg/dL, corrected Ca 12.8 mg/dL, phosphate 2.5 mg/dL

Intact PTH <1.2 pg/mL (15–65)

Ultrasonogram of upper abdomen: no hepatosplenomegaly, no mass

Mammogram: macrocalcification at right upper inner quadrant, likely benign lesion

Computed tomogram (CT) of chest and whole abdomen:

- 3.4 x 2.2 x 2.7 cm enhanced cavitating nodule in apicosuperior segment of left upper lobe

- Mediastinal nodes (prevascular, aortopulmonary window, precarinal nodes) and intraperitoneal lymphadenopathy (aortocaval, retrocaval, paraaortic and bilateral iliac nodes)

- 2.8 x 1.8 x 3.6 cm left adnexal cyst

Provisional diagnosis

1. Prolonged fever with multiple lymphadenopathy with subcutaneous nodules

2. Hypercalcemia with significant weight loss

3. Chronic symmetrical polyarticular arthritis

การอภิปราย

เจตชนง แก้วสงคราม

ผู้ป่วยหญิงอายุ 68 ปี มาด้วยคลำพบก้อนที่ไหปลาร้าด้านซ้าย 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ซึ่งน่าจะเป็น supraclavicular lymph node ที่โตขึ้น ให้การรักษาตามอาการมาประมาณ 2 ปี โดยยังไม่ทราบการวินิจฉัยที่แน่นอน โรคประจำตัวของผู้ป่วยคือเบาหวานชนิดที่ 2 ไขมันในเลือดสูง รักษาโดยการควบคุมอาหารได้ดี และเคยมีประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน โดยขณะนี้ภูมิคุ้มกันแล้ว จากข้อมูลดังกล่าวมาคิดว่าเกี่ยวกับโรคของคนไข้น้อยมาก นอกจากนี้ยังมีตาขาวมองไม่เห็นเนื่องจากเป็นต้อหิน รักษาที่โรงพยาบาลศิริราช

ประวัติเริ่มจากมีไข้สูง หนาวสั่นและปวดท้องบิดๆที่กลางท้อง ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ทำให้นึกถึงการติดเชื้อของ gastrointestinal (GI) tract ในกรณีนี้คิดว่าน่าจะเป็น small bowel diarrhea นึก

ถึง biliary tract infection น้อยกว่าเพราะผู้ป่วยมีปวดท้องแบบบิดๆ เป็นลักษณะเด่น ระยะต่อมาอาการปวดท้องหายไปเอง กลายเป็นเริ่มมีอาหารตัวเหลืองซึ่งทำให้คิดว่าอาการปวดท้องที่หายเองได้และต่อมาเหลืองนั้น น่าจะเป็น local disease ที่ biliary tract หรือเป็น partial obstruction หรือ อาจเป็น systemic disease บางอย่าง การที่ผู้ป่วยเหนื่อยต้องนอนหมอนสูงและน้ำหนักลด 7 กิโลกรัมในช่วง 1-2 เดือน ยังอธิบายสาเหตุไม่ได้ในขณะนี้เพราะถ้าเนื่องจากการเจ็บป่วยโดยทั่วไปไม่ควรต้องนอนหมอนสูง ดังนั้นในขณะนี้จึงคิดว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น systemic disease ที่มี hepatobiliary tract involvement

การตรวจร่างกายไม่ได้บอกถึงลักษณะทั่วไป เช่น consciousness แต่พบมีไข้สูง ชีพจรเต้นเร็ว หายใจเร็ว เหลืองมาก ต่อม่าน้ำเหลืองโตเล็กน้อยบริเวณคอทั้งสองข้างแต่ไม่ทราบโดมานานเท่าไร และมีตับโต 16 ซม. ลักษณะแข็งกว่าปกติ คือ เป็น rubbery consistency จึงน่าจะมียะโรมา infiltrate ในตับ จากข้อมูลดังกล่าวจึงคิดว่าการที่มีไข้สูงและชีพจรเต้นเร็วอาจเป็น sepsis หรือ systemic disease ที่ involve หัวใจ ปอด และตับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง มี polymorphonuclear cells เพิ่มขึ้น และเหลืองที่มี conjugated bilirubin สูงมาก คิดว่าเป็น marked leukocytosis with leukemoid reaction with marked direct hyperbilirubinemia การแปลผล chest X-ray แรกเมื่อ 2 ปีก่อนเห็นเป็นลักษณะของ interstitial infiltration with upper and middle lung zone predominance, normal lung volume

บุษกร วชิราภาพ

chest X-ray เมื่อ 2 ปีก่อนเป็น diffuse bilateral reticulonodular opacities แต่เด่นที่ nodular มากกว่า ไม่มี zonal predominance ไม่มี hilar or mediastinal mass พบลักษณะ hyperinflation of lung และไม่มี pleural effusion ซึ่งการวินิจฉัยแยก

โรคในขณะนั้น คือ metastasis (renal, thyroid, breast, ovary, GI tract, sarcoma, melanoma), non-Hodgkin's lymphoma, diffuse bronchoalveolar cell carcinoma, lymphangitis carcinomatosa, tuberculosis, fungal infection เช่น histoplasmosis, aspergillosis; sarcoidosis, amyloidosis, silicosis และ hypersensitivity pneumonitis

เจตชนอง แก้วสงคราม

สรุปคิดว่า chest X-ray น่าจะเป็น metastasis หรือ disseminated disease ดังนั้นข้อมูลในขณะนั้นคือ ผู้ป่วยน่าจะมี systemic disease with multiple organ involvement, infiltrative liver disease, interstitial lung infiltration และ severe systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ส่วนเรื่อง orthopnea คิดว่าเป็น myocardial involvement มากที่สุด ทำให้เกิดเป็น heart failure ขึ้นมาโดยขอวินิจฉัยแยกโรค ดังนี้

1. Disseminated infection โดยมีความเสี่ยงคือเป็นเบาหวาน และมีประวัติเดินทางไปขอนแก่น อีกทั้งมีลักษณะของ SIRS จึงเห็นด้วยเรื่องการรักษา melioidosis แต่ให้ยาไปนาน 1 เดือน อาการผู้ป่วยก็ยังไม่ดีขึ้น จึงไปค้นข้อมูลเรื่อง melioidosis และ leukemoid reaction ปรากฏว่าไม่มีข้อมูล ระหว่างที่นอนโรงพยาบาลก็มีอาการใจเต้น EKG เป็น atrial fibrillation with rapid ventricular response แต่ไม่เห็นด้วยกับการรักษา thyroid storm จากการที่ตรวจพบ TSH ต่ำลงและ Burch and Wartofsky score เข้าได้เพราะการใช้ score เข้ามาคิดน่าจะใช้ในคนที่ที่เป็นโรคของต่อมธรรยรอยด์อยู่เดิมแล้วมาทำนายการเกิด thyroid storm มากกว่านำมาใช้กับคนทั่วไป อีกทั้งผู้ป่วยรายนี้ผลการค่า thyroid gland พบว่ามีขนาดปกติ การตรวจการทำงานของต่อมธรรยรอยด์ก็ไม่ได้สูงมาก ผล thyroid uptake ก็ปกติ อีกทั้งยังขาดข้อมูลเรื่อง consciousness และ sympathetic overactivity ดังนั้น

จึงคิดว่าการที่ผู้ป่วยมี heart failure เกิดมาจาก non-thyroidal cause มากกว่า

2. Non-infection เช่น autoimmune disease, tumor

สำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยรายนี้น่าจะมี orthopnea ตั้งแต่ก่อนนอนโรงพยาบาล และสาเหตุไม่ได้เกิดจาก atrial fibrillation เพราะตอนแรกจับคลำชีพจรได้เป็น regular rhythm ดังนั้นสาเหตุของ heart failure จึงควรเกิดจาก myocardial involvement ที่มีอยู่เดิมแล้วทำให้เกิด left-sided heart failure และ secondary arrhythmia ตามมา นอกจากนั้นขณะที่นอนโรงพยาบาลผู้ป่วยยังเริ่มมีอาการปวดข้อบริเวณ PIP และ wrist joints ทั้งสองข้าง จึงไปดูเพิ่มเติมว่า systemic diseases อะไรบ้างที่มี myocardial involvement และ symmetrical polyarthritis ซึ่งได้แก่

1. Disseminated infection จนไปติดเชื้อบริเวณข้อ หรือเป็นการติดเชื้อที่ทำให้เกิด reactive arthritis แต่ลักษณะนี้น่าจะเป็น asymmetrical involvement มากกว่า

2. Non-infection แบ่งเป็น immune และ non-immune process เช่น malignancy

โดยคิดถึงมากที่สุด คือ systemic disease ได้แก่

1. Infection เช่น tuberculosis แต่น่าจะเกิดเป็น pericarditis มากกว่า

2. Adult-onset Still's disease เพราะมีไข้ ปวดข้อ ตับโต และ neutrophilia แต่ต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปก่อน

3. Seronegative arthritis แต่ผู้ป่วยไม่ควรมีตบโตมาก และน่าจะมี nail involvement อีกทั้งถ้าเป็น vasculitis ที่มี cardiovascular involvement ก็น่าจะเป็น aortitis มากกว่า myocardium

4. Sarcoidosis พบมี myocardial involvement และ symmetrical polyarthritis ได้

5. Lymphoma เพราะมีตับโต แต่ joint involvement พบน้อยและควรเป็นแบบ asymmetry นอกจากนี้ยังพบ pericardial มากกว่า myocardial involvement

วิเคราะห์จากผล echocardiography พบ ejection fraction 70% แต่ไม่ทราบทำตอน heart failure ดีขึ้นแล้วหรือไม่ ถ้าทำตอนที่ heart failure แสดงว่าต้องเป็น diastolic failure ซึ่งสนับสนุนภาวะที่มี myocardial involvement ผลตรวจ ANA 1:160 homogeneous and fine speckled types แปลผลว่า low titer และ non-specific ผล CT ของ chest และ abdomen พบมี lymph nodes ใน mediastinum, chest และ abdomen ขนาดเล็กคิดว่าไม่ได้มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรค แต่จาก CT สามารถตัด adult-onset Still's disease ออกไปได้เพราะโรคนี้ไม่ค่อยพบการมีต่อมน้ำเหลืองโต และพบ ovarian cyst ที่ค่อนข้างใหญ่ คือ ประมาณ 4 ซม. การที่ lymph node imprint พบ yeast cell คิดว่าไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับ โรค เนื่องจากไม่น่าจะมี fungal infection ที่สามารถทำให้เกิด myocardial involvement ได้ ถ้าเกิดควรเป็น pericardial involvement มากกว่า ผล cervical lymph node และ bone marrow biopsy ไม่พบ granuloma และ malignancy มีแต่ hyperplasia ทำให้ไม่ได้ข้อมูลเพิ่มเติมมากนัก ดังนั้นสรุปตอนนี้ infectious process นึกถึงน้อยกว่าเพราะรักษานาน 1 เดือนไม่ดีขึ้น น่าจะเป็น immunologic disease มากกว่า โดยที่ไม่น่าจะเป็น lymphoma เพราะผล bone marrow biopsy ปกติ

ช่วงที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้รับการรักษาเรื่องปวดข้อด้วย prednisolone และ hydroxychloroquine พบว่าอาการปวดข้อดีขึ้น ส่วนเรื่องอ่อนเพลียไม่มีแรง ใน protocol สรุปว่าเป็นจาก hypokalemia แต่คิดว่าไม่น่าเป็นไปได้ หลังจากนั้นผู้ป่วยมาตรวจตามนัดตลอดจน 6 เดือนแต่อาการยังไม่

ดีขึ้น อาการปวดข้อลามไปที่ข้อเข่า และมี painful subcutaneous nodules ขึ้นที่แขนและลามขึ้นหนังศีรษะ แพทย์ที่ดูแลจึงเพิ่มยา methotrexate และค่อยๆ ลด prednisolone ลง ผลขึ้นเนื้อของ subcutaneous nodule พบเป็น lobular panniculitis ไม่พบลักษณะของ vasculitis ต่อมาผู้ป่วยยังคงน้ำหนักลดลงอย่างต่อเนื่อง และเริ่มมีอาการไอ ผล chest X-ray คิดว่า mediastinal area ด้านบนดูหนาขึ้น

บุษกร วิชาญภาพ

จาก chest X-ray พบว่ามี improvement of reticulonodular infiltration แต่ยังพอเห็น nodular opacities อยู่บ้าง และพบลักษณะที่เป็น air fluid cavity at left upper lung field ซึ่งคิดว่าเป็นลักษณะของ cystic bronchiectasis มากที่สุด

จาก CT findings พบ lung nodule at left upper lung field พบ intraabdominal lymph node (paraortic, hepatic, mesenteric and inguinal nodes) จึงขอวินิจฉัยแยกโรคภาวะ lung nodule with enlarged lymph nodes ได้แก่ metastasis, non Hodgkin's lymphoma และ infections

จาก film both hands พบลักษณะของ periarticular osteoporosis ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะทำให้นึกถึง arthritis, diffuse osteoporosis, bone marrow edema syndrome หรือ reflex sympathetic dystrophy

เจตทะนง แก้วสงคราม

ข้อมูลที่ได้เพิ่มเติม คือ cystic lesion at left upper lung field และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ eosinophils >1,500 เซลล์ ESR สูง และ hypercalcemia โดยที่ intact PTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ CT ของ abdomen ช้ำพบ lung nodule at left upper lung field, mediastinal and intraperitoneal lymphadenopathy, ovarian cyst ขนาดเท่าๆ เดิม ดังนั้นในขณะนี้จึงคิดว่าผู้ป่วยมี multisystem inflamma-

tory disease (liver, lung, heart, joint, skin) ที่ได้ steroid แล้วอาการของ heart failure ดีขึ้น แต่อาการของ polyarthritis เป็น partially response อีกทั้งอาการแย่ลงจากการลด steroid โดยดูจากการที่มี supraclavicular lymph node โตขึ้น จึงคิดถึงโรคที่มีลักษณะของ chronic inflammation มีก้อนมาก มี eosinophilia, hypercalcemia, lobular panniculitis ที่ตอบสนองต่อการให้ steroid และไม่มี vasculitis ซึ่งถ้า differential diagnosis จาก lobular panniculitis จะเข้าได้กับ SLE, alpha-1 anti-trypsin deficiency ซึ่งไม่เข้ากับคนไข้รายนี้ จึงขอคิดในทางกลับกัน คือ ถ้ามี lobular panniculitis จะตัดอะไรออกไปได้บ้างหรือสนับสนุนโรคอะไรบ้าง กล่าวคือการมี mediastinal lymph node โต adult onset Still's disease ออกไปได้ การมี eosinophilia ไม่ช่วยแยกโรคมากนักเพราะขึ้นได้ทั้ง granuloma และ lymphoma, sarcoidosis พบได้ทั้ง eosinophilia และ granuloma ได้ สำหรับ lymphoma ไม่น่าจะใช่ เพราะผู้ป่วยรายนี้มีอาการที่รุนแรงตั้งแต่แรก เช่น เหลืองมาก ถ้าจะเป็นควรเป็น hemophagocytic syndrome มากกว่า อีกทั้งในช่วงที่ผ่านมาไม่ได้ยาเคมีบำบัดเลย แต่อาการไม่ได้แย่ลง ถ้าเป็นการติดเชื้อก็ควรเป็น disseminated tuberculosis แต่ได้ steroid อาการก็ไม่ควรจะดีขึ้น ทำยที่สุดจึงนึกถึงโรค sarcoidosis มากที่สุด ซึ่งเป็น granulomatous disease ที่ยังไม่ทราบสาเหตุ มีอาการเข้าได้ และต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปก่อน จากคำถามจึงขอส่งตรวจเพิ่มเติม เพื่อพิสูจน์ว่ามี granuloma พิสูจน์ว่าไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบาย granuloma นั้นได้ และอาการเข้าได้ (lymph node, joint, liver) จึงขอส่งเป็น

1. Supraclavicular lymph node biopsy
2. Lung biopsy เพราะคำตอบไม่น่าอธิบาย

จาก supraclavicular lymph node biopsy ได้อย่างเดียว ยกตัวอย่างเช่นถ้าผล lymph node biopsy ออก

มาเป็น TB อาจเป็นผลจาก flare หลังการให้ steroid ก็ได้

3. Bronchoalveolar lavage for CD4/CD8 ratio ทำกรณีที่ tissue biopsy ไม่ได้คำตอบ

4. Serum and tissue angiotensin-converting enzyme (ACE) จากการที่ granuloma สร้างขึ้น

5. Kveim-Siltzbach test เป็นการนำเนื้อเยื่อของผู้ป่วยที่เป็น sarcoidosis มาฉีด intradermal ในผู้ป่วยที่สงสัย รอ 1 เดือนแล้ว biopsy ข้างว่าพบ granuloma หรือไม่ พบว่าการตรวจวิธีนี้มีความไวสูงถึงร้อยละ 98 แต่ปัจจุบันไม่นิยมทำแล้ว

การที่วินิจฉัย sarcoidosis สามารถอธิบายได้ว่าตอนแรกผู้ป่วยเป็น granulomatous myocarditis และมี hepatic granulomatosis ทำให้มี hepatomegaly และ intrahepatic cholestasis หรือเป็นการอุดตันบางส่วนที่เกิดจากต่อมน้ำเหลืองไปกดที่บริเวณท่อน้ำดี แล้วบังเอิญไปได้ steroid จากการรักษา thyroid storm ทำให้ granuloma ลดลงผู้ป่วยจึงอาการดีขึ้น อีกทั้งผู้ป่วยรายนี้ยังมีหลักฐานของ lymphoproliferation ทั้งในช่องอก ช่องท้องและต่อมน้ำเหลืองด้านนอก มีแคลเซียมในเลือดสูงจากการมี granuloma การที่ผู้ป่วยตาบอดอาจเกิดจาก uveitis ซึ่งเป็น manifestation ของ sarcoidosis ได้ แต่ข้อค้าน คือ sarcoidosis มักมี hilar node involvement แต่พบเกิดที่ lung parenchyma ได้ไม่บ่อย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้พบ lung nodule ขนาด 3 ซม. ซึ่งสามารถอธิบายได้ คือ

1. จากตัวโรคเอง ที่เป็น late stage ของ sarcoidosis ทำให้เกิดเป็น fibrocavitary lesion ได้ หรืออาจเป็น nodular pulmonary sarcoidosis

2. จากการติดเชื้อที่เป็นผลจากการรักษา เช่น tuberculosis, aspergillosis พบว่า sarcoidosis เป็นโรคที่เกิดจาก immune dysregulation โดยที่ถ้าผู้ป่วยไม่ได้ยากดภูมิคุ้มกันก็จะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

3. จากการรักษา เช่น methotrexate ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อปอด ซึ่งมักเกิดเป็น small nodule ได้

สำหรับสาเหตุการเสียชีวิตของโรคนี พบว่าในผู้ป่วยชาวตะวันตกมักเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา คือ pulmonary fibrosis with cor pulmonale ส่วนข้อมูลในผู้ป่วยชาวเอเชียมักเสียชีวิตจาก cardiac complication

ชุมชน สวนกระต่าย

อยากทราบความเกี่ยวข้องของ sarcoidosis และ lung involvement

ฉับพลิก กงพลพรหม

มักเป็น perilymphatic nodule และเด่นที่ upper and middle zones แต่ cavity ไม่ค่อยพบ

บุษกร วชิราภาพ

ในผล CT พบว่า lung involvement เป็นแบบ random และคิดว่า lesion ที่ left upper lobe เป็น bronchiectasis มากกว่า necrotic mass เพราะถ้าดูจาก lung window ไม่พบลักษณะของ wall enhancement หรือ nodule แต่เป็น air-filled space มากกว่า

ปญชวิษฐ์ จันทราบุรุษ

Clinical course ของผู้ป่วยค่อนข้างยาว และไม่แน่ใจว่าจากผลชิ้นเนื้อที่ left supraclavicular node เป็นตั้งแต่แรกหรือมาเกิดในภายหลัง

Cervical lymph node biopsy พบลักษณะของ reactive, T cell proliferation, B cells ที่เป็นส่วนของ follicle หายไป พบลักษณะของหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น lymphocytes, histiocytes, activated lymphoid cells อยู่ห่างกันและไม่มีลักษณะของ atypia สรุปว่าไม่เหมือน lymphoma แต่อาจเป็น angioimmunoblastic lymphoproliferative disease (AILD) ได้

Left supraclavicular lymph node bi-

opsy พบลักษณะของ granuloma มากมาย มี giant cells และ polymorphonuclear cells infiltrate และพบ organism ที่เป็น *Cryptococcus* จำนวนมาก อีกทั้งพบ area of necrosis เป็นบางส่วนบริเวณที่มีเชื้ออยู่ อย่างไรก็ตามไม่สามารถบอกระยะเวลาว่าเป็นมานานเท่าไรได้

เจตชนง แก้วสงคราม

คิดว่า cryptococcosis เป็นผลแทรกซ้อนจากการรักษามากกว่า เพราะถ้าเป็นจริงตั้งแต่สองปีก่อนผู้ป่วยไม่น่าจะอยู่นานถึง 2 ปีและไม่อธิบายเรื่อง myocardial and joint involvement แต่ sarcoidosis ไม่รักษาก็ได้เพราะเป็น self-limited disease

ชุมชน สวนกระต่าย

ผู้ป่วยรายนี้ติดตามอาการมานาน 6 เดือน ช่วงที่ได้ steroid และ methotrexate ยังคงมีน้ำหนักลด 1-2 กิโลกรัมต่อเดือน และบังเอิญได้ fluconazole เพื่อรักษาเรื่องเชื้อราในปาก ทำให้อาการเริ่มดีขึ้น ตรวจ serum cryptococcal antigen พบว่าได้ผล positive แต่ย้อนกลับไปเมื่อ 2 ปีก่อน หาข้อมูลพบว่าไม่ได้ส่งตรวจ serum cryptococcal antigen รวมถึง slide lymph node imprint ที่พบลักษณะของ yeast cells นั้นหาไม่พบ หลังจากได้ fluconazole ผู้ป่วยเริ่มน้ำหนักขึ้น 15 กิโลกรัม ค่อมน้ำเหลืองเริ่มยุบ และ chest X-ray พบว่า reticulonodular infiltration ลดลง ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเป็น disseminated cryptococcosis ตั้งแต่ต้น โดยที่ตอนไปขอนแก่นเป็น primary cryptococcal infection ที่เกิดใน normal host ซึ่งทำให้เกิดอาการเหลือง ตับโต และค่อมน้ำเหลืองโตที่คอ ในช่องท้องและช่องอกตั้งแต่แรก ซึ่ง primary cryptococcal infection ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์แบบ atypical pneumonia ก็ได้ และ cryptococcosis ยังสามารถอยู่ได้นาน 2 ปีโดยที่ไม่มี central nervous system involvement ได้ ถ้าผู้ป่วยรายนี้เป็น sarcoidosis ไม่น่ามีน้ำหนักลดตั้งแต่แรก

(ก่อนนอนโรงพยาบาลน้ำหนักลดไปแล้ว 5 กิโลกรัม) อย่างไรก็ตามคิดว่าคงต้องการการติดตามผู้ป่วยรายนี้ไปนานกว่านี้ จึงจะบอกได้ว่าเป็นโรคอะไรตั้งแต่แรก

เจตชนง แก้วสงคราม

Disseminated cryptococcosis สามารถอธิบายได้เรื่อง symmetrical polyarthritis แต่ควรจะเป็น oligoarthritis แต่คนนี้เหมือนเป็น reaction มากกว่า

ชัชฎา สอนกระต่าย

ในผู้ป่วยวัณโรคบางรายสามารถมาพบแพทย์

ด้วยอาการคล้าย reactive polyarthritis ที่เรียกว่า Poncet's disease ได้ แต่เท่าที่มีความรู้ไม่เคยมีรายงานจาก cryptococcosis แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็น chronic infection น่าจะมี reactive polyarthritis ได้

เจตชนง แก้วสงคราม

คิดว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคอะไรบางอย่างที่ได้ steroid แล้วทำให้เกิด cryptococcosis ตามมาตอนหลัง เพราะคิดว่า cryptococcosis ไม่สามารถอธิบายเรื่องตัวเหลืองได้ แต่ sarcoidosis สามารถมี liver involvement ได้

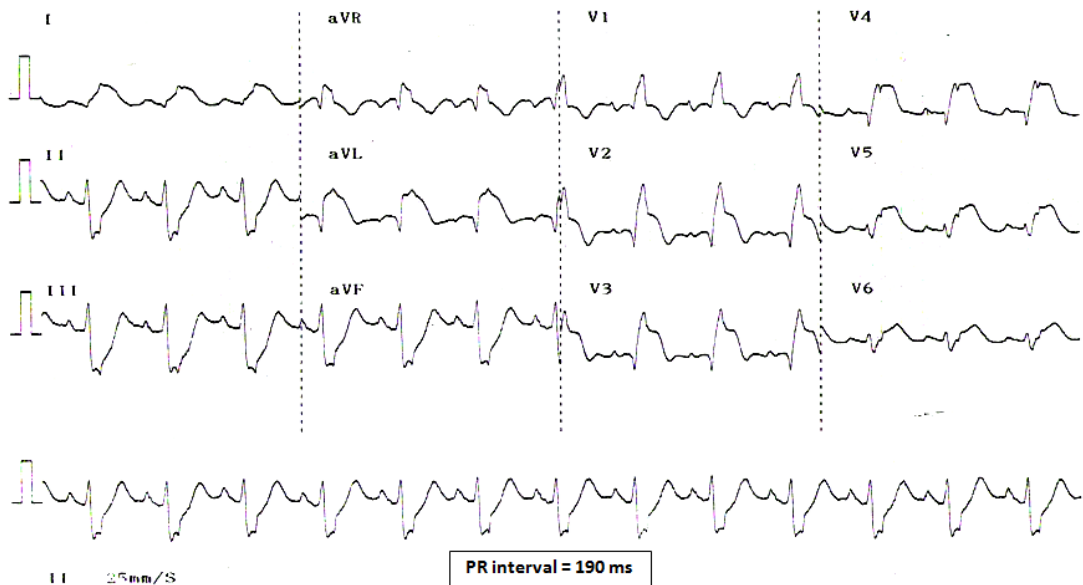
EKG quiz

*ไฟโรจน์ นัทรานุกุลชัย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บแน่นหน้าอกเป็นๆ หายๆ ประมาณ 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกายแรกพบ BP 130/80 mmHg, HR 94/min, no heart murmur, no clinical signs of congestive heart failure

EKG แรกพบดังภาพ (speed 25 mm/sec, voltage 10 mm/mV)



คำถาม

1. จงบอกความผิดปกติของ EKG นี้โดยละเอียด
2. จงบอกตำแหน่งพยาธิสภาพของเส้นเลือดที่ตีบตัน

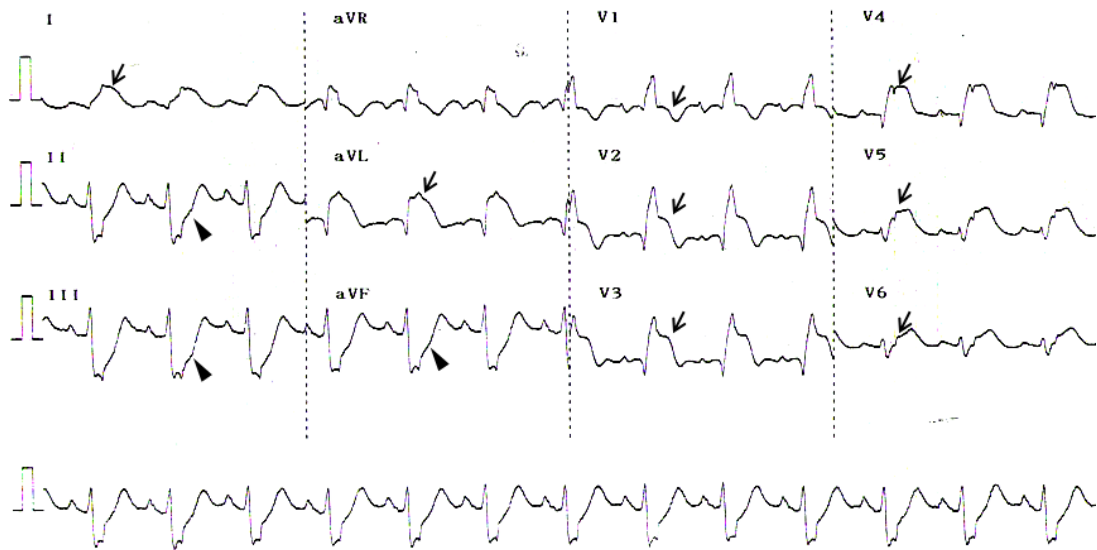
เฉลย

EKG แสดง basic rhythm คือ normal sinus rhythm 94/minute ร่วมกับ left axis deviation (-60 degree) โดยมี QRS complex ที่ตัวกว้างและมีลักษณะเข้าได้กับ pathological right bundle branch block (RBBB) pattern คือ มี Q wave ที่ V1-3 ร่วมกับ convex ST-segment elevation (ดูรูป รูปที่ 1) ตั้งแต่ V1-6 และ I, aVL ลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับ acute extensive anterior wall ST elevation myocardial infarction (STEMI) ซึ่งจะเห็นลักษณะ reciprocal ST-segment depression ที่ II, III และ aVF ร่วมด้วย (ดูรูป รูปที่ 1)

ถ้าสังเกตให้ดีโดยทั่วไป RBBB มักมี QRS axis ที่ปกติ แต่ในผู้ป่วยรายนี้มี left axis deviation ร่วมกับ มี criteria ของ left anterior fascicular block ซึ่งได้แก่

- Vectorcardiographic criteria: abnormal left axis deviation (usually between -45° and -60°)
- qR complex in the lateral limb leads (I และ aVL)
- rS pattern in the inferior leads (II, III และ aVF)
- Delayed intrinsicoid deflection in lead aVL (time from QRS onset to peak R >0.045 seconds)

เรียกภาวะที่พบ RBBB ร่วมกับ left anterior fascicular block ว่า bifascicular block ซึ่งหากพบร่วมกับภาวะ anterior wall MI ต้องสงสัยตำแหน่งรอยโรค (culprit lesion) ที่อยู่บริเวณ proximal left anterior descending (LAD) artery ที่อยู่ก่อนการแตกแขนงของ septal branch เนื่องจาก right

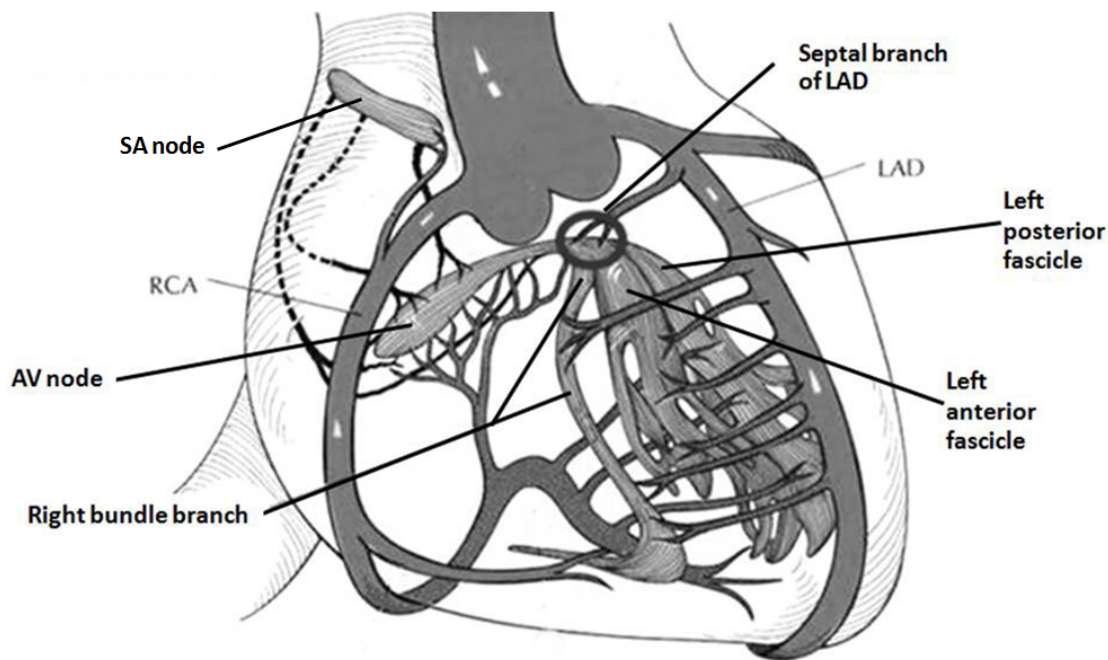


รูปที่ 1. แสดงลักษณะ EKG ของ acute extensive anterior wall ST elevation myocardial infarction with bifascicular block

bundle branch และ left anterior fascicle ส่วนใหญ่ถูกเลี้ยงโดย septal branch ของ LAD (ดังตำแหน่งวงกลมในรูปที่ 2) ดังนั้นหากมีการอุดตันหลอดเลือดแดงที่อยู่ก่อนตำแหน่งนี้ก็จะเกิดความผิดปกติของ EKG ในลักษณะนี้ได้ นอกจากนี้หากผู้ป่วยไม่ได้รับการขยายหลอดเลือดอย่างทันทั่วถึง ก็จะทำให้ infarcted area ขยายออกได้ (infarct extension) ซึ่งหากลามออกสู่ left posterior fascicle ก็ทำให้เกิด incomplete trifascicular block ได้ สังเกตได้จาก PR segment duration เริ่มยืดยาวออก หากทิ้งไว้ก็จะ

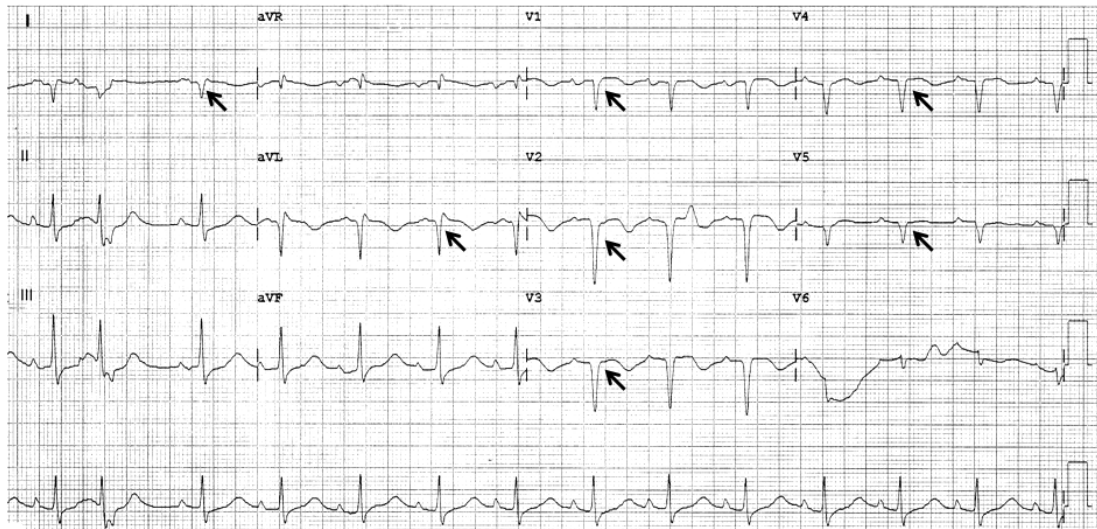
เกิด complete trifascicular block กลายสู่ complete heart block ได้ในที่สุด

จากรูปที่ 3 เป็นการตรวจ surface EKG ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจ จะเห็นได้ว่ามี deep Q waves (ลูกศร) เกิดขึ้นใน leads ที่มี ST elevation ก่อนหน้า บ่งบอกถึงการมี significant infarcted myocardium ในบริเวณดังกล่าว ร่วมกับ inferior leads กับมาเป็น positive axis และลักษณะ RBBB pattern ที่ chest leads หายไป บ่งบอกว่าเป็น transient ischemic bifascicular block



รูปที่ 2. แสดงภาพร่างความสัมพันธ์ของ coronary artery tree กับ electrical conduction pathway จะเห็นได้ว่า right bundle branch และ left anterior fascicle ถูกเลี้ยงโดย septal branch (ดังตำแหน่งวงกลม) ซึ่งแตกออกจากหลอดเลือดแดง left anterior descending (LAD)

RCA: right coronary artery, SA: sinoatrial, AV: atrioventricular



รูปที่ 3. แสดง EKG ที่ 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

เอกสารอ้างอิง

- S Horwitz, E Lupi, J Hayes. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left anterior fascicular block. Left axis deviation and delayed intraventricular conduction. *Chest* 1975;68:317-320.
- Chandrashekar Y, Kalita HC, Anand IS. Left anterior fascicular block: an ischaemic response during treadmill testing. *Br Heart J* 1991;65:51-2.
- Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation* 2007; 115:1154.
- Cortigiani L, Bigi R, Gigli G, et al. Prognostic implications of intraventricular conduction defects in patients undergoing stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Am J Med* 2003; 115:12.

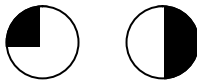
Spot diagnosis

ปริญญ์ บุรณทรัพย์ขจร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงอายุ 54 ปี แผนกตาปรึกษาเพื่อเตรียมผ่าตัด cataract ตรวจร่างกายพบ BP 160/100 mmHg
VA: right 20/50, left finger count 1 feet

Visual field confrontation test



จงให้การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายนี้



เฉลยรายที่ 1

ซักประวัติเพิ่มเติม

7 ปี รู้สึกว่ามือโตขึ้น หน้าเปลี่ยน น้ำหนักลด 2 กิโลกรัมใน 1 ปี ปัสสาวะ 2 ครั้ง/คืน หดประจำเดือน อายุ 48 ปี

5 ปี มาตรวจแผนกผู้ป่วยนอก พบความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะนานๆ ครั้ง

2 เดือน ตามัว 2 ข้าง ข้างซ้ายมากกว่าขวา ปัสสาวะ 2 ครั้ง/คืน

จะเห็นว่าผู้ป่วยบางรายไม่ได้มาหาด้วยอาการของ acromegaly และมาตรวจกับแพทย์ทั่วไปตามปกติ อาการผิดปกติเป็นมานานก่อนที่จะวินิจฉัยได้จนผู้ป่วยไม่ได้กล่าวถึง จึงต้องใช้การสังเกตจากแพทย์ผู้ตรวจ

ผลตรวจร่างกาย

Hyperostosis frontalis, prognathism

Thyroid 15 g, soft

Spade-like hands, sausage shaped finger

No galactorrhea & skin tag & acanthosis nigricans, Tinel sign negative

ผลการตรวจฮอร์โมน

Prolactin 11.1 (3–25 นาโนกรัม/มล.), cortisol 8.00 น. 11.9 ไมโครกรัม/มล.

FT4 1.52 (0.8–1.8 นาโนกรัม/มล.), TSH 0.759 (0.3–4.1 ไมโครยูนิต/มล.)

IGF-1 627 (50–475 นาโนกรัม/มล.)

ผล IGF-1 สูงกว่าค่าปกติ และหลังรับประทานน้ำตาล growth hormone สูงกว่า 1 นาโนกรัม/มล.

ทุกครั้ง ยืนยันการวินิจฉัยโรค

MRI pituitary: adenoma ขนาด 7x8x12 มม. right posterolateral aspect

Pathology: pituitary adenoma, mixed growth hormone and prolactin-producing adenoma

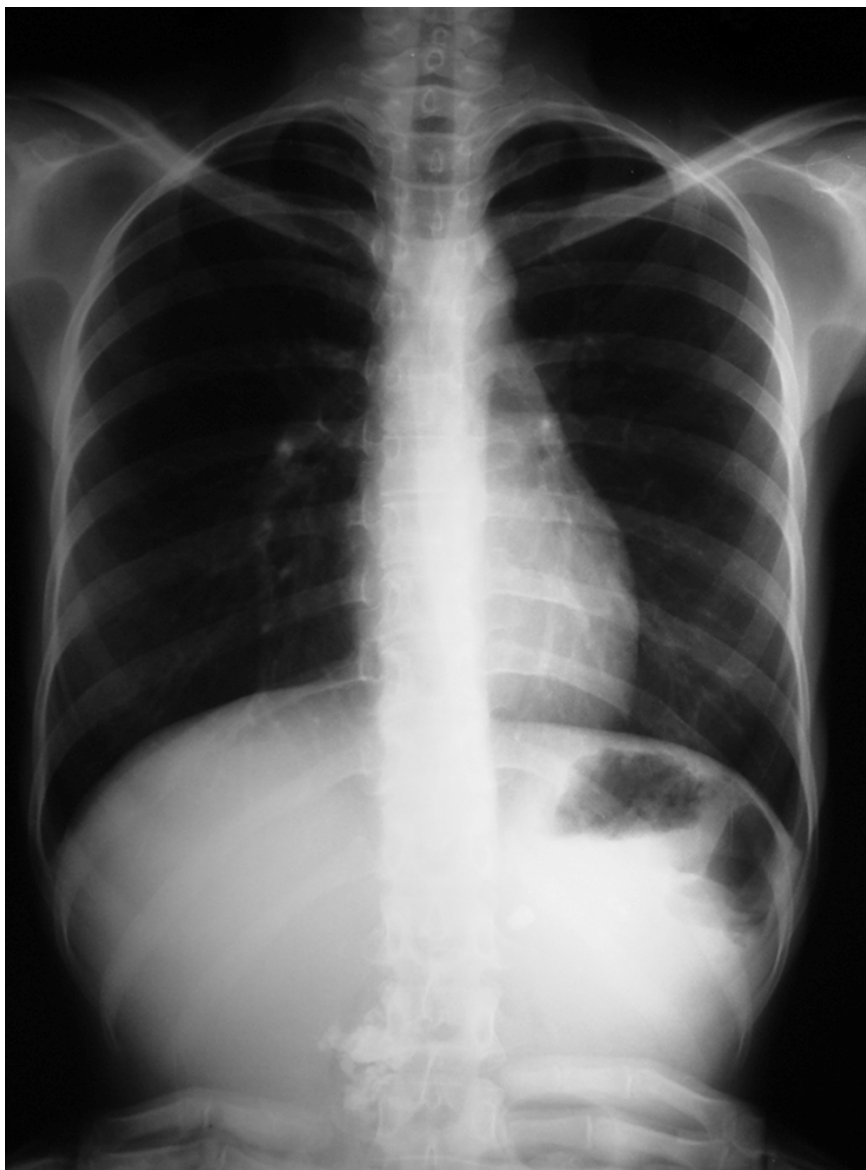
75 g oral glucose loading test (min)	0	30	60	90	120
Growth hormone (ng/ml)	13.8	11.8	21.5	18.4	16.0

รายที่ 2

หญิง 33 ปี เป็นเบาหวาน 11 ปี พี่น้อง 4 คน ไม่มีประวัติเบาหวานในครอบครัว
มาตรวจสม่ำเสมอที่แผนกอายุรกรรมตึกกปร.ชั้น 1 ได้รับ glipizide วันละ 10 มก. และ metformin
วันละ 1,500 มก.

ตรวจร่างกายเป็นผู้หญิงรูปร่างผอม

Fasting plasma glucose 90-186 มก./ดล. HbA1c 11-15.5%, urine protein 0.75 ก./วัน
ส่งมาปรึกษาเนื่องจาก มีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำบ่อย



เฉลยรายที่ 2

ผู้ป่วยเป็นเบาหวานตั้งแต่อายุน้อย รูปร่างผอมไม่มีลักษณะของการดื้ออินซูลินโรคที่เป็นไปได้คือ

1. Type 1 diabetes mellitus (DM) ผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้อินซูลินเป็นเวลานานเกิน 1 ปี โดยไม่มี diabetic ketoacidosis (DKA) ทำให้ตัดวินิจฉัยนี้ออกได้

2. Maturity onset diabetes of the young (MODY) จำเป็นต้องมีประวัติครอบครัวแบบ auto-somal dominant

3. Fibrocalculous pancreatopathy โรคเบาหวานที่เกิดจาก exocrine pancreas จะมีการทำลายทั้งอัลฟาเซลล์ที่ผลิตกลูคากอน และเบต้าเซลล์ที่ผลิตอินซูลิน ทำให้ขาดกลูคากอนที่จะช่วยลดความรุนแรงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ กับขาดอินซูลินที่จะช่วยลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จึงเห็นว่าแม้ระดับ HbA1c จะสูง แต่ผู้ป่วยก็ยังมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

Fibrocalculous pancreatopathy ไม่จำเป็นต้องมีอาการของ exocrine pancreatic insufficiency เช่นปวดท้อง ถ่ายเหลวเรื้อรัง การตรวจเพิ่มเติมซึ่งทำได้ในโรงพยาบาลทั่วคือ เอกซเรย์เพื่อดู calcification ในตับอ่อน ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็สามารถเห็นได้จากเอกซเรย์ปอดตั้งแต่วันแรกที่มาตรวจแต่ได้รับการวินิจฉัยเป็น type 2 DM

CME credit

การอ่านวารสารจุฬารายศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย

วารสารจุฬารายศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้บันทึกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถามชุดที่ 1

1. ความชุกของ medication-overuse headache ที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง พ.ศ. 2551-2553 เป็นอัตราร้อยละเท่าใด
 - A. 8.2
 - B. 9.2
 - C. 10.2
 - D. 11.2
 - E. 12.2
2. ข้อใดเป็นคำจำกัดความของภาวะ “medication-overuse headache” ตาม the International Headache Society
 - A. ปวดศีรษะ 10 วัน/เดือน ร่วมกับใช้ยากลุ่ม acetaminophen, opioids, ergotamine, triptan หรือ combined analgesics ติดต่อกัน ≥ 10 วัน/เดือน นาน 3 เดือน
 - B. ปวดศีรษะ 15 วัน/เดือน ร่วมกับใช้ยากลุ่ม acetaminophen, opioids, ergotamine, triptan หรือ combined analgesics ติดต่อกัน ≥ 10 วัน/เดือน นาน 3 เดือน
 - C. ปวดศีรษะ > 10 วัน/เดือน ร่วมกับใช้ยากลุ่ม opioids, ergotamine, triptan หรือ combined analgesics ติดต่อกัน ≥ 15 วัน/เดือน นาน 3 เดือน
 - D. ปวดศีรษะ > 15 วัน/เดือน ร่วมกับใช้ยากลุ่ม opioids, ergotamine, triptan หรือ combined analgesics ติดต่อกัน ≥ 15 วัน/เดือน นาน 3 เดือน
 - E. ปวดศีรษะ > 15 วัน/เดือน ร่วมกับใช้ยากลุ่ม simple analgesics ≥ 15 วัน/เดือน นาน 3 เดือน

3. ข้อใดถูกต้องกรณีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยหลังทำ ERCP
- A. Success rate เท่ากับร้อยละ 93.9 และร้อยละ 88.1 กรณีทำโดยแพทย์ผู้มีและไม่มีประสบการณ์ตามลำดับ
 - B. Complications เท่ากับร้อยละ 8.1 และร้อยละ 11.6 กรณีทำโดยแพทย์ผู้มีและไม่มีประสบการณ์ตามลำดับ
 - C. Length of stay มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10 ± 10 และ 10 ± 15 วัน กรณีทำโดยแพทย์ผู้มีและไม่มีประสบการณ์ตามลำดับ
 - D. กลุ่ม ERCP grades I-II มีค่าเฉลี่ยของ length of stay เท่ากับ 11 ± 8 และ 8 ± 11 กรณีทำโดยแพทย์ผู้มีและไม่มีประสบการณ์ตามลำดับ
 - E. กลุ่ม ERCP grades III-V มีค่าเฉลี่ยของ length of stay เท่ากับ 17 ± 13 และ 15 ± 19 กรณีทำโดยแพทย์ผู้มีและไม่มีประสบการณ์ตามลำดับ
4. ข้อใดถูกต้องในแง่การจัดลำดับความยากง่ายของการทำ ERCP
- A. ระดับที่ 1: การวินิจฉัยระดับง่าย
 - B. ระดับที่ 2: การวินิจฉัยระดับปานกลาง
 - C. ระดับที่ 3: การวินิจฉัยระดับยาก
 - D. ระดับที่ 4: การรักษาระดับยาก
 - E. ระดับที่ 5: การทำ ERCP ระดับขั้นสูง
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ pentoxifylline (PTX) ในผู้ป่วยโรคตับ
- A. ลดอัตราการตายในตับอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ชนิดรุนแรง
 - B. ลดอัตราการตายในตับแข็ง Child-Pugh class C
 - C. ลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่วางแผนจะผ่าตัดอวัยวะตับ
 - D. ลดอัตราการตายในโรคไขมันเกาะตับ
 - E. ลดอัตราการตายใน hepatorenal syndrome
6. จากคอลัมน์ “Journal club” ที่เป็นการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis โดย Meier และคณะ ข้อใดไม่ถูกต้อง
- A. มีการลดอคติที่เกิดจากการตีพิมพ์ (publication bias)
 - B. มีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกบทความให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์
 - C. มีการระบุคำจำกัดความของ “short term outcomes”
 - D. มีการวิเคราะห์บทความโดยผู้ประเมิน 2 ท่านที่เป็นอิสระต่อกัน
 - E. มีการประเมินผลการศึกษาโดยใช้ “test of homogeneity”
7. โรคใดต่อไปนี้สามารถให้การปวดข้อแบบ symmetrical polyarthritis ของ peripheral joints น้อยที่สุด
- A. Acute infection
 - B. Chronic infection
 - C. Malignancy
 - D. Osteoarthritis
 - E. Rheumatoid arthritis

8. ข้อใด ~~ไม่ใช่~~ criteria ของ left anterior fascicular block
- Vectorcardiographic criteria: abnormal left axis deviation
 - qR complex in lateral limb leads
 - rS pattern in inferior leads
 - Delayed intrinsicoid deflection in lead aVL
 - rSr' pattern in V1-2
9. ข้อใดพบได้ใน acromegaly ยกเว้น
- Prognathism
 - Microglossia
 - Spade-like hands, sausage shaped fingers
 - Acrochordon
 - Carpal tunnel syndrome
10. ผู้ป่วยหญิงอายุ 33 ปี เป็นเบาหวานมา 11 ปี ไม่มีประวัติเบาหวานในครอบครัว body mass index = 20 ไม่มีลักษณะ insulin resistance สามารถควบคุมเบาหวานโดยใช้ยารับประทาน ผู้ป่วยรายนี้เป็นเบาหวานชนิดใด
- Diseases of endocrine pancreas
 - Type 1
 - Type 2
 - MODY
 - Drug-induced diabetes mellitus

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 24 ฉบับที่ 4 ต.ค. - ธ.ค. 2554 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	A	B	C	D	E	
	2.	A	B	C	D	E	
	3.	A	B	C	D	E	
	4.	A	B	C	D	E	(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	5.	A	B	C	D	E	
	6.	A	B	C	D	E	
	7.	A	B	C	D	E	
	8.	A	B	C	D	E	
	9.	A	B	C	D	E	
	10.	A	B	C	D	E	

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

Clinical Practice Guideline 2011

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์

พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Innovation and Implementation in Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Clinical Practice Guideline 2010

พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย

พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

From Basic Science to Clinical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 4 มิถุนายน 2548

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Update in Problem-Based Medical Practices

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Maximizing Medical-Care Efficiency

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

A Practical Approach in Internal Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Rational Management in Medical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 1

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 2

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 3

พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 4

พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Diagnosis

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Therapeutics

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553

ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาย้ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬายาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด เพิ่ม 10 บาท ต่อ 1 เช็ค) หรือ
ธนาคาร หรือตัวแลกเงิน ส่งจ่าย ปรณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชูฉัตร สอนกระต่าย

ส่งมาที่ นายแพทย์ชูฉัตร สอนกระต่าย
วารสารจุฬายาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ
ที่อยู่
.....

ใบสมัครสมาชิก วารสารจุฬาอายุรศาสตร์

ชื่อ () นายแพทย์ () แพทย์หญิง
ที่อยู่

1. ที่ทำงาน.....

โทรศัพท์.....

2. คลินิก.....

3. บ้าน.....

โทรศัพท์.....

สถานที่ที่ต้องการให้ส่งวารสารคือ (1) (2) (3)

() ขอสมัครสมาชิกจุฬาอายุรศาสตร์

() ต้องการเป็นสมาชิกอายุรศาสตร์ต่อไป หมายเลขสมาชิกเดิม.....

พร้อมกันนี้ได้ชำระเงิน.....บาท เพื่อสนับสนุนวารสารนี้

ส่งมาที่ นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานภาพสมาชิก

1. ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์จุฬาฯ
2. ศิษย์เก่าแพทย์จุฬาฯ
3. สมาชิกภาควิชาอายุรศาสตร์ และอายุรแพทย์อื่นๆ
4. อื่นๆ ระบุ.....

หมายเหตุ

ผู้ใดต้องการสมัครเป็นสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ จะต้องเสียค่าสมัครเป็นสมาชิก ปีละ 200 บาท (สองร้อยบาทถ้วน) หรือจะบริจาคเงินกรุณาส่งตัวแลกเงินไปรษณีย์ หรือ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย