

การศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนอง กับกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองอัตราต้นหัวใจ
ต่อยาเบต้าบล็อกเกอร์ในการป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขด
ในหลอดอาหาร ในช่วงเวลา 3 เดือน

นางสาวปณิดา ปิยะจตุรวัฒน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A STUDY OF CORRELATION OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY CHANGE
IN EARLY CIRRHOTIC PATIENTS BETWEEN RESPONDER AND
NON-RESPONDER GROUPS IN HEART RATE AFTER RECEIVING
NON-SELECTIVE B-BLOCKER FOR PRIMARY VARICEAL
BLEEDING PROPHYLAXIS: 3 MONTHS FOLLOW UP

Miss Panida Piyachaturawat



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่น
ตัวในผู้ป่วยดับแข็งระยะเริ่มต้นเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่
มีการตอบสนอง กับกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองอัตราเต้น
หัวใจต่อยาเบต้าบล็อกเกอร์ในการป้องกันภาวะเลือดออก
จากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร ในช่วงเวลา 3
เดือน

โดย

นางสาวปณิดา ปิยะจตุรวัฒน์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อัสวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์)

ปณิดา ปิยะจตุรวัฒน์ : การศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนอง กับกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองอัตราเต้นหัวใจต่อยาเบต้าบล็อกเกอร์ในการป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอคในหลอดเลือดอาหาร ในช่วงเวลา 3 เดือน (A STUDY OF CORRELATION OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY CHANGEIN EARLY CIRRHOTIC PATIENTS BETWEEN RESPONDER ANDNON-RESPONDER GROUPS IN HEART RATE AFTER RECEIVINGNON-SELECTIVE B-BLOCKER FOR PRIMARY VARICEALBLEEDING PROPHYLAXIS: 3 MONTHS FOLLOW UP) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ดร. นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข, 34 หน้า.

ความเป็นมา หลายการศึกษาที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาเบต้าบล็อกเกอร์ในการป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอคในหลอดเลือดอาหารทั้งในปฐมภูมิและทุติยภูมิ ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษา ใช้วิธีวัดความแตกต่างของความดันเลือด (Hepatic venous pressure gradient; HVPG) เป็นตัวแทนของความดันพอร์ทัล แต่อย่างไรก็ตามในการวัดถือว่าเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงและยังไม่แพร่หลาย รวมถึงการศึกษาในปัจจุบันได้แสดงถึงความสัมพันธ์ที่ดีของค่าความยืดหยุ่นตับและค่าความแตกต่างของความดันเลือดพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลของยาเบต้าบล็อกเกอร์ ต่อค่าความยืดหยุ่นตับและอัตราการเต้นหัวใจ รวมถึงความสัมพันธ์

วิธีการวิจัย การวิจัยแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและตรวจพบหลอดเลือดดำชอคในหลอดเลือดอาหารที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเวลา เมษายน 2558 ถึง กุมภาพันธ์ 2559 จำนวนทั้งหมด 42 ราย ผู้เข้าร่วมทั้งหมดจะได้รับการตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจและวัดความยืดหยุ่นของตับทั้งก่อนและหลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ ในช่วงเวลา 3 เดือน โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มอัตราเต้นหัวใจตอบสนอง คือ ผู้ที่อัตราการเต้นหัวใจ 50-55 ครั้ง/นาที หรือลดลง ร้อยละ 25 จากเริ่มต้น และกลุ่มอัตราเต้นหัวใจไม่ตอบสนอง ไม่ไปตามเกณฑ์ข้างบน หลังจากที่ได้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ขนาดสูงสุดหรือขนาดยาที่ไม่มีผลข้างเคียง

ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมจนจบการศึกษา จำนวน 39 ราย จาก 42 ราย มีอายุเฉลี่ย

58.1+10.6 ปี และเป็นเพศชาย ร้อยละ 59 มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ออกจากการศึกษา เนื่องจากอาการเนื่องด้วย 1 ราย ตรวจพบก้อนในตับ และอีก 2 ราย ไม่มาตรวจติดตาม ผู้ป่วย 39 ราย สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม ตามการตอบสนองของอัตราเต้นหัวใจ โดยพบว่า กลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง 16 คน (คิดเป็นร้อยละ 41) กลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง 23 คน (คิดเป็นร้อยละ 59) โดยพบว่าข้อมูลทั่วไป ดัชนีมวลกาย ภาวะเบาหวาน สาเหตุของโรคตับแข็ง ความรุนแรงของตับแข็ง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าเอนไซม์ตับ ค่าอัลบูมิน ค่าเกร็ดเลือด ค่าการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่าง 2 กลุ่มการตอบสนองของอัตราเต้นหัวใจ ค่าความยืดหยุ่นของตับก่อนได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ ในกลุ่มที่อัตราการเต้นของหัวใจตอบสนอง และ กลุ่มอัตราการเต้นของหัวใจไม่ตอบสนอง มีค่า 24.7(14) และ 20.9(8) ตามลำดับ (p=0.32) ค่าความยืดหยุ่นตับที่ 3 เดือน หลังจากรับยาเบต้าบล็อกเกอร์ มีค่า 19.7(12) และ 16(9) ตามลำดับ (p=0.93) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับ -5.6 kPa ในกลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง และ -0.7 kPa ในกลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง ตามลำดับ (p=0.23) ค่าความยืดหยุ่นตับที่เปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า ค่าความยืดหยุ่นตับ มีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางลดลงทั้ง 2 กลุ่ม หลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ ความสัมพันธ์การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ และกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองอัตราการเต้นของหัวใจ โดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบพอยท์ไบซีเรียล ค่าเท่ากับ 0.23 (p=0.15)

สรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอคในหลอดเลือดอาหาร แต่อย่างไรก็ตามทำให้เราเห็นแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นของตับที่ลดลงหลังได้รับยา ซึ่งนำไปสู่คำถามวิจัยต่อไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติ
.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
.....

ปีการศึกษา 2558

5774045530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: TRANSIENT ELASTOGRAPHY / FIBROSCAN, LIVER STIFFNESS / HEPATIC VENOUS PRESSURE GRADIENT (HVPG) / NON-SELECTIVE B BLOCKER

PANIDA PIYACHATURAWAT: A STUDY OF CORRELATION OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY CHANGE IN EARLY CIRRHOTIC PATIENTS BETWEEN RESPONDER AND NON-RESPONDER GROUPS IN HEART RATE AFTER RECEIVING NON-SELECTIVE B-BLOCKER FOR PRIMARY VARICEAL BLEEDING PROPHYLAXIS: 3 MONTHS FOLLOW UP. ADVISOR: ASSOC. PROF. SOMBAT TREEPRASERTSUK, M.D., Ph.D., 34 pp.

Background: Non-selective B-blocker (NSBB) is recommended for primary prophylaxis of variceal bleeding. To determine the pharmacological response, the hepatic venous pressure gradient (HVPG) is the surrogate marker. However, the measurement of HVPG is invasive and expensive. Recent studies showed a good correlation between HVPG and transient elastography (TE) in patients with early cirrhosis. The impact of treatment with non-selective B-blocker (NSBB) on the correlation of TE and heart rate (HR) response has not been studied.

Methods: We prospectively enrolled 42 early cirrhotic patients who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD) for esophageal varice (EV) surveillance and showed small EV, during Apr 2015 - Feb 2016 at the King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH), Bangkok, Thailand. All participants were measured TE and heart rate before and 3 months after receiving NSBB for primary variceal bleeding prophylaxis. The patients were divided into 2 groups: the heart rate (HR) responders (HR 50-55 beats/min or HR reduced > 25% from baseline) and the HR non-responder (HR was not reduced as above after adjusting maximal or tolerated doses of NSBB and the systolic blood pressure (SBP) was more than 90 mmHg). During follow-up, 3 patients were dropped out due to one of them developed HCC and the others were lost to follow-up.

Results: The 39 early cirrhotic patients were analyzed with mean age of 58.1 + 10.6 years and 59% of them were male. There were 16 patients in the HR responder group (41%) and 23 patients were in the HR non-responder group (59%). The etiologies of cirrhosis, baseline characteristics and level of aminotransferases were not different between two groups. Baseline TE of patients in HR responder and HR non-responder group were 24.7(+14) and 20.9(+8) kPa (p=0.32), respectively whereas the second TE which performed at 3 months after taking of NSBB were 19.7(+12) and 16(+9) kPa (p=0.93), respectively. The mean change in TE were -5.6 kPa in HR responder and -0.7 kPa in HR non-responder group (p=0.23). The percentage of TE change were not significantly different between both groups but showed trend to decrease in both groups. In addition, we categorized cirrhotic patients into 2 groups by TE response (defined as who reduced TE during the follow-up period) which was shown in table 2. There were 25 (64.1%) patients showing reduced TE during the follow-up period. The overall mean TE value change was -2.94 kPa. By using point biserial correlation analysis, the transient elastography and heart rate response were not well correlated (r=0.23, p=0.15).

Conclusion: In early cirrhotic patients receiving NSBB for primary variceal bleeding prophylaxis, the change of heart rate and transient elastography were not correlated. The measurement of 2nd TE showed trend to decrease under NSBB effect in most of patients. It needs a further study to confirm that the monitoring of transient elastography change may be a better predictor for pharmacological response than the heart rate response.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ ตริประเสริฐสุข และอาจารย์ นายแพทย์ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่าดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด เก็บผลตรวจค่าความหนาแน่นของตับและขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ค
สารบัญตาราง.....	ค
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3.วัตถุประสงค์การวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
การดำเนินโรคและการรักษาภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล.....	7
การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล.....	8
เครื่องมือ Transient Elastography และการนำมาประยุกต์ใช้.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12

3.1 รูปแบบการวิจัย	12
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
3.3 ขนาดตัวอย่าง	13
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	15
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	18
3.6 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	18
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	19
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล	19
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	25
5.1 อภิปรายผล และสรุปผล	25
5.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา	25
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้	27
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้.....	27
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	27
รายการอ้างอิง	28
รายการอ้างอิง	32
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	34

สารบัญตาราง



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
แผนภูมิที่ 2 แสดงแผนโครงร่างงานวิจัย.....	15



สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	21
รูปภาพที่ 2 แสดงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับ กับ การตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ ค่าเท่ากับ 0.234 ($p=0.152$).....	24



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดง Child-Turcotte-Pugh (CTP) scoring system เพื่อประเมินระยะความรุนแรง ของตับแข็ง ⁽²⁾	3
ตารางที่ 2 แสดงค่าความยืดหยุ่นของตับในภาวะโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆที่มีพังพืด ⁽³⁰⁾	10
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (จำนวน 39 คน).....	23
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลโดยแบ่งตามค่าความยืดหยุ่นของตับที่เปลี่ยนแปลง.....	24



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ตับแข็งเป็นภาวะในระยะท้ายที่เป็นผลมาจากการอักเสบเรื้อรังของตับ โดยเซลล์ตับถูกทำลาย ทำให้โครงสร้างของตับเสียไป ถึงแม้สาเหตุของโรคตับแข็งในผู้ป่วยมีมากมาย ภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้คือความดันเลือดของพอร์ทัลสูงขึ้น (portal hypertension) ทำให้เลือดผ่านตับได้น้อยลง ส่งผลให้มีการเปลี่ยนทางไหลเวียนของเลือดโดยหลอดเลือดดำของอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียงต้องรับเลือดเพิ่มขึ้น มีการขยายของผนังหลอดเลือดโป่งพอง มีความดันที่มากขึ้น ท้ายที่สุดส่งผลให้มีหลอดเลือดดำขอด มีน้ำในช่องท้อง เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะมีอัตราการตายที่สูงกว่าคนทั่วไป ภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายและพบบ่อยคือ ภาวะเสียเลือดจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหารและกระเพาะอาหารแตก (variceal bleeding)

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาถึงยาต่างๆที่นำมาใช้เพื่อช่วยลดความดันเลือดของพอร์ทัล และช่วยป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร มีรายงานข้อมูลการศึกษาจำนวนมากที่สนับสนุนการใช้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ ในการป้องกันเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร จนได้มีการกำหนดออกมาเป็นแนวทางปฏิบัติ (AASLD guideline 2007) ที่นำไปถือปฏิบัติใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นการดูแลรักษามาตรฐานในปัจจุบัน ด้วยปัจจุบันวิธีการตรวจติดตามเพื่อประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยและประสิทธิผลหลังจากได้รับยาสำหรับป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร ใช้วิธีการวัดความแตกต่างของความดันเลือดพอร์ทัล (Hepatic venous pressure gradient, HVPG) ซึ่งมีความเสี่ยงและต้องการความชำนาญในการดำเนินการ พบว่าหลังจากผู้ป่วยที่ได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ บางกลุ่มที่มีค่า HVPG น้อยกว่าเท่ากับ 12 มิลลิเมตรปรอท หรือค่า HVPG ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 จากค่าเริ่มต้น ผู้ป่วยมีอัตราการรอดตายเพิ่มขึ้น และการเกิดภาวะเลือดออกลดลงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีค่า HVPG ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามวิธีการ HVPG ไม่ได้นำมาใช้อย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีข้อจำกัดของหัตถการ และความเสี่ยงของหัตถการ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้แนวทางการปรับขนาดของยาเบต้าบล็อกเกอร์ ไปจนถึงขนาดที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยจะรับได้โดยไม่มีอันตรายจากผลข้างเคียงของยา ร่วมกับอัตราการเต้นของหัวใจลดลงร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น หรือประมาณ 50-55 ครั้ง/นาที โดยในวิธีการดังกล่าวจะไม่ทราบถึงประสิทธิภาพที่แท้จริงของการป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร

ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันมีเครื่องมือใหม่ที่สามารถวัดประเมินความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อตับ (Fibroscan, Transient elastography) ได้นำมาใช้ในการวัดพังผืดในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังนอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับสอดคล้องกับค่า HVPG ในผู้ป่วยตับแข็งโดยเฉพาะระยะเริ่มต้น ดังนั้นการวิจัยจึงมีความคิดที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนอง กับกลุ่มไม่มีการตอบสนองในการลดลงของอัตราการเต้นหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร และถ้ามีความสัมพันธ์กัน เราสามารถนำข้อมูลนี้ไปต่อยอดเพื่อใช้เครื่องวัดความยืดหยุ่นของตับเป็นเครื่องมือในการประเมินประสิทธิภาพการเข้ายาในการป้องกันภาวะเลือดออกในอนาคตได้

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก: ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราการเต้นของหัวใจ และกลุ่มไม่มีการตอบสนองอัตราการเต้นของหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหารมีค่าเท่าใด

คำถามรอง: การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนอง กับกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองการตอบสนองอัตราการเต้นของหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหารมีค่าเท่าไร และแตกต่างกันหรือไม่

การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นของกลุ่มที่มีการตอบสนองการลดลงของอัตราการเต้นหัวใจ และกลุ่มไม่มีการตอบสนองการลดลงของอัตราการเต้นหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหารมีความสัมพันธ์กันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนอง กับกลุ่มไม่มีการตอบสนองอัตราการเต้นของหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร

1.4 สมมติฐาน

ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ของกลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ กับกลุ่มไม่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขดในหลอดอาหารมีค่าไม่เท่ากัน และกลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ มีค่าเท่ากับ 0.5 ($r = 0.5$)

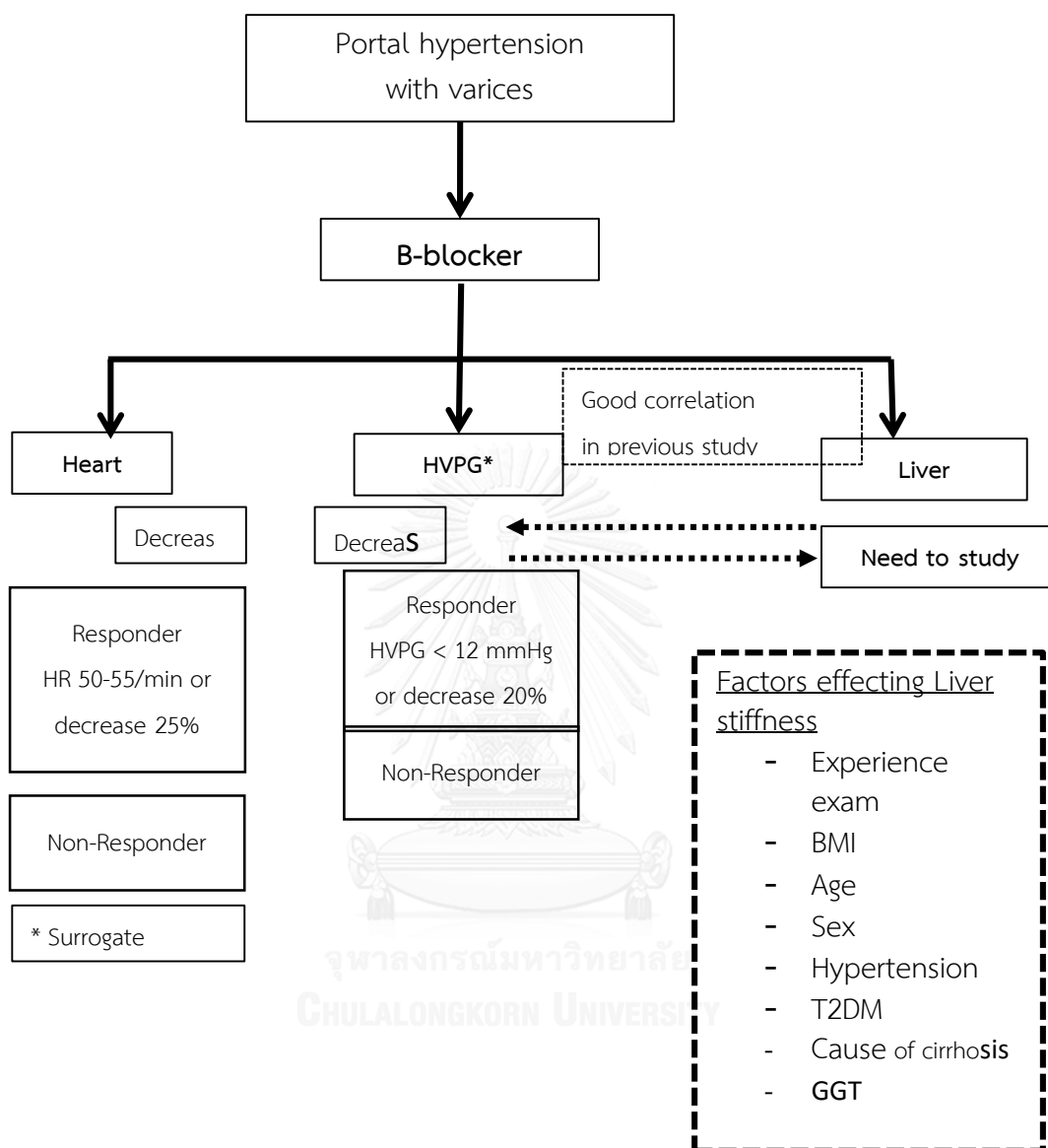
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่ประเมินระยะและความรุนแรงของตับแข็งด้วย Child-Turcotte-Pugh (CTP) scoring system น้อยกว่า 10 และ clinical stage of cirrhosis ขั้นที่ 1-2(1)

ตารางที่ 1 แสดง Child-Turcotte-Pugh (CTP) scoring system เพื่อประเมินระยะความรุนแรงของตับแข็ง⁽²⁾

เกณฑ์	คะแนน		
	1	2	3
Hepatic encephalopathy	None	Grade I or II	Grade III or IV
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin(g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (sec > control)	<4	4-6	>6
Or INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1.7.1 กลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ (Heart rate responder) คือ ผู้ป่วยที่อัตราการเต้นหัวใจ 50-55 ครั้งต่อนาที หรือลดลงร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น โดยที่ความดันซิสโตลิกมากกว่าเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท หลังจากได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม

1.7.2 กลุ่มที่ไม่ตอบสนองอัตราเต้นหัวใจ (Heart non-responder) คือ

1.7.2.1 ผู้ป่วยที่อัตราเต้นหัวใจไม่เป็นไปตามเกณฑ์ข้อข้างบน หลังจากได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม

1.7.2.2 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปรับยาเบต้าบล็อกเกอร์ได้ตามเกณฑ์ เนื่องจากผลข้างเคียงของยา เช่น หน้ามืด ความดันซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท

1.7.3 กลุ่มที่มีการตอบสนองค่าความยืดหยุ่นระดับ (TE responder) คือ ผู้ที่มีค่าความยืดหยุ่นระดับลดลง ในช่วงเวลา 3 เดือนที่ตรวจติดตาม

1.7.4 กลุ่มที่ไม่ตอบสนองค่าความยืดหยุ่นระดับ (TE non-responder) คือ ผู้ที่มีค่าความยืดหยุ่นระดับคงที่ หรือเพิ่มขึ้น ในช่วงเวลา 3 เดือนที่ตรวจติดตาม

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. เพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความยืดหยุ่นของระดับกับการเปลี่ยนแปลงอัตราเต้นหัวใจ โดยประเมินจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ที่จะได้จากการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งสหสัมพันธ์ระหว่างค่าการเปลี่ยนแปลงของความยืดหยุ่นของระดับกับการเปลี่ยนแปลงอัตราเต้นหัวใจ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้น สามารถอธิบายได้ในทางคลินิกจากการศึกษาต่างๆ
2. ค่าการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นของระดับ อาจสามารถใช้เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการช่วยประเมินประสิทธิภาพ และตรวจติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร ซึ่งสามารถประเมินได้จากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ กล่าวคือถ้ามีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ที่ดี (มากกว่า 0.5) ก็แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นของระดับ มีสหสัมพันธ์ที่ดีกับการเปลี่ยนแปลงอัตราเต้นหัวใจ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้นหลังจากได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ และน่าจะนำไปต่อยอดเป็นเครื่องมือที่ช่วยในการตรวจติดตามประสิทธิภาพของการรักษาเพื่อป้องกัน การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารของในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

การค่าความยืดหยุ่นของตัวที่อาจมีความคลาดเคลื่อนได้ วิธีแก้ไขปัญหาคือ การตรวจที่เป็นมาตรฐาน และควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อค่าความยืดหยุ่นของตัว



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การดำเนินโรคและการรักษาภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ มีภาวะแทรกซ้อนจากความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล (portal hypertension) เช่น เลือดออกจากหลอดเลือดดำชอด น้ำในช่องท้อง เป็นต้น และอัตราการตายที่สูงกว่าคนทั่วไป ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ ภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอดในหลอดอาหาร (variceal bleeding) โดยพบว่าผู้ป่วยตับแข็งเมื่อมีหลอดเลือดดำชอดในหลอดอาหารแล้ว จะมีโอกาสเลือดออกเพิ่มขึ้นร้อยละ 12-15 ต่อปี⁽³⁾ และพบอัตราการตายจากเลือดออกสูงถึงร้อยละ 15-20^(1, 3, 4)

การศึกษาถึงการดำเนินของโรคตับแข็ง และความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล มีรายงานต่อเนื่องมาหลายปีโดยได้พบว่าภาวะแทรกซ้อนของโรคที่เกิดขึ้นแปรตามระดับค่าความดันเลือดจากพอร์ทัลที่สูงขึ้น โดยค่า HVPG มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตรปรอท เป็นระดับที่บ่งชี้ถึงภาวะความดันพอร์ทัลสูง และเป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางคลินิก⁽¹⁾ ดังนั้นได้มีความพยายามที่จะนำค่าความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลมาใช้ในการทำนายการดำเนินของโรค และใช้ประเมินประสิทธิผลของการรักษา นอกจากนี้ การศึกษายังได้รวมไปถึงการนำมาใช้ทำนายประสิทธิผลในการรักษาของยาต่างๆ ได้แก่ ยา non-selective B-blocker, isosorbide-5-mononitrate และ simvastatin เป็นต้น ซึ่งเป็นยาที่นำมาใช้ลดความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลและหวังผลในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอด⁽⁵⁻¹⁴⁾

ปัจจุบันมีการนำ non-selective B-blocker มาใช้อย่างกว้างขวางเพื่อลดความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล และป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำชอดในอนาคตทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีเลือดออก และเคยมีเลือด ออกแล้ว (primary and secondary prophylaxis variceal bleeding)⁽¹⁵⁾ มีการศึกษาทำเป็น meta-analysis ใน primary prophylaxis⁽⁷⁾ และ ใน secondary prophylaxis⁽⁹⁾ ซึ่งข้อมูลชี้ไปในแนวบวกทางเดียวกันที่สนับสนุนการใช้ non-selective B-blocker และมีสรุปออกมาเป็นแนวทางมาตรฐานในการรักษาตาม AASLD guideline 2007⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามหลังจากที่มีแนวทางการรักษาในการใช้ non-selective B-blocker ดังกล่าวในการป้องกันภาวะเลือดออกทั้งใน primary และ secondary นั้นแล้ว ก็ยังมีอีกหลายการศึกษาตามมาที่สนับสนุน เช่น แนวทาง Baveno VI consensus^(17, 18) เป็นต้น จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นทำให้ non-selective B-blocker จึง

กลายเป็นการดูแลรักษาหลักตามมาตรฐานในปัจจุบันเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำ
 ขอดในอนาคต

Pascoli และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้ศึกษาถึงความคุ้มค่าทั้งในด้านประสิทธิภาพในการป้องกัน และ
 ทางด้านเศรษฐศาสตร์ในการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ในผู้ป่วยตับแข็งในระยะเริ่มต้น ติดตามผู้ป่วย 2
 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เริ่มให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ตั้งแต่หลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหารมีขนาดเล็ก กลุ่มที่ 2
 ตรวจติดตามด้วยการส่องกล้อง เมื่อพบว่าหลอดเลือดขอดมีขนาดปานกลางถึงใหญ่จึงเริ่มยาเบต้า
 บล็อกเกอร์ พบว่าการเริ่มให้ยาตั้งแต่ในขณะที่หลอดเลือดดำขอดมีขนาดเล็ก มีความคุ้มค่ามากกว่า
 การติดตามด้วยการส่องกล้อง โดยอัตราการเกิดเลือดออกในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 เป็นร้อยละ 24
 และร้อยละ 60 ตามลำดับ

การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล

ด้วยการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันเลือด
 สูงจากพอร์ทัล ได้จากความสามารถในการลดความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลได้ ซึ่งได้มีการศึกษาการ
 วัดค่าความแตกต่างความดันเลือดพอร์ทัล (Hepatic venous pressure gradient: HVPG) แล้ว
 พบว่าค่าดังกล่าวสามารถนำมาใช้เป็นตัวแทนของค่าความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล (surrogate
 marker)⁽²⁰⁻²³⁾ ในหลายการศึกษารายงานถึงการลดลงของ HVPG ที่น้อยกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท
 หรือลดลงร้อยละ 20 จากค่าเริ่มต้น จะได้รับการพิจารณาว่าเป็นกลุ่มที่มีการตอบสนอง
 (hemodynamic responders) สามารถลดอัตราการเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอด และลดอัตรา
 การตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²²⁾

Villanueva และคณะ⁽²⁴⁾ ทำการศึกษาการตอบสนอง (Hemodynamic response) ต่อยาเบต้า
 บล็อกเกอร์ โดยประเมิน HVPG ซ้ำ ที่ช่วงระยะเวลา 1-3 เดือนหลังให้การรักษา พบว่าสามารถทำนาย
 ผลในระยะยาว (long term outcome) ถึงโอกาสการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดใน
 ระยะเวลา 2 ปีเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ตอบสนอง และไม่ตอบสนองซึ่งมีค่าร้อยละ 4 และร้อยละ 46
 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่ามีสัดส่วนผู้ป่วยที่ตอบสนองเป็นร้อยละ 70⁽²⁴⁾

Maddur และคณะ⁽²⁵⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะ
 เลือดออกจากหลอดเลือดอาหาร พบว่ามีเพียงร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก
 ได้รับยาที่ขนาดเหมาะสม แต่อย่างไรก็ตาม การวัด HVPG เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยง และยังไม่
 แพร่หลาย ในทางปฏิบัติ จึงไม่ได้มีการแนะนำให้ทำ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ปรับขนาดของยาเบต้า
 บล็อกเกอร์ ไปจนถึงขนาดที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยรับได้และไม่มีอันตรายจากผลข้างเคียงของยา ร่วมกับการ

ประเมินอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น หรือ ประมาณ 50-55 ครั้ง/นาที⁽¹⁶⁾ ซึ่งผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินประสิทธิภาพที่แท้จริงของการป้องกัน จะเห็นได้จากอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดดำของคอกสูงอยู่ แม้จะมีการแนะนำให้ใช้ non-selective B-blocker มาเป็นเวลากว่าสิบปีแล้ว หรือแม้ใช้ร่วมกับหัตถการอื่นๆ เช่น esophageal band ligation ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกจากหลอดเลือดดำของคอกแตก ทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะตรวจติดตาม และประเมินประสิทธิผลในการป้องกันที่แท้จริงในการใช้ยา non-selective B-blocker นอกเหนือจากปัจจัยเรื่องการใช้ยาประจำวันอย่างสม่ำเสมอ^(25, 26)

เครื่องมือ Transient Elastography และการนำมาประยุกต์ใช้

จากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องมือ Transient Elastography (Fibroscan™) ขึ้นมาเพื่อใช้ในการวัดค่าพังผืดหรือความยืดหยุ่นของตับ (Liver stiffness) โดยอาศัย หลักการของการส่งคลื่นความสั่นสะเทือนและรับสัญญาณด้วยหัวอัลตราซาวนด์ มาแปลเป็นค่าพังผืด และค่าความหนาแน่นของตับ โดยจะวางหัวอัลตราซาวนด์ที่ระหว่างซี่โครงช่องที่ 7 และ 8 ตัดกับเส้นสมมติจากกึ่งกลางรักแร้ (mid axillary line) ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับที่จะขึ้นเนื้อที่ตับ ซึ่งปริมาตรที่ได้จากการวัดมีปริมาตรที่มากกว่าการเจาะชิ้นเนื้อตับถึง 100 เท่า⁽²³⁾ ทั้งนี้ค่าที่ได้จากการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับ ประกอบด้วย 2 ส่วน คือส่วนที่เป็นเนื้อตับ (parenchymal component) และ ส่วนที่เป็นส่วนประกอบของเลือด (vascular component) จึงเป็นที่มาของการนำมาใช้ประเมินผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังและตับแข็ง นอกจากนี้ยังเป็นการตรวจที่สามารถทำได้ง่าย ใช้เวลารวดเร็ว และไม่มีอันตราย (non-invasive) จึงได้มีการศึกษาเพิ่มมากขึ้นทั้งนี้เพื่อนำมาใช้ประเมินภาวะพังผืด หรือวินิจฉัยภาวะตับแข็งระยะแรกในผู้ป่วยตับเรื้อรัง ซึ่งนำมาสู่การประยุกต์ใช้ เพื่อทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับ⁽²⁷⁻²⁹⁾

ตารางที่ 2 แสดงค่าความยืดหยุ่นของตับในภาวะโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆที่มีพังพืด⁽³⁰⁾

ภาวะพังพืด Fibrosis stage	ภาวะพังพืดรุนแรงปานกลาง (> F3)			ภาวะพังพืดรุนแรงมาก (F4)		
	ค่าตัด ออก Cut-off (kPa)	ความไว Sensitivity (%)	ความจำเพาะ Specificity (%)	ค่าตัดออก Cut-off (kPa)	ความไว Sensitivity (%)	ความจำเพาะ Specificity (%)
โรค Disease						
1.ไวรัสตับ อักเสบบี	9.5	73	91	12.5	87	91
2.ไวรัสตับ อักเสบบี	8.4	84	76	13.4	60	93
3.ตับแข็งไขมัน	8.7	84	83	10.3	92	88
4.ตับอักเสบ จาก แอลกอฮอล์	11.6	87	89	22.7	84	83
5.ตับอักเสบบี โตอิมมูน	9.8	91	90	17.3	93	95

ค่าตัดออก Cut-off (kPa) คือค่า Liver stiffness ที่วัดได้จากเครื่อง Fibroscan หน่วยเป็น kPa

นอกจากนี้ยังพบว่าอาจจะนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคแทนค่า HVPG โดย Bureau และคณะ⁽³¹⁾ ศึกษาการใช้ค่าความยืดหยุ่นของตับเพื่อทำนายการวินิจฉัยความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล (HVPG มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตรปรอท) ค่าตัดออก เท่ากับ 21 kPa มีค่าความรู้สึกไวร้อยละ 90 ค่าความจำเพาะร้อยละ 93

Robic และคณะ⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของ ค่าความยืดหยุ่นของตับ (Liver stiffness) และ HVPG โดยใช้ค่า Fibroscan cut-off 21 kPa อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า พบว่าค่าสหสัมพันธ์ในการทำนายภาวะแทรกซ้อนจากความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลที่จะเกิดในช่วงเวลา 2 ปี เท่ากับ 0.82

Castera และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาโดยนำ Transient Elastography (Fibroscan™) มาใช้ประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล ทั้งในแง่ค่าความยืดหยุ่นของตับเปรียบเทียบกับค่า HVPG, และการนำมาใช้เพื่อตรวจหาภาวะหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหารในภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ พบว่าโอกาสไม่เป็นโรคเมื่อผลออกเป็นลบ (Negative predictive

value, NPV) มีค่าประมาณร้อยละ 70-90 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีค่าตัดออก (cut-off) ที่เป็นค่ากลาง และไม่มีควมไวและความจำเพาะที่มีนัยสำคัญ

การทำให้การข้อมูลที่ได้จากการวัด Fibrosacn มีน้ำหนักมากขึ้น จึงได้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่า Fibrosacn ได้แก่ ประสบการณ์ของผู้ตรวจ (น้อยกว่า 500 ครั้ง กับ มากกว่าเท่ากับ 500 ครั้ง) ดัชนีมวลกาย (BMI>30 กก./ตรม.) อายุมากกว่า 52 ปี เพศของผู้ป่วย โรคประจำตัว (เช่นโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน เป็นต้น) ค่าเอนไซม์ตับในเลือด (ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ)⁽³²⁾

จากข้อมูลในปัจจุบันนับได้ว่า Transient Elastography (Fibroscan™) เป็นเครื่องมือที่น่าสนใจในการนำมาใช้ในแง่มุมมองต่างๆทั้งในแง่การวินิจฉัย การพยากรณ์การเกิดโรค และประเมินประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่เป็นค่าที่วัด ณ เวลาใดเวลาหนึ่งเท่านั้น ยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะนำไปศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงค่าพังพืด หรือค่าความยืดหยุ่นตับเพื่อนำมาใช้ในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล

Reiberger และคณะ⁽³³⁾ ได้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นของตับ และความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล หลังจากได้รับยา non-selective B-blocker ในผู้ป่วยตับแข็งจำนวน 122 คน สาเหตุของตับแข็งส่วนใหญ่เกิดจาก แอกอฮอล์ ร้อยละ 54 และไวรัสตับอักเสบริื้อ ร้อยละ 40 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะตับแข็งเริ่มต้น ร้อยละ 72 โดยค่าเฉลี่ยของขนาดยาเบต้าบล็อกเกอร์ที่ได้ propranolol 85 มก/วัน และ carvedilol 37 มก/วัน ตรวจติดตามในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับ และความดันเลือดสูงจากพอร์ทัล ไปในทิศทางเดียวกัน เป็นเส้นตรง และความสัมพันธ์ทางสถิติกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าสหสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับ และ HVPG ก่อนและหลังให้ยามีค่าเท่ากับ 0.78 และ 0.93 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ค่าความยืดหยุ่นของตับ และ ความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลไม่ความสัมพันธ์ในผู้ป่วยตับแข็งระยะท้ายเนื่องจากมีปัจจัยอื่นมาร่วมมีผลด้วย

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นถึงความสัมพันธ์ที่ไปในแนวทางเดียวกันของค่า HVPG กับค่าความยืดหยุ่นของตับ ทำให้มีความน่าสนใจเป็นอย่างยิ่งที่จะนำค่าความยืดหยุ่นของตับมาใช้ในการตรวจติดตาม และประเมินประสิทธิผลของการรักษาภาวะความดันเลือดสูงจากพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น แทนการใช้ HVPG ที่เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยง และเสริมการติดตามด้วยอัตราการเต้นหัวใจเพียงอย่างเดียว แต่ข้อมูลในปัจจุบันที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับ หลังจากได้รับยา non-selective B-blocker ยังมีอยู่น้อย ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับ และอัตราการเต้นหัวใจซึ่งปัจจุบันใช้เป็นตัวตามผู้ป่วยในการรักษา

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Descriptive study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากร (Population)

ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มีหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดขนาดเล็กจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และเพิ่งเริ่มได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์หลังจากการส่องกล้องซึ่งเป็นไปตามการดูแลรักษามาตรฐานในปัจจุบันเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือด

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา (Study sample)

ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มีหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดขนาดเล็กจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และเพิ่งเริ่มได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์หลังจากการส่องกล้องซึ่งเป็นไปตามการดูแลรักษามาตรฐานในปัจจุบันเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือด ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มีหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดขนาดเล็กจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และเพิ่งเริ่มได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์หลังจากการส่องกล้องซึ่งเป็นไปตามการดูแลรักษามาตรฐานในปัจจุบันเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือด
2. ผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มีหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดขนาดเล็กจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และเคยได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์และหยุดยาเป็นเวลานานกว่า 3 เดือน
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ได้รับยาเบต้าบล็อเกอร์ก่อนเข้าการศึกษา และยังคงรับประทานยาอยู่ในปัจจุบัน
2. มีข้อห้าม หรือผลข้างเคียงรุนแรงจากการได้รับยาเบต้าบล็อเกอร์ เช่น โรคถุงลมโป่งพอง โรคหอบหืด โรคเบาหวานรุนแรง โรคหัวใจล้มเหลวรุนแรง โรคลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ มีจังหวะหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที
3. ดัชนีมวลกาย มากกว่าเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อเมตร² (BMI > 30 kg/m²)
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในช่วงที่เข้าร่วมการศึกษา
5. ยังดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 140 กรัมต่อสัปดาห์ในผู้ชาย และมากกว่า 70 กรัมต่อสัปดาห์ในผู้หญิงในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งรุนแรง (decompensated cirrhosis) โดยประเมินจาก Child-Turcotte-Pugh score ตั้งแต่ 10 ขึ้นไป หรือมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดดำขอด (variceal bleeding)
7. ผู้ป่วยที่มีก้อนในตับ เช่น มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma) ร่วมด้วย
8. ไม่สามารถวัดความยืดหยุ่นของตับก่อนได้รับยาเบต้าบล็อเกอร์

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นของตับผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้น หลังจากการได้รับยาเบต้าบล็อเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร จากการศึกษาก่อนหน้านี้⁽³³⁾ ของกลุ่มที่มีการตอบสนองการลดลงของอัตราการเดินทางหัวใจ กับกลุ่มไม่มีการตอบสนองการลดลงของอัตราการเดินทางหัวใจ

$$n = \frac{[Z\alpha + Z\beta]^2}{Zr} + 3$$

$$Zr$$

$$r=0.5; \quad Zr = \frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+0.5}{1-0.5}\right) = 0.55$$

$$\alpha = 0.5; \quad Z\alpha_{2} = 1.96$$

$$\beta = 0.9; \quad Z\beta = 1.28$$

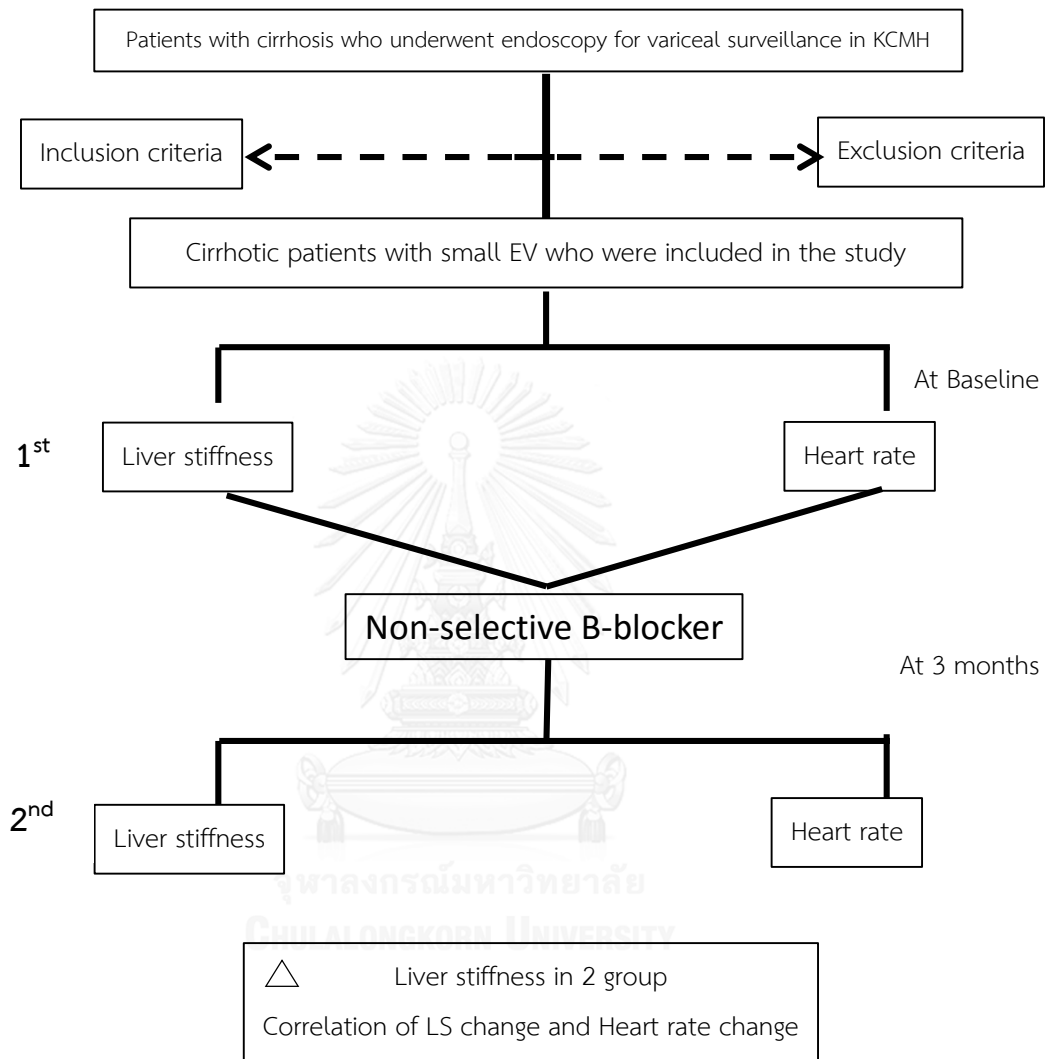
$$n = 39 \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

แต่เนื่องจากศึกษาก่อนหน้านี้ มีผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ทนผลข้างเคียงของยา และเข้าร่วมการศึกษาไม่ครบกำหนดร้อยละ 12 จึงขอเพิ่มจำนวนตัวอย่างเพิ่มอีก 5 ราย เพราะฉะนั้น ใช้จำนวนขนาดตัวอย่างทั้งหมดเป็น 44 ราย⁽³²⁾

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- ตัวแปรอิสระคือ การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นหัวใจก่อนและหลังการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์แบ่งเป็น 2 กลุ่ม
- ตัวแปรตามคือ ความแตกต่างค่าความยืดหยุ่นของตับผู้ป่วยโรคตับแข็งในกลุ่มที่ตอบสนอง และไม่ตอบสนองของอัตราการเต้นหัวใจก่อนและหลังการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์
- เก็บข้อมูลและวัดผลโดย แบบเก็บข้อมูล โดยเก็บข้อมูลด้านข้อมูลทั่วไป ส่วนสูง น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ประวัติการใช้ยาและการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติไวรัสตับอักเสบบ ความดันโลหิต อัตราการเต้นหัวใจผลเลือดต่างๆ ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น และค่าความยืดหยุ่นของตับด้วย Fibroscan™ (Transient elastography)

แผนภูมิที่ 2 แสดงแผนโครงร่างงานวิจัย



3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

ดำเนินการวิจัยที่สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร อาคารพร้อมพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 ที่มาและการคัดเลือกตัวอย่างที่จะเข้าร่วมการวิจัย

คัดเลือกผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้น การตรวจร่างกาย ผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการหรือภาพทางรังสีวิทยา ที่มาส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นแล้วพบว่ามีหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร แต่ไม่เคยเลือดออกทางเดินอาหารและไม่เคยรับยาเบต้าบล็อกเกอร์มาก่อน ที่เข้าเกณฑ์ตาม Inclusion criteria และ Exclusion criteria

โดยก่อนที่จะทำการเก็บข้อมูล ทางผู้ทำการวิจัยจะมีการให้คำอธิบายเกี่ยวกับเหตุผลความเป็นมาของการวิจัย วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ความเสี่ยงและอันตรายจากการวิจัย ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย การดูแลในกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการวิจัย ค่าใช้จ่ายของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และมีการขอความยินยอมก่อนทำการเก็บข้อมูล ตามเอกสารที่ยื่นขอต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ขั้นตอนที่ 2 การเก็บข้อมูล

- ตัวอย่างทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกจะถูกเก็บข้อมูล ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความยาวเส้นรอบเอว คำนวณระดับดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวอื่น ประวัติการแพ้ยา ตรวจสอพบยาที่รับประทานอยู่ ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบ มะเร็งตับและมะเร็งอื่น ๆ บันทึกข้อมูลโดยผู้ทำวิจัย โดยกรอกข้อมูลตามใบบันทึกข้อมูล
- ตัวอย่างทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกจะวัดความดันโลหิต และอัตราเต้นหัวใจ บันทึกข้อมูลโดยผู้ทำวิจัย โดยกรอกข้อมูลตามใบบันทึกข้อมูล
- ตัวอย่างทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกได้รับการเจาะเลือดตรวจ complete blood count, BUN, creatinine, electrolyte, liver function test, GGT, prothrombin time, INR, fasting plasma glucose, Hemoglobin A1c, lipid profile และ Child Pugh score, MELD score
- ข้อมูลของการส่องกล้อง บันทึกโดยยืนยันด้วยภาพถ่ายหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร

ขั้นตอนที่ 3 การวัดค่าความหนาแน่นของตับ

- โดยมีการงดน้ำและอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และวัดค่าความยืดหยุ่นของตับโดยใช้เครื่องมือ Transient Elastography (Fibroscan™) ทำภายใน 30 วันก่อน หรือหลังการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น
- การวัดค่าความยืดหยุ่นของตับที่เชื่อถือได้ คือ จะทำการตรวจวัดค่าความยืดหยุ่นของตับ 10 ครั้ง โดยมีค่าความสำเร็จ(success rate) มากกว่าร้อยละ 60 และค่าความคลาดเคลื่อน (IQR) น้อยกว่าร้อยละ 30

- การวัดค่าความยืดหยุ่นทำโดยผู้เชี่ยวชาญเพียงคนเดียวตลอดการวิจัย (ก.ศ.)
- บันทึกตำแหน่งที่วัดค่าความยืดหยุ่นของผู้ป่วยแต่ละคน เช่น ระหว่างซี่โครงช่องที่ 7 และ 8 ที่ตัดกับเส้นสมมติกึ่งกลางรักแร้ (mid axillary line)
- หลังจากเก็บข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นทั้งหมด และวัดค่าความยืดหยุ่นของตับแล้ว ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ ซึ่งเป็นไปตามแนวทางมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน

ขั้นตอนที่ 4 การวัดความดันโลหิต และอัตราการเต้นหัวใจ

- การวัดทำในท่านั่ง หลังจากผู้เข้าร่วมการวิจัย นิ่งพักเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที
- ทำการวัดความดันโลหิต และอัตราการเต้นหัวใจ จำนวน 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยและจดบันทึก

ขั้นตอนที่ 5 แนวทางการปรับยาเบต้าบล็อกเกอร์

- การปรับขนาดยาเบต้าบล็อกเกอร์ ทุก 1 เดือนที่มาตรฐานติดตาม โดยพิจารณาจาก
 - อัตราการเต้นหัวใจ 50-55 ครั้งต่อนาที หรือลดลงร้อยละ 20 จากค่าเริ่มต้น
 - และ ความดันซิสโตลิก ไม่ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
 - ขนาดยาสูงสุด propranolol 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- โดยเริ่มยา propranolol ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน
- เมื่อนัดตรวจติดตาม และเป้าหมายยังไม่ถึงเกณฑ์กำหนดข้างต้น
 - เดือนที่ 1 เพิ่ม propranolol เป็น 40 มิลลิกรัมต่อวัน
 - เดือนที่ 2 เพิ่ม propranolol เป็น 80 มิลลิกรัมต่อวัน

ขั้นตอนที่ 6 การตรวจติดตาม และเก็บข้อมูล

- นัดตรวจติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยทุก 1 เดือน จำนวน 3 ครั้ง เป็นเวลารวม 3 เดือน
- ในการตรวจติดตามแต่ละครั้ง (เดือนที่ 1 และ 2) จะเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้
 - การใช้ยาเบต้าบล็อกเกอร์อย่างสม่ำเสมอ - การนับจำนวนเม็ดยา
 - ความดันโลหิต อัตราการเต้นหัวใจ และบันทึกภาวะแทรกซ้อน
 - (ถ้ามี) การเจาะเลือด ตรวจ complete blood count, BUN, creatinine, electrolyte, liver function test, GGT, prothrombin time, INR

นี้ไม่มีตัวเทียบกับการวัด HVPG ที่ในปัจจุบันถือว่าเป็น Surrogate marker เนื่องจากการวัด HVPG เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงสูง และต้องตรวจซ้ำถึง 2 ครั้ง การตรวจค่าความยืดหยุ่นเพียงอย่างเดียวทำให้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง ทำให้มีผลต่อการประเมินการตอบสนองหลังการรักษา

1. ค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจมีการเปลี่ยนแปลง เมื่อตรวจในเวลาต่างกันได้ ภายมีหลายปัจจัยเป็นตัวส่งผล และอาจจะมีปัจจัยอื่นๆที่ยังไม่ทราบอีก
2. เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อพิสูจน์ถึงความเป็นไปได้ (prove of concept) ในการนำเครื่อง Fibroscan มาใช้ในการประเมินประสิทธิภาพในการให้ยาเพื่อลดความดันพอร์ทัล ดังนั้นจึงกำหนดปัจจัยต่างๆที่จะมีผลต่อการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับ (confounding factors) ทำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีลักษณะคล้ายคลึงกัน (Homogeneous populations) เช่น ศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบนชนิดบี และชนิดซีที่ไม่มีภาวะตับอักเสบ หรือ ตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ที่หยุดแล้วมานานเกิน 6 เดือน ซึ่งจะมีผลในการนำไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติจริงที่มีความหลากหลายของประชากร

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละรายในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- การหา Independent t test ดูความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับ
- การหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความยืดหยุ่นของตับ กับการเปลี่ยนแปลงอัตราเต้นหัวใจ จะถูกวิเคราะห์โดย Point biserial correlation coefficient (เนื่องจากข้อมูลที่ได้เป็น Continuous data กับ Binary data)

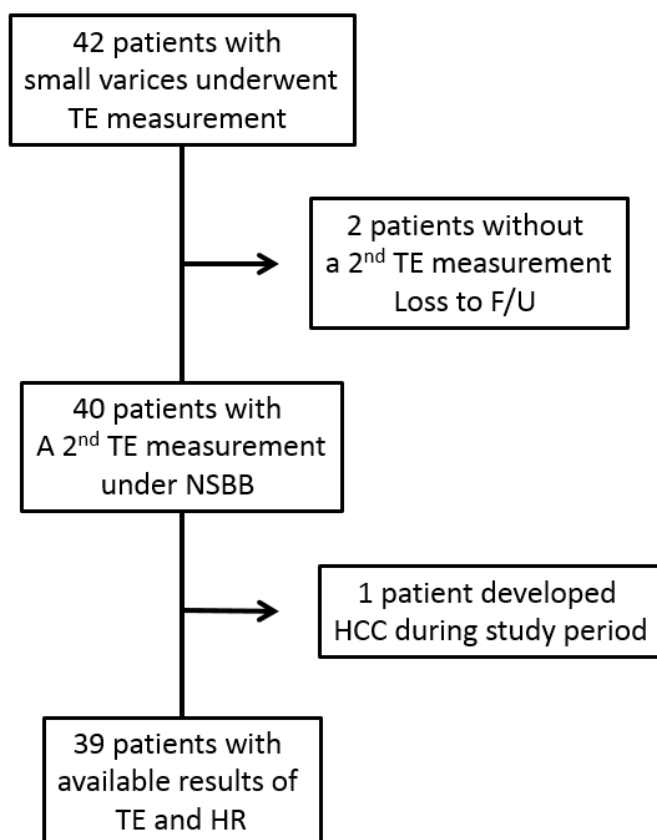
- ข้อมูลตัวแปรชนิดแสดงกลุ่ม (Categorical variables) จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบของอัตราส่วนร้อยละ (percentage)
- ข้อมูลตัวแปรชนิดแสดงปริมาณ (Continuous variables) จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD)
- ทุกการวิเคราะห์ ค่า $P < 0.05$ จะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ
- การวิเคราะห์ทางสถิติจะใช้โปรแกรม SPSS software version 22.0



บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงระหว่างเดือนเมษายน 2558 ถึง กุมภาพันธ์ 2559 มีผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้นที่ตรวจพบหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร จากการมารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษา จำนวนทั้งหมด 42 ราย ได้มีการคัดผู้ป่วยออกจากโครงการจำนวน 3 ราย เนื่องจาก 2 ราย ไม่มีค่าความหนาแน่นตับหลังได้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ และอีก 1 ราย ตรวจพบก้อนมะเร็งตับ (รูปภาพที่ 1)



รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

มีผู้ป่วยป่วยด้วยไข้ระยะเริ่มต้น จำนวนทั้งสิ้น 39 ราย รับประทานยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอตในหลอดเลือดอาหาร และได้รับการบันทึกอัตราการเต้นหัวใจ และค่าความหนาแน่นตับทั้งก่อนหลังได้รับยาในช่วง 3 เดือน ตลอดการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยป่วยด้วยไข้ระยะเริ่มต้นที่มีหลอดเลือดดำขอตในหลอดเลือดอาหาร จำนวนทั้งสิ้น 39 ราย พบว่าอายุเฉลี่ย 58.1 ± 10.6 ปี และเป็นเพศชาย 23 คน (คิดเป็นร้อยละ 59) (ตารางที่ 1) ผู้ป่วย 20 ราย (คิดเป็นร้อยละ 51.3) มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย สาเหตุส่วนใหญ่ของตับแข็งเกิดจากไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนรับประทานยาเบต้าบล็อกเกอร์ ตรวจสอบติดตามวัดอัตราเต้นหัวใจและค่าความหนาแน่นตับครั้งที่ 1 และ 2 ในช่วง 90 ± 7 วัน ผู้ป่วย 39 คน แบ่งได้ 2 กลุ่ม ตามการตอบสนองของอัตราเต้นหัวใจ โดยพบว่า กลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง 16 คน (คิดเป็นร้อยละ 41) กลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง 23 คน (คิดเป็นร้อยละ 59) โดยพบว่าข้อมูลทั่วไป ดัชนีมวลกาย ภาวะเบาหวาน สาเหตุของโรคตับแข็ง ความรุนแรงของตับแข็ง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าเอนไซม์ตับ ค่าอัลบูมิน ค่าเกร็ดเลือด ค่าการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มการตอบสนองของอัตราเต้นหัวใจ

ค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นตับครั้งที่ 1 ก่อนรับประทานยาเบต้าบล็อกเกอร์ ในกลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง 24.7 kPa (IQR=14) ในกลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง 20.9 kPa (IQR=8) ตามลำดับ ($p=0.32$) ส่วนค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นตับครั้งที่ 2 หลังรับประทานยาเบต้าบล็อกเกอร์เป็นเวลา 3 เดือน ในกลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง 19.7 kPa (IQR=12) ในกลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง 16 kPa (IQR=9) ตามลำดับ ($p=0.93$) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับ -5.6 kPa ในกลุ่มอัตราหัวใจตอบสนอง และ -0.7 kPa ในกลุ่มอัตราหัวใจไม่ตอบสนอง ตามลำดับ ($p=0.23$) โดยความยืดหยุ่นตับที่เปลี่ยนแปลงมีค่าร้อยละ -0.19 และ 0.06 ตามลำดับ ($p=0.15$) ค่าความยืดหยุ่นตับที่เปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า ค่าความยืดหยุ่นตับ มีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางลดลงทั้ง 2 กลุ่ม หลังรับประทานยาเบต้าบล็อกเกอร์ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (จำนวน 39 คน)

+ Student t test, * Mann-Whitney test, † X² test

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	รวม (N=39)	อัตราเต้นหัวใจ ตอบสนอง (N=16, 41%)	อัตราเต้นหัวใจไม่ ตอบสนอง (N=23, 59%)	P-value
อายุ (ปี)	58.1(10.6)	57.4(12.8)	58.6(9.0)	0.52 ⁺
เพศชาย, คน (%)	23(59)	8(50.0)	15(65.2)	0.34 [†]
ดัชนีมวลกาย, กก/ตรม	24.3(3.3)	23.9(3.2)	24.4(3.5)	0.73 ⁺
ดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก/ตรม, คน (%)	14(35.9)	5(31.3)	9(39.1)	0.61 [†]
IFG/DM, n (%)	20(51)	7(43.8)	13(56.5)	0.43 [†]
ALT, IU/L	32(23.8)	31.5(27.8)	34.5(21.1)	0.94 [*]
AST/ALT ratio	1.4(0.5)	1.4(0.3)	1.5(0.6)	0.07 ⁺
ALP, IU/L	98(59.2)	107.0(82.6)	96.5(36.7)	0.90 [*]
Albumin, g/L	3.7(0.5)	3.6(0.6)	3.7(0.5)	0.12 ⁺
Platelet $\times 10^9$, L	120(45)	102(45)	138(45)	0.17 [*]
INR	1.15(0.2)	1.17(0.29)	1.17(0.11)	0.27 ⁺
Creatinine, mg/dL	0.84(0.23)	0.84(0.18)	0.84(0.27)	0.34 ⁺
สาเหตุ, คน (%)				
- HCV	10(26)	5(31.3)	5(21.7)	สาเหตุอื่นๆ* Cryptogenic AIH
- HBV	10(26)	5(31.3)	5(21.7)	
- ACLD	11(28)	4(25)	7(30.4)	
- NASH	2(5)	0(0)	2(8.7)	
- อื่นๆ*	6(15)	2(12.5)	4(17.4)	
Child-Turcotte-Pugh A	27(69)	10(62.5)	17(73.9)	
Child-Turcotte-Pugh B	12(31)	6(37.5)	6(26.1)	
น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง (BW2-BW1), kg	0.1(1.2)	-0.1(0.8)	0.2(1.4)	0.59 [*]
TE ที่เริ่มต้น (IQR), kPa	21.3(11)	24.7(14)	20.9(8)	0.32 [*]
Heart rate ที่เริ่มต้น, /min	80(11)	75(9)	80(11)	0.08 [*]
TE ที่ 3 เดือน (IQR), kPa	17.1(11)	19.7(12)	16(9)	0.93 [*]
TE change(TE2-TE1), kPa	-1.0	-5.6	-0.7	0.23 [*]
%TE Change	-0.07	-0.19	-0.06	0.15 [*]

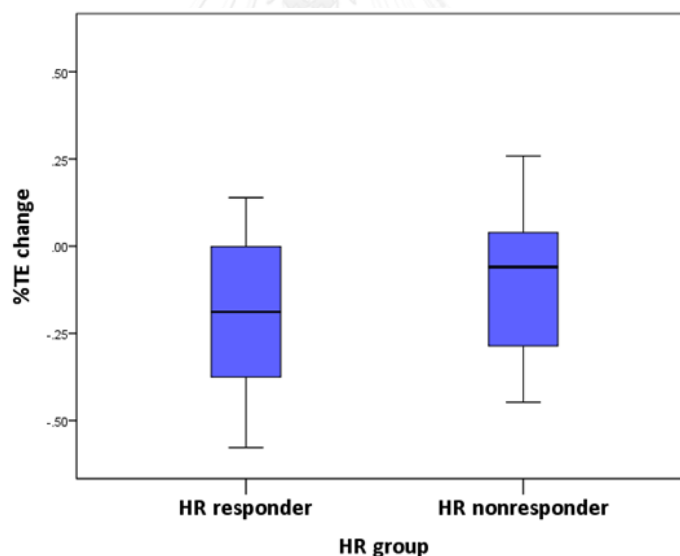
นอกเหนือจากนี้ ผู้ป่วย 39 คน แบ่งกลุ่ม ตามการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับ ได้ 2 กลุ่ม พบว่า กลุ่มค่าความยืดหยุ่นตับลดลงจากค่าเริ่มต้นมีจำนวน 25 คน (คิดเป็นร้อยละ 64) โดยมีค่าเฉลี่ยความหนาแน่นที่เปลี่ยนแปลงลดลง 2.94 kPa ในช่วงเวลา 3 เดือนที่ตรวจติดตาม และพบว่าผู้ป่วยที่มีอัตราหัวใจตอบสนอง คิดเป็นร้อยละ 48 (12 คน) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลโดยแบ่งตามค่าความยืดหยุ่นของตับที่เปลี่ยนแปลง

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ความยืดหยุ่นตับลดลง (N=25, 64%)	ความยืดหยุ่นตับคงที่ หรือ เพิ่มขึ้น (N=14, 36%)	P-value
TE ที่เริ่มต้น (IQR), kPa	22.8(12)	20.3(9)	0.52
Heart rate ที่เริ่มต้น, /min	81(2)	77(3)	0.22
HR response, n (%)	12(48)	4(28.6)	0.23
TE change (TE2-TE1), kPa	-2.94	+5.25	0.02

1. ผลการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ที่ศึกษา

ความสัมพันธ์การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ และกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ โดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบพอยท์ไบซีเรียล ค่าเท่ากับ 0.23 ($p=0.15$) (รูปภาพที่ 2) สรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราเต้นของหัวใจ หลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์



รูปภาพที่ 2 แสดงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับ กับการตอบสนองอัตราเต้นของหัวใจ ค่าเท่ากับ 0.234 ($p=0.152$)

ในช่วง 3 เดือนที่ตรวจติดตาม ไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากยาเบต้าบล็อกเกอร์ เช่น หน้ามืด ความดันต่ำ เป็นต้น และผู้ป่วยจำนวน 39 ราย มีความสม่ำเสมอในการใช้ยาครบถ้วน ร้อยละ

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล และสรุปผล

จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ภาวะเบาหวาน สาเหตุของโรคตับแข็ง ความรุนแรงของตับแข็ง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีการกระจายตัวแบบปกติและมีค่าเฉลี่ยของข้อมูลดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ที่มีการตอบสนองของอัตราเต้นหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับมีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางลดลงทั้ง 2 กลุ่ม หลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับยาเบต้าบล็อกเกอร์

5.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำขดในหลอดเลือดอาหาร พบว่ามีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร ร้อยละ 12-15 ต่อปี ซึ่งเพิ่มอัตราการตาย^(1, 3, 4) การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาเบต้าบล็อกเกอร์ในการป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขดในหลอดเลือดอาหารทั้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ^(5-13, 15) การวัดค่า HVPG ถูกใช้เป็นมาตรฐานในการประเมินประสิทธิภาพและตรวจติดตามในการรักษาภาวะความดันพอร์ทัลสูง^(20, 22, 23)

ในปี คศ 1986 Garcia และคณะ⁽⁵⁾ ศึกษาถึงผลของยาโพรพานอลอล ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเบต้าบล็อกเกอร์ กับความดันพอร์ทัล โดยใช้ HVPG เป็นตัวแทน โดยศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ 50 ราย พบว่า มีผู้ป่วย 30 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60) เป็นกลุ่ม ตอบสนอง (HVPG ลดลงมากกว่า ร้อยละ 10) หลังจากได้รับยาโพรพานอลอล นอกจากนั้นยังได้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตอบสนอง และไม่ตอบสนอง พบว่า การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจไม่สัมพันธ์กับการลดลงของค่า HVPG และสรุปการศึกษานี้ว่า ทั้งการตอบสนองของอัตราการเต้นหัวใจและระดับยาโพรพานอลอลในกระแสเลือดไม่สามารถนำมาใช้เพื่อประเมินความดันพอร์ทัลได้ การศึกษานี้ถูกกล่าวอ้างมากมายในการศึกษาต่อมา แต่อย่างไรก็ตามแนวทางการดูแลรักษาในปัจจุบัน (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2007, Baveno VI) แนะนำการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ และปรับขนาดยาที่ให้ โดยดูจากการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น หรือ อัตราการเต้นหัวใจไม่มีค่า

50-55 ครั้งต่อนาที เนื่องจากการวัดค่า HVPG เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงและยังไม่แพร่หลายทั่วไป (16, 18)

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา เครื่องมือวัดความยืดหยุ่นของตับ (Transient elastography, TE) ได้เข้ามามีบทบาทในการประเมินความดันพอร์ทัลเปรียบเทียบกับ การวัด HVPG^(28-30, 33) และนำค่าความยืดหยุ่นตับที่เปลี่ยนแปลงในการตรวจติดตามประเมินภาวะพังพืดในผู้ป่วยตับเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซี⁽³⁴⁻³⁶⁾

Reiberger และคณะ⁽³³⁾ ศึกษาความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นของตับ และ HVPG ภายใต้ยาเบต้าบล็อกเกอร์ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยตับแข็งโดยเฉพาะระยะเริ่มต้นมีสัมพันธ์ที่ไปในแนวทางเดียวกันระหว่างค่าความยืดหยุ่นตับ และค่า HVPG โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.93 ($p < 0.0001$) สรุปจากการศึกษานี้ว่า ความยืดหยุ่นของตับอาจใช้เป็นตัวแทนของการวัด HVPG ได้ในผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มต้น ส่วนข้อมูลผู้ป่วยตับแข็งระยะท้ายความสัมพันธ์ไม่ชัดเจนคิดว่าอาจจะมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับหลังจากได้ยาเบต้าบล็อกเกอร์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งปัจจุบันเราใช้ในทางปฏิบัติ และจากผลการศึกษาของเรานี้ก็แสดงให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นของตับไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ และพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าความยืดหยุ่นของตับลดลง ร้อยละ 64 ซึ่งสอดคล้องกับการผลศึกษาของ Garcia และคณะ ในปี 1986 (ผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ 30 คน คิดเป็นร้อยละ 60 มีค่า HVPG ลดลงหลังจากได้ยาโพรพาโนลอล) นอกจากนี้พบว่าความรุนแรงของตับแข็ง (Child-Pugh stage B/C) และตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์เป็นปัจจัยที่ผลต่อการตอบสนองของเบต้าบล็อกเกอร์^(15,33, 37)

อย่างไรก็ตามในการศึกษาของเรา ไม่ได้ประเมินวัดค่า HVPG จึงไม่สามารถบอกได้ว่าค่าความยืดหยุ่นของตับที่ลดลง สามารถใช้เป็นตัวแทน การตอบสนองของ HVPG แต่อาจจะกล่าวอ้างจากการศึกษาของ Reiberger และคณะ ที่มีความสัมพันธ์ที่สอดคล้องมาก

ในการศึกษานี้ ยังแสดงให้เห็นค่าความยืดหยุ่นของตับที่ลดลงประมาณ 3 kPa ในช่วงเวลา 3 เดือน พบในผู้ป่วยถึงร้อยละ 64 กลไกที่อธิบายการเปลี่ยนแปลงนี้อธิบายได้จาก ค่าความยืดหยุ่นของตับที่เราวัดได้ ค่าประกอบด้วย 2 ส่วน ส่วนของโครงสร้าง คือเนื้อตับ และส่วนของการทำงาน คือ ส่วนประกอบของเลือด ตามเกณฑ์เข้ารวมศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ที่โรคของตับเรื้อรังในระยะเริ่มต้น ประกอบด้วย จากไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบี คิดเป็นร้อยละ 52 จากแอลกอฮอล์ที่หยุดดื่ม

แล้วอย่างน้อย 6 เดือน และจากไขมันคั่งทับที่น้ำหนักมีการเปลี่ยนแปลง 0.1 กิโลกรัมในช่วงที่ตรวจติดตาม ดังนั้นจึงอาจจะสรุปได้ว่า ค่าความยืดหยุ่นของตับที่เปลี่ยนแปลงเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนของเลือดและหลอดเลือดภายใต้ฤทธิ์ของยาเบต้าบล็อกเกอร์

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาแบบ Descriptive study แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับหลังจากได้ยาเบต้าบล็อกเกอร์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งยังไม่เคยมีมาก่อน และทำให้เราเห็นแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นของตับนำไปสู่คำถามวิจัยต่อไป

5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

การศึกษานี้ทำในช่วงเวลา 3 เดือน การตรวจติดตามผู้ป่วยที่ยาวนานคิดน่าทำการศึกษาต่อไป การศึกษานี้ไม่ได้วัดค่า HVPG ซึ่งเป็นการประเมินมาตรฐาน (surrogate marker) ของค่าความดันพอร์ทัลเปรียบเทียบกับค่าความยืดหยุ่นของตับ และอย่างที่ทราบกัน HVPG ไม่ใช่ผลลัพธ์สุดท้ายของประเมินประสิทธิภาพในการให้ยาเบต้าบล็อกเกอร์เพื่อป้องกันภาวะความดันพอร์ทัลสูงแต่เป็นการเกิดเส้นเลือดดำขอดในหลอดอาหารหรืออาการแสดงของภาวะความดันพอร์ทัลสูงในช่วงที่ตรวจติดตาม เพราะฉะนั้นจึงต้องใช้การตรวจติดตามระยะยาวการศึกษานี้จัดกลุ่มผู้ป่วยตามการตอบสนองอัตราเต้นหัวใจ ซึ่งมีความหลากหลายในการวัดในทางปฏิบัติ

5.5 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นแบบ Descriptive study ถ้าทำการศึกษาโดยจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษามากขึ้น จะสามารถวิเคราะห์แบบ Analytic study ทดสอบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มได้ดียิ่งขึ้น และควรมีการวัดค่า HVPG เพื่อเปรียบเทียบกับ การตอบสนองของค่าความยืดหยุ่นของตับ และอัตราการเต้นหัวใจ และตรวจติดตามผู้ป่วยในช่วงเวลาที่ยาวนานขึ้น

รายการอ้างอิง

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
2. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1-85.
3. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology*. 1989;96(6):1552-9.
4. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80(4):800-9.
5. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick MJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology*. 1986;6(1):101-6.
6. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1401-7.
7. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Annals of internal medicine*. 1992;117(1):59-70.
8. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22(1):332-54.
9. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 1997;25(1):63-70.
10. Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(7):741-5.
11. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Seminars in liver disease*. 1999;19(4):475-505.

12. Garcia-Pagan JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Seminars in liver disease*. 1999;19(4):427-38.
13. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):476-84.
14. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):506-12.
15. Giannelli V, Lattanzi B, Thalheimer U, Merli M. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2014;27(1):20-6.
16. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
17. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2010;53(4):762-8.
18. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):743-52.
19. Di Pascoli L, Buja A, Bolognesi M, Montagnese S, Gatta A, Gregori D, et al. Cost-effectiveness analysis of beta-blockers vs endoscopic surveillance in patients with cirrhosis and small varices. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(30):10464-9.
20. Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30(6):1393-7.
21. Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, Triantos CK, Patch D, Burroughs AK. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(8):601-8.
22. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1611-24.

23. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(10):573-82.
24. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernandez-Gea V, Lopez-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009;137(1):119-28.
25. Maddur H, Naik S, Siddiqui AA, Rockey DC. Adherence and adequacy of therapy for esophageal varices prophylaxis. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(11):3129-36.
26. Buchanan PM, Kramer JR, El-Serag HB, Asch SM, Assioun Y, Bacon BR, et al. The quality of care provided to patients with varices in the department of Veterans Affairs. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(7):934-40.
27. Procopet B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2013;22(1):73-8.
28. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2012;56(3):696-703.
29. Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Journal of hepatology*. 2011;55(5):1017-24.
30. Wong VW, Chan HL. Transient elastography. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(11):1726-31.
31. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(12):1261-8.
32. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
33. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M, et al. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(5):561-8.
34. Jang W, Yu SI, Sinn DH, Park SH, Park H, Park JY, et al. Longitudinal change of liver stiffness by transient elastography in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogue. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(2):195-200.

35. Kim JK, Ma DW, Lee KS, Paik YH. Assessment of hepatic fibrosis regression by transient elastography in patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral agents. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(4):570-5.
36. Cohort ACH. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *Aids*. 2015;29(14):1821-30.
37. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013;62(11):1634-41.



รายการอ้างอิง





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวปณิดา ปิยะจตุรวัฒน์

วันเดือนปีเกิด 14 มกราคม พ.ศ.2527 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรค
ทางเดินอาหาร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2545 - 2551 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยม
อันดับ 1)

พ.ศ.2551 - 2552 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี จังหวัดสระบุรี

พ.ศ.2552 - 2554 แพทย์พี่เลี้ยงสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี จังหวัด
สระบุรี

พ.ศ.2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2557 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชา
อายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2551 แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม อันดับ 1)

พ.ศ.2557 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขา
อายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

