



ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การรักษาแผลเลือดออกทางเดินอาหารที่ไม่ใช่เส้นเลือดขอดด้วยการส่องกล้อง (Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา การส่องกล้อง (endoscopy) เป็นการรักษาหลักที่สำคัญอันหนึ่งในการวินิจฉัย ประเมินความรุนแรง และการรักษาเลือดออกทางเดินอาหาร ในช่วงแรกของการส่องกล้องนั้นไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงผลของการรักษาเท่าใดนัก⁽¹⁾ จนกระทั่งมีการพัฒนาเครื่องมือใหม่ ๆ ขึ้นมาจึงทำให้เราสามารถวินิจฉัยสาเหตุของเลือดออกทางเดินอาหารได้มากกว่าร้อยละ 90 ของคนไข้⁽²⁾ ซึ่งในปัจจุบันนี้การรักษาด้วยการส่องกล้องถือเป็นการรักษามาตรฐานในแผลเลือดออกทางเดินอาหารที่มีลักษณะเสี่ยงสูง

การประเมินคนไข้ก่อนการส่องกล้อง (Evaluation and management before endoscopy)

คนไข้ทุกคนที่มีปัญหาเลือดออกทางเดินอาหารควรได้รับการซักประวัติถึง ประวัติของการมีเลือดออกทางเดินอาหารมาก่อน ประวัติโรคตับ ประวัติของการใช้ยากกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ ทานเหล้า ประวัติน้ำหนักตัวลดลง ประวัติการซื้อยารับประทานเอง การตรวจร่างกายที่ละเอียด รวมถึง orthostatic hypotension, stigmata of liver disease ตรวจทางทวารหนักเพื่อดูลักษณะของอุจจาระว่าเป็น melena หรือ เลือดแดง และการใส่ nasogastric tube เพื่อหาหลักฐานของเลือดในกระเพาะอาหาร การเจาะเลือดเพื่อประเมิน hematocrit, platelets และ prothrombin time (PT) รวมถึง crossmatch เลือดไว้ด้วย นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุควรจะมีการทำ electrocardiogram เพื่อประเมินดูสภาวะของหัวใจด้วย

การประเมินต่อมาเพื่อดูว่าเลือดที่ออกมา นั้นมาจากทางเดินอาหารส่วนต้นหรือส่วนปลาย โดยถ้าพบมี coffee ground หรือเลือดแดง ก็แสดงชัดเจนว่าเลือดออกมาจากทางเดินอาหารส่วนต้น สำหรับ melena นั้นโดยทั่วไปมักจะออกมาจากทางเดินอาหารส่วนต้น ยกเว้นว่าอาจจะมาจากลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ฝั่งขวาก็ได้ สำหรับการที่ใส่ N-G tube irrigate แล้วไม่พบความผิดปกตินั้นไม่ได้แปลว่าเลือดจะต้องออกจากทางเดินอาหารส่วนล่างเสมอไป เพราะพบว่าร้อยละ 16 ของเลือดออก

duodenal ulcer นั้น N-G tube irrigate แล้วจะใส⁽²⁾ นอกจากนี้ถ้าพบน้ำดีจากการ irrigate นั้น แสดงว่าเลือดไม่น่าจะออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น และเช่นกันถ้าพบเลือดออกจากทางทวารหนัก เป็นเลือดแดงสด แสดงว่า เลือดน่าจะออกจากทางเดินอาหารส่วนล่าง ยกเว้นเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนอย่างรุนแรง

การส่องกล้องทางเดินอาหารนั้นควรเตรียมผู้ป่วยให้พร้อม มีความปลอดภัยเพียงพอโดยทั่วไปควรเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมดังต่อไปนี้

1. ป้องกันทางเดินหายใจด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจ ในกรณีที่เลือดออกมาก หรือคนไข้ซึมมาก
2. ให้ fluids หรือเลือดจนกระทั่งอัตราการเต้นหัวใจน้อยกว่า 100 ครั้ง / นาที และ systolic blood pressure มากกว่า 100 mmHg
3. แก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด โดยให้ PT น้อยกว่า 15 วินาทีและเกร็ดเลือดมากกว่า 50,000 / mm³
4. ล้างท้องด้วยท่อทางปากที่ใหญ่พอในกรณีที่มีเลือดแดง หรือ blood clots จำนวนมากในกระเพาะอาหาร
5. ใช้ Therapeutic double channel videoendoscope
6. มีเครื่องมือพร้อม อันได้แก่ thermal probes, sclerotherapy needle, epinephrine, snare เป็นต้น
7. มีพยาบาลผู้ช่วยที่ได้รับการฝึกมาเป็นอย่างดี

ความเสี่ยงของผู้ป่วยที่อาจได้รับในกรณีที่มีเลือดออกทางเดินอาหารปริมาณมาก ได้แก่ pulmonary aspiration, gastrointestinal perforation, induced hemorrhage, medication reaction, hypotension และ hypoxia และในบางครั้งผู้ป่วยอาจมีเลือดออกทางเดินอาหารเป็นปริมาณมากร่วมกับ acute myocardial infarction ซึ่งจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการส่องกล้องมากขึ้น

Endoscopic Homeostasis Modalities

เทคนิคในการหยุดเลือดด้วยการส่องกล้อง ได้แก่

Thermal

Bipolar probe

Monopolar probe

Argon plasma coagulation

Laser

Heater probe

Microwave

Injection

Epinephrine

Alcohol

Ethanolamine

Cyanoacrylate

Polidocanol

Thrombin

Fibrin

Cyanoacrylate glue

Mechanical

Hemoclips

Sewing

Band ligation

Endoloop

Thermal Modalities

Thermal coagulation ทำให้เลือดหยุดโดยอาศัยความร้อนโดยเริ่มต้นที่ probe ซึ่งอาจจะ เป็น heater probe หรือ bipolar probe ไปกดที่บริเวณเส้นเลือดและตามมาด้วยความร้อนจะทำให้ผนังเส้นเลือดนั้นแบนติดกันเป็นการหยุดเลือดออก สำหรับ monopolar probe นั้น กระแสไฟฟ้าจะผ่านตัวคนไข้ไปออกที่แผ่น ground ซึ่งต่างกับ bipolar probe ซึ่งกระแสไฟฟ้าจะวิ่งผ่านระหว่างขั้วบวกและลบซึ่งอยู่ใกล้ ๆ กัน โดยไม่ต้องใช้ ground จึงทำให้ monopolar probe มีโอกาสที่จะเกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อได้มากกว่า อาจจะทำให้เกิดทะลุตามมาถ้าได้กระแสความร้อนมากเกินไป สำหรับ bipolar probe นั้นสามารถหยุดเลือดออกได้จากเส้นเลือดที่มีขนาดใหญ่ถึง 2.5 mm ซึ่งเป็นขนาดใหญ่ที่สุดพบได้ขณะตัดแผล peptic ulcers ออกมา^(3,4)

Injection therapy

การรักษาด้วยการฉีด ส่วนใหญ่จะใช้เข็มเบอร์ 23 – 25 ฉีดเข้าไปในแผลหรือรอบๆ แผลโดยมักใช้ epinephrine ในขนาดความเข้มข้น 1 : 10,000 หรือ 1 : 20,000 กลไกการออกฤทธิ์ของ epinephrine เชื่อว่าเกิดจากการ temponade บริเวณที่ฉีดยา ร่วมกับมี vasoconstriction และกระตุ้น platelet aggregation⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามมีหลายรายงานการศึกษาที่พบว่ากลไกการ temponade นั้นสามารถใช้ normal saline ก็ได้มีประสิทธิภาพที่เท่าเทียมกัน⁽⁶⁾ sclerosants สารตัวอื่น ๆ ที่นำมาใช้ฉีด เช่น polidocanol , ethanolamine และ sodium tetradecyl sulfate ทำให้เกิด tissue necrosis ตามมาได้ และเช่นเดียวกันกับ alcohol ก็สามารถทำให้เกิด necrosis และมีผลตามมา ดังนั้นจึงไม่ควรฉีดเป็นปริมาณมาก ไม่ควรเกิน 2 ml⁽⁷⁾

Mechanical Methods

Endoscopic metallic clips ได้ถูกนำมาใช้ในการหยุดเลือดโดย clip บริเวณเส้นเลือด มีการศึกษาทดลองโดยเปรียบเทียบ hemoclips, hypertonic saline-epinephrine และทั้ง 2 อย่างรวมกัน โดยพบว่าทั้งสามอย่างสามารถหยุดเลือดออกเฉียบพลันในช่วงแรกได้มากกว่าร้อยละ 95 แต่ในกลุ่ม hemoclips นั้นจะมีอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำน้อยกว่าและส่งผ่านแบบฉุกเฉินน้อยกว่า แต่

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตาม hemoclips ก็มีข้อจำกัดหลายอย่างตั้งแต่เทคนิคในการทำ ผู้ช่วยซึ่งต้องมีความเข้าใจในการใช้เครื่องมือ หรือขณะทำอาจจะเกิดการดึงรั้งเส้นเลือดที่จะ clip ทำให้เกิดเลือดออกเพิ่มขึ้น ดังนั้นเทคนิค hemoclip จึงต้องอาศัยทีมที่มีประสบการณ์ในการทำ

ส่วน mechanical methods อื่น ๆ เช่น rubber band ligation หรือ endoloops นั้นมีประโยชน์ในการหยุดเลือดจาก varices แต่การหยุดเลือดจาก fibrotic ulcer base นั้นทำได้ยากกว่า จึงไม่เป็นที่นิยมในการใช้⁽⁷⁾

สาเหตุของเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบนอย่างรุนแรง

ตารางที่ 2.1 แสดงถึงสาเหตุของเลือดออกทางเดินอาหารที่พบได้บ่อย โดยพบว่า peptic ulcers เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด ข้อมูลจาก Center for Ulcer Research (CURE)

ตารางที่ 2.1 แสดงสาเหตุของเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนที่พบได้บ่อย

Cause	%
Peptic ulcer	55
Gastric or esophageal varices	14
Angioma	6
Mallory – Weiss tear	5
Tumor	4
Erosions	4
Dieulafoy's lesion	1

Peptic Ulcer Bleeding

การประเมินความรุนแรงและโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำจากลักษณะแผล

จากลักษณะที่เห็นแผลผ่านกล้องนั้นช่วยให้แพทย์สามารถประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกซ้ำรวมถึงช่วยบอกแนวทางในการรักษาต่อไป จากตารางที่ 2.2 แสดงให้เห็นถึงลักษณะของแผลรวมถึงความชุกและอัตราการเกิดเลือดซ้ำ

ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะของแผล ความชุกและอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ

ลักษณะของแผล	ความชุก (%)	อัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ (ไม่ได้ทำการส่องกล้องรักษา) (%)	อัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ (ทำการส่องกล้องรักษา) (%)
Active arterial bleeding	12	90	15-30
Visible vessel	22	50	15-30
Adherent clot	10	12-33	5
Oozing without stigmata	14	10-21	N / A
Flat spot	10	7	N / A
Clean ulcer base	32	3	N / A

N/A = not available

จากลักษณะของแผลดังกล่าวสามารถแยกกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออกซ้ำได้ คือ active arterial bleeding, non bleeding visible vessels และ adherent clots ซึ่งแผลเหล่านี้ แพทย์ต้องให้การรักษาด้วยการส่องกล้องเพื่อลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ สำหรับแผลที่มีลักษณะเป็น clean base หรือ flat spots ไม่มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยการส่องกล้อง⁽⁹⁾ และผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้หลังส่องกล้องเสร็จ⁽¹⁰⁾

เทคนิคในการรักษาแผลเลือดออกโดยการส่องกล้อง

มีการศึกษามากมายที่ทำการเปรียบเทียบการรักษาแผลเลือดออก peptic โดยพบว่าแผลที่เป็น active bleeding และ non bleeding visible vessels นั้นมีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำมากที่สุดถ้าได้รับการรักษาทางยาเพียงอย่างเดียว การใช้ bipolar probe, heater probe และ injection therapy นั้นทั้งหมดให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาทางยาอย่างเดียวในแง่ของจำนวน unit ของเลือดที่ให้ จำนวนวันที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลและ การส่งผ่าตัด⁽¹¹⁻¹³⁾ นอกจากนี้มีการทำ meta-analysis ทั้งหมด 30 การศึกษาพบว่า thermal probes หรือ injection therapy สามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ รวมถึงลดอัตราการส่งผ่าตัด และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

อันได้แก่ active bleeding และ non bleeding visible vessel จะลดทั้งอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ อัตราการส่งผ่าตัด และอัตราการตาย⁽¹⁴⁾

การเลือกเทคนิคในการรักษาในแผลแต่ละชนิด

เทคนิคเหล่านี้ขึ้นกับลักษณะแผลและประสบการณ์ของแพทย์แต่ละท่านในที่นี้จะทบทวนจากการศึกษาที่มี well-designed, prospective, controlled trials

Active Arterial Bleeding

มีการศึกษาอยู่ 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า active arterial bleeding นั้นต้องใช้ epinephrine injection ร่วมกับ thermal coagulation ในการควบคุมเลือดออก โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำน้อยกว่าเทคนิคอื่นใดอันหนึ่ง⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ สำหรับการฉีดนั้นใช้ epinephrine 1: 10,000 ปริมาณ 0.5 ถึง 1 ml ฉีดที่แต่ละมุมโดยรอบ 4 มุมจากนั้นใช้ thermal coagulation ต่อโดย probe กดลงบนตำแหน่งที่เลือดออกและเริ่มด้วย power setting ที่ประมาณ 15-20 วัตต์ เป็นเวลา 10 วินาทีขณะที่ตั้ง probe ออกต้องระวังเนื้อเยื่อที่ coagulated แล้วจะติด probe ออกมาด้วยจึงจำเป็นต้องใช้น้ำล้างก่อน⁽⁷⁾ ในกรณีที่ทำสำเร็จจะสามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำได้เหลือร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ใช้ทั้งฉีด epinephrine และ thermal coagulation และเหลือร้อยละ 30 ในกลุ่มที่ใช้อย่างใดอย่างหนึ่ง

Nonbleeding Visible Vessel

ในทางตรงข้ามกับ active arterial bleeding การศึกษาในปัจจุบันยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่ได้ thermal coagulation อย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้ทั้ง thermal coagulation และฉีด epinephrine ร่วมด้วย⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ ส่วนเทคนิคในการทำก็เหมือนในกลุ่ม active arterial bleeding เพียงแต่เป้าหมายอยู่ที่เส้นเลือดจะต้องแบนราบหลังทำสำเร็จ

Nonbleeding Adherent Clot

Adherent clot จะต้องมีความใหญ่อย่างน้อย 5 mm. และ clot นี้ไม่สามารถล้างออกได้แม้ได้พยายามเป็นเวลาหลายนาที การดึงเอา clot ออกนั้นในทางทฤษฎี น่าจะเหมาะสมเนื่องจากเราได้ประเมินสภาพของแผลที่อยู่ใต้ clot นั้นว่าเป็นลักษณะใด เช่นมี nonbleeding visible vessel อยู่ก็จะได้รักษาไปตามลักษณะแผลนั้น แต่การดึง clot ออกอาจตามมาด้วยเลือดออกเป็นปริมาณมากได้

มีการศึกษาอยู่หลายอันพบว่าการรักษาโดยเทคนิค heater probe ร่วมกับฉีด epinephrine นั้น สามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำจากร้อยละ 34 เหลือร้อยละ 5 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้แต่ยาเพียงอย่างเดียว⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ สำหรับเทคนิคในการทำคือ ฉีด epinephrine 1: 10,000 1 ml ที่มุมโดยรอบ 4 มุมรอบๆ clot จากนั้นใช้ cold snare เป็นตัวตัด clot โดยไม่ควรดึง clot ออกจากตัวกันแผล หลังจากนั้นค่อยตามด้วย thermal coagulation ถ้าพบ visible vessel หรือ active bleeding

Ulcer Oozing Without Other Stigmata

ลักษณะแผลแบบนี้จะมีเลือดซึมออกมาจากช่องแผลอยู่เรื่อยๆ ซึ่งถ้าไม่รักษามีโอกาสที่จะมีเลือดออกซ้ำได้ตั้งแต่อ้อยละ 10 ถึง ร้อยละ 27⁽¹⁹⁾ การรักษาสามารถใช้การฉีด epinephrine หรือ probes อย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้และสามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำได้เหลือร้อยละ 5

Clean Base Ulcers

แผลในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ดังนั้นจึงสามารถให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้เลย⁽⁹⁾ และสามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้หลังส่องกล้องในกลุ่มที่เข้าใจลักษณะการดำเนินโรค และสามารถที่จะกลับมาโรงพยาบาลทันทีถ้ามีปัญหาเกิดขึ้น⁽¹⁰⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรค

ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อโอกาสในการเกิดปัญหาแทรกซ้อน และเสียชีวิตตามมาได้หลังเกิดเลือดออกทางเดินอาหาร

อายุ

มีการศึกษามากมายที่แสดงว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดโรคแทรกและเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁽²⁰⁻³¹⁾ ในช่วงเวลาที่ผ่านมา 50 ปี อายุเฉลี่ยของคนสูงขึ้นจึงเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้อายุเฉลี่ยของคนไข้เลือดออกทางเดินอาหารสูงขึ้น Sehiller และคณะ⁽²⁶⁾ รายงานว่าร้อยละ 40 ของผู้ชายและร้อยละ 60 ของผู้หญิง ที่มีปัญหาเลือดออกทางเดินอาหารนั้นอายุเกิน 60 ปี นอกจากนี้อัตราการเสียชีวิตในคนไข้ที่อายุเกิน 60 ปี ยังสูงกว่าอัตราการเสียชีวิตในคนไข้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ถึงร้อยละ 16.4⁽²⁷⁾

ช่วงเวลาของการเกิดเลือดออก (onset of bleeding)

ช่วงเวลาที่เกิดเลือดออกนั้นก็เป็ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ยกตัวอย่างจากการศึกษาของ Silvestein และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาลนั้นสูงถึงร้อยละ 32.7 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เลือดออกก่อนมาโรงพยาบาลซึ่งมีเพียงร้อยละ 14.7 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ยังมีการศึกษาที่สนับสนุนการศึกษานี้มีรายงาน^(24,32-35) เหตุผลที่สำคัญคือ ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลส่วนใหญ่จะเจ็บป่วยจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยในการมาอนโรงพยาบาล

โรคร่วม (Comorbidity)

อัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้นในคนไข้ที่มีโรคร่วม เช่น Chronic obstructive pulmonary disease, โรคไตวาย โรคมะเร็ง โรคหัวใจ เป็นต้น Thorne และคณะ⁽²⁹⁾ พบว่าในกลุ่มที่มีโรคร่วมจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคร่วมจะมีอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 7 Cappell และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางเดินอาหารร่วมกับกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) นั้นจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกทางเดินอาหารหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง

ยา

มีอายุอยู่ 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ที่มีปัญหาได้แก่ยาในกลุ่ม aspirin และ NSAIDS ซึ่งทำให้เกิดปัญหา มีแผลและเกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ และกลุ่ม warfarin หรือ anticoagulants อื่น ๆ ถึงแม้ว่า aspirin จะทำให้เกิดแผลและเกร็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่อย่างไรก็ดีการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ทาน aspirin จะมีอัตราการเสียชีวิตจากเลือดออกทางเดินอาหารลดลง^(28,37-39) เหตุผลที่พอจะอธิบายได้ก็คือ aspirin ทำให้เลือดออกจากแผลเล็ก ๆ ทำให้ผู้ป่วยเกิดความระมัดระวังตัว และมาตรวจได้ทันท่วงที ตั้งแต่ยังมีเลือดออกไม่มาก

สำหรับยา Corticosteroids นั้นดูเหมือนจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น⁽³⁴⁾ corticosteroids นั้นทำให้แผลหายช้าลงและยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด sepsis ตามมา

การตรวจร่างกาย (Physical Examination)

พบว่าสัญญาณชีพเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด Schiller และคณะ⁽²⁶⁾ รายงานถึงอัตราการตายในกลุ่มที่มี systolic blood pressure (SBP) มากกว่า 100 mmHg มีเพียงร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ SBP อยู่ระหว่าง 80-99 mmHg จะมีอัตราการตายร้อยละ 17

Medical management after successful endoscopic hemostasis for peptic ulcers

เลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนยังเป็นปัญหาที่สำคัญ เป็นสาเหตุของการตายซึ่งพบเป็นอัตราส่วนที่สูงถึงร้อยละ 6-10 แม้ว่าจะมียาใหม่ๆ มีการรักษาด้วยอาการส่องกล้องและการดูแลที่ดีใน ICU ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาส่วนหนึ่งยังคงเป็นสภาพของคนไข้เอง ได้แก่ อายุ และโรคร่วม การพัฒนาเทคนิคในการส่องกล้องและการรักษาสามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำได้เหลือร้อยละ 15-20 ดังนั้นจึงมีความสนใจที่จะให้การรักษาเพิ่มเติมได้แก่ การให้ยาเพื่อสามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ โดยมีเหตุผลสนับสนุนที่พบว่า การที่ pH ในกระเพาะอาหารต่ำกว่า 6.0 เกร็ดเลือดจะเริ่มทำงานได้ไม่ดี และเมื่อต่ำกว่า 5.4 การเกาะตัวของเกร็ดเลือด และการแข็งตัวของเลือดจะไม่ทำงาน และโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ pH ต่ำกว่า 4.0 fibrin clot จะถูกทำลายลงโดย pepsin ในกระเพาะอาหาร⁽⁴⁰⁾ จึงเป็นที่มาของการศึกษามากมายที่ช้ยาเพื่อลดการสร้างกรดได้แก่ H₂ receptor antagonists (H2RAS) และ proton pump inhibitor (PPI)

ลักษณะทางเภสัชวิทยาของยาลดการหลั่งกรด

H2 receptor antagonists (H2RAS)

H2RAS ยับยั้งการหลั่งกรดโดยการยับยั้ง histamine H2 receptor บน parietal cell ยากลุ่ม H2RAS ในตลาดปัจจุบันมีด้วยกัน 4 ตัวคือ Cimetidine, Ranitidine, Famotidine และ Nizatidine

การดูดซึมและการกระจายของยา (Absorption and distribution)

H2RAS ถูกดูดซึมได้ดีหลังจากกินทางปาก โดยมีระดับยาสูงสุดภายใน 1 ถึง 3 ชั่วโมง การดูดซึมจะถูกดูดยับยั้งประมาณร้อยละ 10-20 ถ้าได้รับยา กลุ่ม antacid ด้วย แต่จะไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร ยาทั้ง 4 ตัว สามารถผ่าน blood – brain barrier และ placenta ได้ และสารตรวจพบใน

น้ำหนัก นอกจากนี้ในกลุ่มคนใช้ไตวายยังพบระดับของ cimetidine ได้สูงขึ้นในน้ำไขสันหลังดังนั้นในคนใช้กลุ่มนี้อาจจะมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทได้

Hepatic and renal metabolism

ยา H2RAS ทั้ง 4 ตัวถูกกำจัดโดยผ่านทางตับและไต โดย bioavailability ของยา cimetidine, famotidine และ ranitidine จะลดลงร้อยละ 30-60 เมื่อผ่าน first pass hepatic metabolism ในทางตรงข้าม nizatidine แทบจะไม่มี hepatic metabolism ดังนั้น bioavailability ของยากินจึงเท่ากับ 100 เปอร์เซ็นต์

การขับถ่ายทางไต ยาทั้ง 4 ตัวขึ้นกับ renal tubular secretion โดยพบว่าทั้ง cimetidine และ ranitidine แย่งกับ creatinine เพื่อ renal tubular secretion ซึ่งทำให้ระดับ creatinine สูงขึ้นได้ สำหรับ famotidine และ nizatidine การขับถ่ายขึ้นกับ renal clearance จึงทำให้ในกรณีที่มีไตวายค่าครึ่งชีวิตจะยาวนานขึ้นมากในยาทั้ง 2 ตัว ดังนั้นในกลุ่มคนใช้ไตวายยา H2RAS ต้องใช้ในขนาดลดลง 50 เปอร์เซ็นต์ และปริมาณยาถูกกำจัดออกทาง peritoneal และ hemodialysis น้อยมาก จึงไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มยาในกลุ่มคนใช้ล้างไต สำหรับในคนใช้เด็กและผู้สูงอายุ การขับถ่ายของยาจะลดลงเช่นเดียวกัน จึงต้องมีการลดขนาดยาลงโดยเฉพาะยา cimetidine

Adverse effects

ยาในกลุ่ม H2RAS เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าผลข้างเคียงไม่ได้มากกว่ายาหลอก ผลข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ gynecomastia และ impotence โดยจะพบในยา cimetidine ขึ้นกับขนาดและระยะเวลาที่ใช้ยาโดยจะพบน้อยมากถ้าใช้ยาในขนาดปกติไม่เกิน 8 อาทิตย์ โดยจะดีขึ้นได้ถ้าเปลี่ยนไปใช้ ranitidine ยาในกลุ่มนี้ตัวอื่นมีรายงานเกิดน้อยมาก

Immune and hematopoietic effects

มีรายงานการเกิดแต่น้อยมากได้แก่ myelosuppression, thrombocytopenia, neutropenia, anemia และ pancytopenia โดยพบเป็นแบบ idiosyncratic นอกจากนี้ยังมีปฏิกิริยาที่กระตุ้นผ่านกลไกทาง immune เช่น polymyositis และ interstitial nephritis จากยา cimetidine immune complex rash จากยา ranitidine และใช้ซึ่งพบได้ทั้งจากยา cimetidine และ ranitidine

CNS Symptoms

ยาในกลุ่ม H2RAS เกิดผลข้างเคียงได้หลายอย่างเช่น confusion, restlessness, somnolence, agitation, headaches and dizziness และถ้าใช้ในระยะเวลาอันอาจเกิด hallucinations focal twitching, seizures, unresponsiveness และ apnea ได้แต่อาการเหล่านี้จะหายไปได้ถ้าหยุดยา ส่วนใหญ่ของอาการทางระบบประสาทที่กล่าวไปแล้วจะเกิดขึ้นน้อยมากในคนใช้นอก จะเกิดมากในคนไข้ ICU ที่มีโรคตับหรือไต มีปัญหา ซึ่งยาที่พบได้บ่อยที่สุดคือ cimetidine แต่ยาในกลุ่มตัวอื่น ๆ ก็สามารถเกิดได้เช่นเดียวกัน

Hepatic dysfunction

อาจพบมีค่า Serum aminotransferases สูงขึ้นได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งให้ทางเส้นเลือด ซึ่งอาจจะกลับมาเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา และไม่พบว่ายาในกลุ่มนี้มี direct hepatotoxic

Cardiac effects

อาจพบ Sinus bradycardia, hypotension, A-V block prolonged QT และ Sinus หรือ cardiac arrest ได้ถ้าให้ทางเส้นเลือดในอัตราเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางตับและไต ร่วมกับมีโรคหัวใจ

Proton pump inhibitors (PPI)

ยาในกลุ่ม PPI ออกฤทธิ์ยับยั้ง enzyme H-K-ATPase ซึ่งเป็น step สุดท้ายในการหลั่งกรด ยาในกลุ่มนี้มีด้วยกัน 5 ตัวได้แก่ omeprazole / esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole และ rabeprazole ยาในกลุ่มทั้งหมดเป็น weak protonatable pyridines มีค่า pKa อยู่ที 4.0 สำหรับ omeprazole / esomeprazole, และ lansoprazole , pKa ที่ 3.9 สำหรับ pantoprazole และ pKa ที่ 5.0 สำหรับ rabeprazole

ยา PPI จะถูกเปลี่ยนเป็น thiophilic sulfenamide ซึ่งเป็น permanent cations ภายใน secretory canaliculi ของ parietal cell โดยอัตราการเปลี่ยนจะขึ้นกับค่า pKa โดย rabeprazole > omeprazole / esomeprazole = lansoprazole > pantoprazole และเมื่อ reactive species นี้จับผิวของ H-K-ATPase จะรวมกับตัวด้วย disulfide bond กับ cysteine 813 ซึ่งจะมีผลยับยั้งการหลั่งกรดได้เป็นระยะเวลาอันยาวนาน

PPI จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการยับยั้งการหลั่งกรดเนื่องจากยาจะมีประสิทธิภาพสูงสุด เมื่อถูกกระตุ้นให้เตรียมการหลั่งกรด โดยอาหารและจำนวนของ H-K-ATPase ปริมาณสูงสุดในช่วงหลังจากอดอาหาร ดังนั้นเวลาในการบริหารยาที่ดีที่สุดคือ ก่อนอาหารเช้าแรกของวัน

และสามารถให้ยาในขนาดวันละครั้งก็เพียงพอที่จะยับยั้งการหลั่งกรด ยกเว้นถ้าต้องการประสิทธิภาพสูงสุด อาจให้อีกครั้งก่อนอาหารมื้อเย็น

การศึกษาของ H2RAs ในคนไข้แผลเลือดออกเป็ปติค

Collins และ Langman⁽⁴³⁾ ได้ทำ meta – analysis RCT ของยากลุ่ม cimetidine และ ranitidine ในแผลเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนในช่วงก่อนปี 1984 โดย end point คือที่เลือดออกซ้ำ การผ่าตัดและตาย ผลของ meta-analysis RCT ของยากลุ่ม cimetidine และ ranitidine นี้พบว่า H2RAS ลด recurrent bleeding ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและที่สำคัญมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาค่อนข้างมาก ทำให้มีข้อจำกัดของการศึกษา เช่นเดียวกันกับการผ่าตัดและอัตราการตายที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผู้วิจัยได้เสนอแนะว่าต้องมีจำนวนคนไข้ที่มากกว่านี้จึงจะสรุปความแตกต่างได้

ส่วน Gray และคณะ⁽⁴¹⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 136 คน ที่มาด้วยปัญหาเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น โดยแบ่งกลุ่มที่ได้รับยา ranitidine 50 มก. ทุก 8 ชั่วโมง หรือกลุ่ม placebo เป็นเวลา 3 วัน และตามด้วย ranitidine 150มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ placebo เป็นเวลา 7 วัน ทั้งหมดได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหาร ถ้าไม่พบแผลจะถูกตัดออกจากการศึกษาซึ่งมีทั้งหมด 36 คน ลักษณะของแผลไม่ได้บรรยายไว้ในการศึกษา โดย end point คือ เลือดออกซ้ำ การผ่าตัด และตาย โดยการผลการศึกษาแสดงไว้ดังตารางที่ 2.3 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทั้งในแง่เลือดออกซ้ำ การผ่าตัด และตาย ซึ่งให้ผลเหมือนใน meta – analysis

ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งของ Walt และคณะ⁽⁴²⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 1,010 คน ที่มี แผลลำไส้เล็กและแผลกระเพาะอาหารที่มีลักษณะ oozing red clot, visible vessel และ black slough โดยให้ยา famotidine 10 มก. ตามมาด้วย continuous drip 3.2 มก.ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 72 ชั่วโมง หรือ placebo โดยไม่ได้ทำ การรักษาด้วยการส่องกล้อง การศึกษาได้แสดงไว้ดังตารางที่ 2,3 ซึ่งเช่นเดียวกับ meta-analysis ไม่พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่เลือดออกซ้ำ การผ่าตัดและตาย

ตารางที่ 2.3 rebleeding, Surgery, and Death with Control or H₂RAS

	Control	Treatment	ARR (95% CI)	RRR (95% CI)	NNT
A. Rebleeding with control or treatment					
Collins and Langman	196/745(.26)	170/736(.23)	3 (-1 to + 8)	12 (-5 to + 2)	--
Gray et al.	14/52(.27)	8/50(.16)	11 (-7 to +26)	41 (-38 to +76)	--
Walt et al.	129/508 (.25)	119/497 (.24)	1 (-5 to +7)	5 (-18 To +25)	--
B. Surgery with control or treatment					
Collins and Langman	137/677(.20)	102/671(.15)	5 (1 to 9)	25 (4-41)	20 (11-100)
Gray et al.	8/52 (.15)	5/50(.10)	5 (-8 to +17)	35 (-100 to +81)	--
Walt et al.	86/508 (.17)	77/497 (.15)	1 (-3 to +6)	8 (-22 to +32)	--
C. Death with control or treatment					
Collins and Langman	55/764 (.07)	35/754 (.05)	3 (0.1 to 5)	35 (1 to 58)	50 (20-1,000)
Gray et al.	2/52 (.04)	1/50 (.02)	2 (-5 to 6)	48 (-100 to +99)	--
Walt et al.	25/508 (.05)	31/497 (.06)	-1 (-4 to 1)	27 (-100 to +73)	--

*NNT provided only for ARR with statistically significant results.

ARR=absolute risk reduction; RRR= relative risk reduction; NNT=number needed to treat.

การศึกษาของ High dose PPI ในคนไข้แผลเลือดออกเป็ปติคที่ผ่านการรักษาด้วยการส่องกล้องแล้ว

สำหรับความหมายของ PPI ในขนาดสูง หมายถึง การให้ PPI อย่างน้อย 40 มก. ฉีดเข้าเส้น และหยดเข้าเส้นต่อในขนาดอย่างน้อย 6.67 มก./ชม. การศึกษาของยาในกลุ่ม PPI ในช่วงแรกยาจะมีความแตกต่างกันตั้งแต่มีทั้งในรูปของยากิน หรือยาฉีดขนาดของยาก็มีความแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา การศึกษาช่วงหลังเป็นที่ยอมรับกันว่ายาที่ให้จะให้ทางเส้นเลือด ได้แก่ ให้ต่อเนื่องในขนาด 8 มก/ ชั่วโมง หรือ 160 mg / 24 ชั่วโมง^(44,45) เพื่อสามารถเพิ่ม pH ในกระแสดเลือดให้ใกล้เคียง 7 มากที่สุด

การศึกษาในช่วงแรกๆ ของยา PPI นั้นเริ่มที่กลุ่มของ Daneshmend⁽⁴⁶⁾ และคณะพบว่า การให้ omeprazole ในขนาด 80 มก. แล้วต่อด้วย 40 มก. ทุก 8 ชั่วโมง จากนั้นต่อด้วย 40 mg กินทุก 12 ชั่วโมงจนครบ 5 วัน เมื่อคนไข้มาอนโรงพยาบาลนั้น ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของอัตราการตาย การเกิดเลือดออกซ้ำ และจำนวนเลือด เมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม เมื่อนำคนไข้มาส่องกล้องพบว่าลักษณะของแผลในกลุ่ม omeprazole นี้มีความรุนแรงน้อยกว่า การศึกษานี้ค่อนข้างมีจุดอ่อน เช่น ไม่ได้แยกชนิดของแผลที่มีความเสี่ยงต่ำ เช่น clean base หรือ pigmented spot ออกไป ทำให้ผลรวมของการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันได้

ส่วนการศึกษาของ Khuroo และ คณะ⁽⁴⁷⁾ นั้นพบว่าในแผลลักษณะ non bleeding visible vessel หรือ clot การให้ omeprazole ขนาด 40 มก. ทางปาก ทุก 12 ชั่วโมงนั้นสามารถลดการเกิดเลือดออกซ้ำได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีการส่องกล้องรักษาแผลก่อนให้ยาส่วน Lin และคณะ⁽⁵²⁾ ได้ใช้ thermocoagulation รักษาแผลเลือดออกจากแผลลักษณะ actively bleeding หรือ non bleeding visible vessel โดยเทียบกับ cimetidine โดยพบว่ากลุ่มที่ได้ omeprazole นั้น สามารถลดอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่ม cimetidine การศึกษานี้ให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาจากกลุ่ม Scandinavian^(48,49)

อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมายังมีปัญหาย่อยๆ บ้างเล็กน้อยๆ เช่น ไม่เป็น double blind และตัว control นั้นเป็นยาในกลุ่ม H2RA ทำให้แปลผลผิดพลาดได้ การศึกษาที่ออกแบบมาอย่างดีคือเป็น double cloned มีการรักษาด้วยการส่องเป็นมาตรฐาน จากกลุ่มในฮ่องกงโดย Lau และคณะ⁽⁵⁰⁾ พบว่าการให้ยา PPI ในขนาดสูงนั้น (80 มก. ฉีด และให้หยดต่อในขนาด 8 มก. /ชั่วโมง) จะสามารถลด

การเกิดเลือดออกซ้ำ จำนวนถุงเลือดที่ให้ และจำนวนวันที่ต้องนอนโรงพยาบาลลงได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในประเทศไทยยังมีปัญหาทางเศรษฐกิจอยู่ การให้ยา PPI ในขนาดสูงนั้นจะเสียค่าใช้จ่ายค่อนข้างมาก ถ้าลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง ประสิทธิภาพของยา PPI ในการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำจะยังเท่าเดิมหรือไม่ Li และคณะ⁽⁵¹⁾ พบว่าขนาดยา PPI ที่ให้นั้นไม่ว่าจะเป็นหยดในขนาด 8 มก. / ชม. หรือ 4 มก./ ชม. นั้น สามารถที่จะเพิ่มค่าของ pH ในขนาดเท่าๆ กัน Li และคณะ อธิบายจาก maximal acid output และ parietal cell mass ในคนทางเอเชียมีการขนาดน้อยกว่าคนทางยุโรป⁽⁵²⁻⁵⁹⁾ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของปัญหาว่ายา PPI ในขนาดที่ต่ำลงคือ 40 มก.ฉีดเข้าเส้น และหยดต่อในขนาด 4 มก./ ชม. นั้นจะสามารถลดการเกิดเลือดออกซ้ำได้หรือไม่