

บทที่ 2

ปริศนารัตนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Esophageal variceal bleeding และ Portal hypertension

Esophageal varices เกิดจากภาวะ portal hypertension ซึ่งภาวะนี้เกิดจากมีความแตกต่างระหว่างความดันใน portal vein กับความดันใน inferior vena cava ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้เมื่อมีความแตกต่างของความดันมากกว่า 12 mmhg (high portal pressure gradient) การเกิด portal hypertension นั้นทำให้เลือดจากส่วนต่างๆ ของร่างกายไหลกลับเข้าตับไม่ได้ เกิดลัดทางเข้าสู่ systemic veins ผ่านทางเส้นเลือดดำที่เชื่อมต่อ 2 ระบบนี้ ทำให้มีลักษณะโป่งพอง และคดเคี้ยว เรียกว่า varices ซึ่งเป็น collateral circulation varices นี้พบได้หลายแห่ง เช่น esophageal varices, gastric varices ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญมาก เมื่อ varices เหล่านี้เกิดเลือดออก โดยเฉพาะ esophageal varices พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกโดยตรง คือ variceal wall tension ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดและความดันใน varices ซึ่งความดันใน varices สัมพันธ์กับ portal pressure gradient นอกจากนี้มีโอกาสเกิดเลือดออกบริเวณผนังกระเพาะอาหารจากภาวะที่มี mucosa และ submucosa vascular dilatation ที่เรียกว่า portal hypertensive gastropathy สำหรับการเกิด portal hypertension มีได้หลายสาเหตุ ถ้าแบ่งตามกายวิภาคสามารถแบ่งได้เป็น presinusoidal, sinusoidal และ post sinusoidal ถ้าแบ่งทาง clinic เป็น cirrhotic และ noncirrhotic portal hypertension จะทำให้ง่ายต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย พบว่า esophageal varices ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยตับแข็ง และมีโอกาสเลือดออกมากกว่าสาเหตุอื่นๆ และพบเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยตับแข็ง ดังนั้นการดูแลผู้ป่วย esophageal variceal bleeding ส่วนใหญ่แล้วจะต้องดูแลภาวะอื่นๆ ซึ่งเกิดเป็นผลแทรกซ้อนจาก portal hypertension ด้วย เช่น ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome

Esophageal variceal bleeding กับ cirrhosis

ตับแข็งเป็นภาวะที่ตับมีการสร้าง nodule ร่วมกับการเกิด fibrosis ทั่วไปภายในตับ เกิดตามหลังที่มีการตายของเนื้อเยื่อตับ ซึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อยๆ คือ alcohol, viral hepatitis B หรือ C สาเหตุอื่นๆ ที่พบได้น้อย ได้แก่ hemochromatosis, Wilson's diseases, autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis เป็นต้น ในกรณีที่ไม่มีพบสาเหตุจะจัดเป็น cryptogenic cirrhosis ในทางคลินิก การดูแลรักษาผู้ป่วยตับแข็งจะแบ่งผู้ป่วยเป็น compensated หรือ decompensated cirrhosis ซึ่งมีการรักษาและการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน ใน compensated cirrhosis ผู้ป่วยเหล่านี้จัดอยู่ใน Child-Pugh class A มักไม่มีการผิดปกติอะไร ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีการทำงานของตับที่ดีอยู่จน

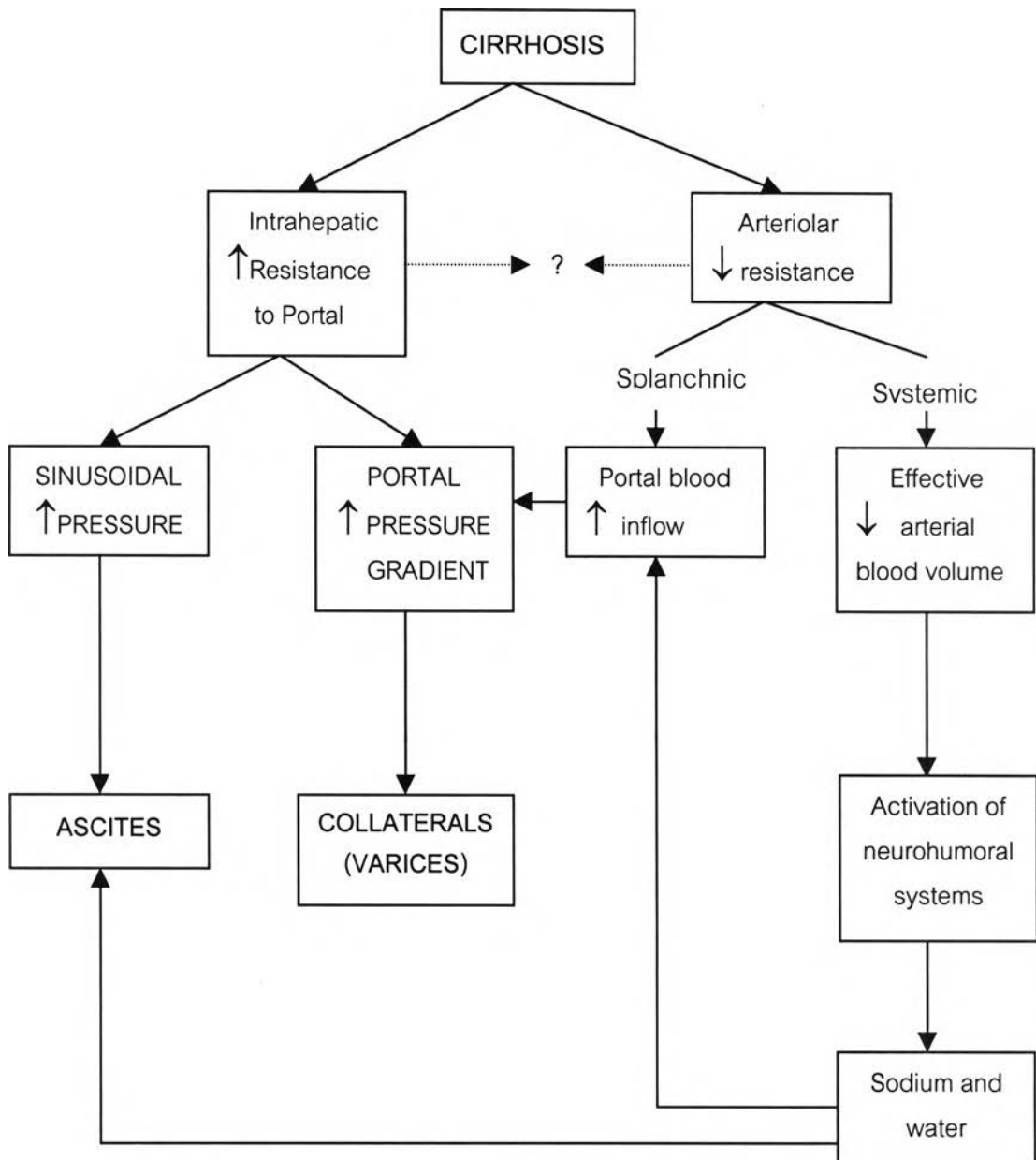
เสียชีวิตจากภาวะอื่น และเมื่อเวลาผ่านไปเป็นปี อาจเสียชีวิตจากตับวายหรือเกิด esophageal bleeding จากภาวะ portal hypertension ซึ่งการดำเนินโรคในผู้ป่วยแต่ละคนไม่เหมือนกัน ยกต่อการประเมิน

Decompensated cirrhosis ผู้ป่วยเหล่านี้จัดอยู่ใน Child-Pugh class B, C ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีปัญหาดูดซึมได้ง่าย เนื่องจากขบวนการกำจัดเชื้อโรคเสียไป เช่น เกิด spontaneous bacterial peritonitis มักมีปัญหาเลือดออกหยุดยาก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี portal hypertension และเกิด esophageal variceal bleeding อารุนแรง ซึ่งพบเป็นสาเหตุสำคัญของการตายในปัจจุบัน ในกลุ่มที่รอดชีวิตจากการมีเลือดออกครั้งแรก มีโอกาสเลือดออกซ้ำ (rebleeding) ได้สูงมาก ประมาณ 70% ใน 1 ปี พบอัตราการตายจาก variceal bleeding แต่แต่ละครั้งประมาณ 30% ซึ่งความเป็นจริงอาจมีมากกว่านี้ เนื่องจากไม่ได้รวมผู้ที่เสียชีวิตจากเลือดออกก่อนมาโรงพยาบาล

ในการศึกษาใหญ่ๆ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งจะมีการเปลี่ยนแปลงจาก compensated เป็น decompensated cirrhosis 10% ต่อปี ภาวะแรกที่ตรวจพบคือ ascites ผู้ป่วย decompensated cirrhosis มีระยะเวลาการอยู่รอดที่ 6 ปี 21% ตับแข็งที่บอกรถึงโอกาสเสียชีวิตมาก ได้แก่ อายุมาก, เพศชาย, encephalopathy, esophageal variceal bleeding, HBsAg positive หรือมะเร็งตับ อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีหลังจากเกิด spontaneous bacterial peritonitis 30-45%⁽⁴⁾

Pathogenesis ของการเกิด varices และ ascites ดูตามรูปภาพที่ 1

รูปภาพที่ 1 แสดงพยาธิกำเนิดของ portal hypertension และการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ 2 อย่าง : varices and ascites



การแบ่งโรคตับแข็งตาม Child-Pugh classification เป็น A,B,C ตามลักษณะเหลือง, ascites, encephalopathy, serum albumin concentration และ prothrombin time

การพยากรณ์โรคขึ้นกับความรุนแรงของโรคตับ ถ้ามีเหลือง, ascites, hepatic encephalopathy มักเสียชีวิต 80% อัตรารอดชีวิตในกลุ่มที่ดี (Child-Pugh A-B) ใน 1 ปี พบประมาณ 70% และกลุ่มที่ไม่ดี (Child-Pugh C) พบประมาณ 30% survival score ขึ้นกับ encephalopathy, prothrombin time, จำนวนเลือดที่ได้ใน 72 ชม., การดื่มเหล้า ถ้าสามารถหยุดได้จะทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น⁽⁵⁾ ตัวพยากรณ์ที่เชื่อถือได้มากในปัจจุบันคือ การตรวจพบ hepatic venous pressure gradient (HVPG) สูงตั้งแต่ 20 มม.ปรอทขึ้นไป บอถึงการควบคุมภาวะเลือดออกได้ง่าย, หรือมีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำในช่วงแรกได้มาก⁽⁶⁾ แต่ในทางปฏิบัติสามารถวัด HVPG ได้ยาก พบว่าถ้าสามารถลด portal pressure gradient ได้มากกว่า 20% จากของเดิม จะทำให้ลดโอกาสการเกิด rebleed ได้มาก⁽⁷⁾

Management of esophageal variceal bleeding

แบ่งเป็น 1.การรักษาด้วยวิธีการต่างๆ - การรักษาด้วยยา
- Portosystemic shunts
- Endoscopic therapy

2. การรักษาในภาวะต่างๆ

- การป้องกันไม่ให้เกิดเลือดออก (Primary prevention)
- การรักษาขณะที่กำลังเกิดเลือดออก (Active bleeding)
- การป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ (Secondary prevention)

การรักษาด้วยวิธีการต่างๆ ตาม pathogenesis ดูตามรูปภาพที่ 2⁽⁴⁾

การรักษาด้วยยา

การลด portal pressure gradient สามารถรักษาได้โดยการใช้ยาที่ลด intrahepatic resistance และ/หรือยาที่ลด portal venous inflow

- Correcting the increase intrahepatic resistance

ภาวะการเพิ่ม intrahepatic resistance เกิดจากการขาด nitric oxide (NO) ดังนั้นยาที่นำมาใช้เป็นยาที่เพิ่มการส่ง NO เช่น nitrate และยาที่ block adrenergic activity เช่น prazosin, clonidine หรือยาที่ block angiotensin เช่น captopril, losartan, irbesartan ในคนที่เป็นโรคตับแข็งพบว่า การให้ยาดังกล่าวลด hepatic venous pressure gradient (HVPG) ซึ่งเป็นการวัด

portal pressure gradient ทางอ้อมได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้เวลาอย่างน้อย 7 วันในการรักษา แต่พบว่ายาเหล่านี้มีผลต่อ system และ portocollateral circulation ด้วย ทำให้เกิด arterial hypotension นอกจากนี้ภาวะ vasodilatation ทำให้มีการลดลงของ effective arterial blood volume และกระตุ้น endogenous vasoactive systems นำไปสู่การคั่งของเกลือโซเดียมและการเกิดการคั่งของ ascites

- Correcting the increased portal venous inflow.

การใช้ยาที่ลด portal venous inflow ได้แก่การใช้ splanchnic vasoconstrictors เช่น β -blockers, vasopressin และ somatostatin, ซึ่งยาเหล่านี้สามารถลด HVGP ได้อย่างชัดเจน เนื่องจาก vasopressin และ somatostatin มีเฉพาะในรูปการฉีดเข้าทางหลอดเลือด ใช้ได้เฉพาะระยะสั้นๆ β -blockers จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาระยะยาว β -blockers ลด portal venous inflow โดยลด cardiac output (ผ่านทาง การ blocker β_1 -receptor) และลดการผลิต splanchnic vasoconstrictor

Vasopressin เป็นยาที่มีฤทธิ์ splanchnic vasoconstrictor ที่มีประสิทธิภาพที่สุด แต่ยานี้มีข้อจำกัดใช้ทางคลินิก เนื่องจากมีผลข้างเคียงหลายอย่างเช่น bowel ischemia, hypertension, myocardial ischemia terlipressin เป็น synthetic analogue ของ vasopressin ซึ่งพบว่ามี biological activity ที่นานกว่าและมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า vasopressin

Somatostatin และ analogues ได้แก่ octreotide และ lanreotide ทำให้เกิด vasoconstriction พบว่าการให้ bolus injections ของ somatostatin และ octreotide นำไปสู่การลดลงของ portal pressure อย่างมากในระยะเวลาดังนั้น หลังจากนั้นการให้ infusion ต่อจะช่วยการดำเนินการลด portal pressure ผลที่สำคัญของยาดังนี้คือต่อต้านการเพิ่ม portal pressure หลังมื้ออาหาร ช่วยป้องกันการเกิด early variceal rebleeding ยาดังนี้มีผลข้างเคียงน้อยจึงมีการนำมาใช้แทน vasopressin

- Acting on both resistance และ flow

การให้ nitroglycerine และ vasopressin ร่วมกัน พบว่าสามารถลด HVPG จากการลด portal blood flow และการลด intrahepatic resistance แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากการใช้ propranolol ร่วมกับ prazosin มากทำให้เกิด fluid retention และ/หรือ symptomatic hypotension

Carvedilol เป็น nonselective β -blocker ตัวใหม่ที่มีผล anti- α_1 -adrenergic ด้วยมีประสิทธิภาพในการลด portal blood inflow และ intrahepatic resistance

-Acting on blood volume

ภาวะ peripheral vasodilatation นำไปสู่การกระตุ้น endogenous neurohumoral systems นำไปสู่การคั่งของเกลือและ expansion of the plasma volume การ expansion ของ plasma volume นำไปสู่การเกิด hyperdynamic circulatory state ทำให้เพิ่ม portal pressure การกิน low-sodium diet และได้รับ spironolactone ช่วยลด portal pressure เนื่องจากลด blood volume และ splanchnic blood volume

Portosystemic shunts

ภาวะ portal hypertension สามารถแก้ไขโดยการสร้าง communication ระหว่าง hypertensive portal system และ low-pressure systemic veins, bypass ตับ ดูตามรูป 2 โดยการสร้าง communication ทำโดยทางการผ่าตัดหรือโดย transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) วิธีการนี้มีประสิทธิภาพดีในการแก้ไขภาวะ portal hypertension แต่มีผลแทรกซ้อนจากการที่เลือดไม่ผ่านตับได้แก่ portal-systemic encephalopathy และตับวาย

Endoscopic therapy

Endoscopic variceal sclerotherapy (EVS) และ endoscopic variceal ligation (EVL) เป็นวิธีการรักษา varices โดยไม่ได้ลด portal pressure EVS เป็นวิธีการฉีด sclerosant ไปภายในหรือรอบ varix ทำให้เกิด thrombosis ของ varix และหรือ inflammation เนื้อเยื่อรอบๆ ส่วน EVL เป็นการใช้นิรภัยรัดหลอดเลือดทำให้เกิดการขาดเลือดเลี้ยงและเกิด necrosis ของ mucosa และ submucosa และเกิดการแทนที่ด้วย scar tissue ถึงแม้จะเกิด obliteration, แต่มีโอกาสเกิด recurrence ได้ผลแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิด esophageal ulceration และ strictures ซึ่งพบหลัง EVL มากกว่า EVS

การรักษา EV ในภาวะต่างๆ

อัตราการตายแต่ละครั้งที่เกิด variceal bleeding ประมาณ 30-50% การตายส่วนใหญ่เกิดหลังจาก early rebleeding ซึ่งมักเกิดภายในสัปดาห์แรก การรักษา EV ควรเริ่มตั้งแต่ป้องกันผู้ป่วยที่ไม่เคยเกิดเลือดออกอาจต้องการการรักษาแบบป้องกัน ผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกต้องการการรักษาเพื่อหยุดเลือดและเพื่อป้องกันการเกิด rebleeding ในช่วง early และ late สรุปวิธีการรักษาตามตาราง 2.1⁽⁸⁾

ตารางที่ 2.1 แสดงวิธีการรักษา esophageal variceal bleeding ในภาวะต่าง ๆ

Indication	First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy	Under evaluation	Not recommended
Prevention of the development of varices				Nonselective β -blockers	
Prevention of first variceal hemorrhage ^a	Nonselective β -blockers	? EVL ^b		β -blockers + nitrates EVL	Nitrates alone TIPS / shunt surgery Sclerotherapy
Treatment of acute variceal hemorrhage	Endoscopic (EVL or sclerotherapy) and/or drug therapy, (samatostain, terlipressin)	TIPS/shunt surgery	Balloon tamponade ^c	Endoscopic + adjuvant somatostatin analogues (octreotide, lanreotide)	Octreotide alone
Prevention of variceal rebleeding	Nonselective β -blockers or EVL	EVL + drug therapy (β -blockers \pm nitrates)		β -blockers + nitrates	Sclerotherapy

^a In patients with moderate to large-sized varices

^b In patients with high-risk varices who have contraindications or are intolerant to β -blockers

^c To be used as a bridge to TIPS or shunt surgery

Prevention of first variceal bleeding

ผู้ป่วยที่มี gastroesophageal varices มีโอกาสเกิดเลือดออก 10% - 30% ต่อปี ผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาได้แก่ ผู้ป่วยที่มี large varices , การปรากฏ red wale mark บน varices, มี severe liver failure การศึกษาส่วนใหญ่มีเฉพาะใน large varices

จากการศึกษาการใช้ยาเพื่อการรักษาใน meta-analysis⁽⁹⁾ ของ 11 การศึกษาประเมินการใช้ nonselective β -blockers ในการป้องกันการเกิดเลือดออกพบว่า bleeding rate ในกลุ่มเปรียบเทียบเป็น 25% และลดลงอย่างชัดเจนถึง 15% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ β -blockers หลังติดตามการรักษาเฉลี่ย 24 เดือน mortality rate ต่ำใน β -blockers 23% VS 27% ใน control group แต่

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลของ β -blockers มีผลต่อขนาดของ varices, risk ของการเกิด variceal bleeding ในผู้ป่วย large หรือ medium sized varices ลดลงโดย β -blockers อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (30% ใน control และ 14% ใน β -blockers) แต่เนื่องจากจำนวนของผู้ป่วยน้อยและโอกาสการเกิด first bleeding ต่ำมากซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ มี meta-analysis⁽¹⁰⁾ อีกอันหนึ่งเป็นประโยชน์ของ β -blockers มีในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี ascites, ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี poor liver function และลดการเกิด bleeding related deaths อย่างมีนัยสำคัญ พบผลข้างเคียงของยาใน prophylaxis ประมาณ 15% คือ ปวดศีรษะ เหนื่อยเพลีย มือเท้าเย็น ซึ่งผลข้างเคียงนี้หายไปได้เมื่อใช้ไปนานๆ หรือลดขนาดยา

Isosorbide mononitrate พบว่าประสิทธิภาพเท่ากับ propranolol ในการลดการเกิด variceal bleeding ในการศึกษา⁽¹¹⁾ เนื่องจากเป็น potent venodilator จากการศึกษาระยะยาว พบมี mortality ที่สูงกว่า พบว่ามี first bleeding มีมากกว่าและลด sodium excretion มากกว่าในกลุ่ม ISMN เมื่อเทียบกับ propranolol การให้ยา 2 ตัวรวมกันดูเหมือนน่าจะมีประสิทธิภาพมากกว่ายาตัวเดียว แต่จากการศึกษาพบว่าการได้ยา beta blocker ร่วมกับ ISMN มีผลข้างเคียงมากกว่าและเกิด ascites ได้มากกว่า

การทำ prophylactic shunt surgery⁽¹⁴⁾ หรือการทำ TIPS พบว่ามีประโยชน์มากในการป้องกันการเกิด first variceal bleeding แต่พบการเกิด hepatic encephalopathy มากกว่าและมี mortality ที่สูงกว่า

การรักษาโดย EVS ไม่เป็นที่แนะนำ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ เนื่องจาก EVL เป็นวิธีการที่มีประโยชน์มากกว่าและปลอดภัยกว่าในการรักษาแบบป้องกัน การศึกษาผู้ป่วย 90 ราย⁽¹⁶⁾ ที่มี large varices พบว่าการรักษาด้วย EVL มีผลลดการเกิด first bleeding ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ β -blockers (9% VS 27%) แต่จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้ propranolol มีอัตราการเกิด rebleeding สูงกว่า ในอีกการศึกษา⁽¹⁷⁾ ที่เทียบ β -blockers กับ placebo เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้ β -blockers ในการศึกษาเทียบกับ EVL ไม่ได้รับการรักษาด้วย β -blockers ในขนาดที่เหมาะสม ดังนั้นต้องการการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากกว่านี้ก่อนพิจารณาการใช้ EVL เป็น primary prophylaxis

จากการเปรียบเทียบ cost-effectiveness study เปรียบเทียบ nonselective β -blockers VS sclerotherapy VS shunt surgery พบว่า β -blockers เป็นวิธีการเดียวที่มี cost-effectiveness ในการรักษาแบบป้องกัน⁽¹⁸⁾

มีข้อแนะนำให้ใช้ β -blockers (propranolol, nadolol, และ timolol) เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มี medium to large varices. ซึ่งยังไม่เคยเกิดเลือดออก ขนาดของ β -blockers ควร

ได้รับการปรับให้ลด resting heart rate ได้ 25% อย่างน้อยลดลงถึง 55 ครั้ง/นาที ควรให้ propranolol วันละ 2 ครั้ง หรือ nadolol, timolol วันละครั้ง เมื่อผู้ป่วยได้รับ β -blockers ไม่จำเป็นต้องติดตามโดย endoscopy EVLควรทำในผู้ป่วย high risk ที่มีข้อห้ามในการให้ β -blockers และมีผลแทรกซ้อนที่สำคัญจาก β -blockers ในผู้ป่วยที่มี small varices โอกาสเกิด bleeding น้อยมาก จะไม่มีความคุ้มค่าที่จะรักษา แนะนำติดตามโดยการส่องกล้องทุก 1-2 ปี⁽⁸⁾

การรักษา acute variceal bleeding

ถึงแม้การเกิดเลือดออกจาก EV สามารถหยุดได้เอง ถึง 40% แต่พบอัตราของการเกิดเลือดออกแต่ละครั้ง 30% พบส่วนใหญ่ใน severe liver disease และในผู้ป่วยที่เกิด early rebleeding rebleeding เกิดขึ้นประมาณ 40% ของผู้ป่วยภายใน 6 สัปดาห์แรก การรักษาคือ resuscitation จนปลอดภัย, รักษา EV ที่กำลังเกิดเลือดออกให้หยุดอย่างน้อยเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และป้องกัน early recurrent bleeding

ผู้ป่วยดับแข็งทุกรายที่มี upper GI bleeding ไม่ว่าจะ มี ascites หรือไม่มี มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิด severe bacterial infectionและเกี่ยวข้องกับการเกิด early recurrence of variceal bleeding พบการใช้ prophylactic antibiotic⁽¹⁹⁾ ในผู้ป่วยที่มี UGIB สามารถลดการเกิด bacterial infection และเพิ่ม survival ได้ ดังนั้นการใช้ antibiotic prophylaxis เป็นสิ่งจำเป็น โดยแนะนำให้ norfloxacin ขนาด 400 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน

การให้ blood product ต้องระวังการให้ volume ที่เกินจะทำให้เกิดการเพิ่ม portal pressure มากกว่า baseline อาจทำให้เกิด variceal rebleeding

จากการศึกษา⁽²¹⁾ เมื่อไม่นานพบว่าการวัด HVPG ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากการรักษาตัวในโรงพยาบาลจาก acute variceal bleeding พบ HVPG ≥ 20 mm Hg เพิ่มโอกาสการล้มเหลวในการควบคุมการเกิดเลือดออก และมีโอกาสการเกิด rebleeding ได้มาก และพบว่ามี 1 year mortality ที่สูงกว่า (63% VS 20%) ซึ่งแนะนำว่าควรใช้การวัด HVPG นี้ในระยะแรก เพื่อที่จะได้เลือกผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาด้วยวิธีการพิเศษ หรือคัดเลือกเพื่อรอการเปลี่ยนตับ

การรักษาด้วยยาควรเริ่มต้นที่คิดว่าเกิดการเกิดเลือดออกจะเป็นจาก variceal bleeding เนื่องจากยามีความปลอดภัยแม้ในรายที่จะวินิจฉัยผิด ยาที่เหมาะสมที่สุดและปลอดภัยที่สุด คือ somatostatin และ terlipressin สามารถควบคุม acute variceal bleeding ได้ 75% -80% ของผู้ป่วย มีการศึกษาที่พบว่าการใช้ terlipressin ร่วมกับ nitroglycerine ก่อนการรักษาตัวในโรงพยาบาล ช่วยควบคุมภาวะเลือดออกได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้พบว่าการใช้ vasopressin ตัว

เดี่ยวหรือรวมกับ nitroglycerine มีผลข้างเคียงมากกว่าการใช้ terlipressin หรือ somatostatin vasopressin ให้ในขนาด 0.2-0.4 U/min จนถึง 0.80 U/min ในรูป infusion ร่วมกับ nitroglycerine เริ่มที่ 40 µg/min จนถึง 400 µg/min ปรับให้ systolic BP > 90 mm Hg แต่ไม่ควรให้เกิน 24 ชั่วโมงเนื่องจากมีผลไม่พึงประสงค์มาก การใช้ somatostatin analogue octreotide จาก meta-analysis ไม่นานนี้ พบว่าผลข้างเคียงน้อยเมื่อใช้ตัวเดียว⁽⁹⁾

EVS พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการควบคุมภาวะเลือดที่กำลักออก และการป้องกัน early rebleeding เป็น gold standard ในการรักษา acute variceal bleeding⁽¹⁴⁾ การรักษาโดย emergency sclerotherapy พบว่าหยุดเลือดออกได้ ~80-90% ของผู้ป่วย จาก meta-analysis⁽¹⁵⁾ ไม่นานนี้พบว่า EVL และ EVS มีผลในการควบคุม acute bleeding ได้พอ ๆ กัน มี 1 การศึกษาที่อยู่เฉพาะ acute bleeding พบว่าการควบคุมโดย EVL ได้ผลดีกว่าและมีผลแทรกซ้อนน้อยกว่า EVS การรักษาภาวะ gastric fundal varices แนะนำให้ใช้ acrylate glue injection หรือใช้ EVL⁽²⁵⁾ แต่ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติม

การรักษาโดยใช้ somatostatin หรือ analogues ร่วมกับ endoscopic therapy เป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาภาวะ acute variceal bleeding เนื่องจากไม่มีผลข้างเคียงใช้ได้นานถึง 5 วัน ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เกิด rebleeding ได้สูงสุดฉะนั้นผลของยานี้นอกจากควบคุมภาวะที่สามารถเกิดเลือดออกแล้ว ซึ่งควรจะควบคุมได้จากการรักษาทางส่องกล้อง ยังป้องกันการเกิด early rebleeding มีการเปรียบเทียบการรักษาด้วยการให้ somatostatin ร่วมกับ sclerotherapy เทียบกับการรักษาโดย EVS อย่างเดียวพบว่า⁽²⁶⁾ ความล้มเหลวในการควบคุมการเกิดเลือดออกในกลุ่มแรกน้อยกว่ากลุ่มหลัง (35% VS 55%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ผลของ somatostatin analogue ร่วมกับ EVS อย่างเดียว จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าไม่ต่างกัน แม้จะมีการควบคุมการเกิดเลือดออกด้วย sclerotherapy และหรือยาพบว่าการควบคุมการเกิดเลือดออก ไม่สามารถควบคุมได้หรือเกิด early rebleeding ได้ประมาณ 10-20% ของผู้ป่วย แนะนำให้รักษาโดย shunt therapy เป็นการทำให้ shunt surgery (ในผู้ป่วย child A) หรือ TIPS

ข้อแนะนำ

Endoscopic therapy (EVS or EVL) เป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมในการรักษา acute variceal bleeding ขอแนะนำให้รักษาด้วยยาทันทีที่คิดถึงเลือดออกจากภาวะนี้ แม้ก่อนที่จะนำไป endoscopy และให้ได้นานถึง 5 วัน shunt surgery และ TIPS แนะนำให้ใช้ในรายที่ EV ไม่สามารถควบคุมได้หรือเกิดเลือดออก ทั้งที่รักษาด้วย 2 sessions ของ endoscopic therapy ใน

ผู้ป่วยที่เลือดออกจาก fundal varices การรักษาที่ล้มเหลวจาก EVS เพียงครั้งเดียวควรเป็นข้อบ่งชี้ในการทำ shunt therapy balloon tamponade มีประสิทธิภาพมากในการควบคุมการเกิดเลือดออกชั่วคราว แต่มีผลข้างเคียงถึงตายได้ ควรใช้ในรายที่ไม่สามารถควบคุมการเลือดออกได้ และวางแผนนี้จะใช้ shunt operation

Prevention of recurrent variceal hemorrhage

พบการเกิด recurrence variceal bleeding 80% ภายใน 2 ปี แนะนำว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการเกิด acute bleeding ควรให้ยาป้องกันทันทีก่อนออกจากโรงพยาบาล พบว่าการรักษาโดยใช้ยา nonselective β -blockers และ EVS ช่วยลดการเกิด variceal rebleeding และอัตราตายได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา โดยพบ rebleeding ในกลุ่มที่รักษา (42-43%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา (57-63%)^(9, 14, 30) หลังจาก variceal bleeding หยุดแล้ว มีโอกาสเกิด rebleeding สูง ควรรักษาต่อด้วยวิธี EVL, EVS และ/หรือ การใช้ยา beta blocker

จาก meta-analysis 10 การศึกษาเปรียบเทียบ propranolol กับ EVS ในการป้องกันการเกิด rebleeding พบว่าได้ผลดีทั้งคู่ และได้ผลลด survival ด้วย แต่ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย EVS มีผลข้างเคียงมากกว่า⁽⁹⁾ แนะนำให้ใช้ β -blocker มากกว่า EVS มีการเปรียบเทียบการรักษาด้วย β -blocker ร่วมกับ ISMN เปรียบเทียบกับ β -blocker อย่างเดียวหรือ EVS อย่างเดียว พบว่าได้ผลดีกว่า⁽³¹⁻³²⁾ แต่พบมีการศึกษาที่ขัดแย้งกับที่พบว่าการใช้ nadolol ร่วมกับ ISMN เทียบกับให้ nadolol อย่างเดียว โดยพบว่า survival ที่น้อยกว่าในกลุ่มแรก⁽³⁷⁾

เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง EVL กับ EVS

พบว่า EVL ช่วยลดการเกิด rebleeding ได้มากกว่า, ลดการเกิด esophageal stricture ได้มากกว่า และต้องการจำนวนครั้งของการรักษาด้านการส่องกล้องที่น้อยกว่า ดังนั้น EVL เป็นวิธีการรักษาทางการส่องกล้องที่สำคัญในการป้องกัน EV rebleeding โดยจะทำ EVL แต่ละครั้งห่างกันทุก 7-14 วัน จนกระทั่ง variceal obliteration ซึ่งปกติประมาณ 2-4 ครั้ง (sessions)⁽³⁻⁴⁾ มีการศึกษาย่อยที่พบว่า varices เกิด recurrence มากกว่าในกลุ่ม EVL แต่จาก meta-analysis ไม่พบผลดังกล่าว⁽²³⁾ มี 2 การศึกษาเร็ว ๆ นี้ ที่กำลังตีพิมพ์แนะนำว่าการรักษาด้วย β -blocker ร่วมกับ nitrate ได้ผลอย่างน้อยเทียบเท่ากับ EVL⁽³⁵⁻³⁶⁾

การรักษาด้วย endoscopy therapy ร่วมกับยามีประโยชน์ เนื่องจาก β -blocker จะช่วยป้องกัน rebleeding ระหว่างที่ EV ยังไม่ obliteration และป้องกัน EV recurrence หลังจากที่ยุบไปแล้ว มีการศึกษาเมื่อไม่นานนี้ พบว่า การทำ EVL ร่วมกับการใช้ nadolol และ sucralfate มีประ

สิทธิภาพมากกว่า ในการป้องกันการเกิด⁽³⁷⁾ rebleeding เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย EVL อย่างเดียว โดยมี rebleeding rate 23% vs 47% เป็นที่ระยะพบว่าการใช้ β -blocker ร่วมกับ EVL ในรายที่รักษาด้วยยาอย่างเดียวไม่ได้ผล

Shunt Surgery มีประโยชน์มากในการป้องกันการเกิด EV rebleeding แต่เพิ่มโอกาสการเกิด portosystemic encephalopathy มาก จากmeta-analysis จากการศึกษาเปรียบเทียบ TIPS กับ endoscopic treatment พบว่าได้ผลคล้ายกัน แม้ rebleeding จะเกิดน้อยกว่าใช้ร่วม TIPS แต่เกิด hepatic encephalopathy มากกว่า การเกิด shunt dysfunctionพบได้น้อยกว่า พบประมาณ 77% ของผู้ป่วย ต้อง balloon angioplasty 11 ราย restenting ใน 1 ปี⁽⁴⁰⁾ ฉะนั้นจึงยังแนะนำให้ใช้เป็นวิธีหลังๆ

ข้อแนะนำ

แนะนำการใช้ยา β -blocker ร่วมกับ EVL ในการป้องกันการเกิด EV rebleeding แนะนำให้ใช้ทั้ง 2 วิธี รวมกัน ในกรณีที่เกิด rebleed จากการใช้วิธีใดวิธีหนึ่ง ถ้าใช้ทั้ง 2 วิธีนี้ แล้วยัง bleed อีก แนะนำให้ทำ shunt โดย Surgery หรือ TIPS

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าหลายการศึกษา⁽⁴¹⁻⁴⁷⁾ ส่วนใหญ่พบว่าจำนวนครั้งที่ใช้ในการรักษาทาง endoscope (number of sessions) และภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าในกลุ่ม EVL เมื่อเทียบกับ EVS อัตราการเกิด rebleeding โดยเฉพาะ variceal rebleeding EVL น้อยกว่า EVS จาก 3 การศึกษา พบอัตรา variceal obliteration, อัตราการรอดชีวิตกลุ่ม EVL มากกว่า EVS แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การรักษาด้วย 2 วิธี รวมกันไม่ได้ให้ผลที่ดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียว การรักษาโดยวิธี EVL พบอัตรา obliteration ส่วนใหญ่ 82%-93%^(42,44-45,47), number of sessions 3.4-4.1 ครั้ง^(42-45,47), rebleeding 6%-42% เป็น variceal rebleeding 33%-88%, ของการเกิด rebleeding ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ มีความแตกต่างกันมาก 3%-67% recurrence 30%-48% และอัตราการรอดชีวิต 52%-94%

จากการศึกษาของ Stiegmann และคณะ⁽⁴⁸⁾ ปี ค.ศ. 1990 รักษาผู้ป่วย 100 คน ที่มี EV bleeding ด้วยวิธี EVL เป็น primary และ definite therapy ติดตามนาน 26 เดือน โดยมีสาเหตุของ portal hypertension ส่วนใหญ่จากตับแข็งจากอัลกอฮอล์ พบ rebleeding 47% จากผู้ที่รอดชีวิต 88 ราย เกิด 72 ครั้ง (1-4 ครั้ง ต่อผู้ป่วย 1 ราย) สาเหตุของ rebleed เกิดจาก EV 65% ของการเกิดเลือดออก gastritis 17% ตำแหน่งที่รักษา 11%, GV 7% ผู้ป่วยที่ rebleeding จาก EV ส่วนใหญ่เกิด rebleed ก่อนที่ EV จะถูก obliterate พบสูง 68% ระหว่างการติดตามหลังที่ EV ยุบลงหมดแล้ว พบ recurrent EV 33% พบผู้ป่วย 8% หลังจาก obliterate เกิดและมีเลือดออกจาก

GV 8% แสดงว่าระยะเวลาในการ obliterate EV มีผลต่อการเกิด rebleeding การเกิด recurrence ของ EV หลังจากที่ obliterate EV ไปแล้ว ต้องแยกจากการเกิดขึ้นใหม่ของ gastric varices เนื่องจากการรักษาต่างกับ EV ที่เกิด recurrence สามารถรักษาได้โดยการทำให้ EV ฝ่ออีก ขณะที่ GV เป็นปัญหาในการรักษาต้องใช้การผ่าตัดหรือวิธีทาง radiologic

จากการศึกษาของ Stiegmann และคณะ⁽⁴¹⁾ ปี ค.ศ. 1992 ในผู้ป่วย cirrhosis มาด้วย esophageal varices bleeding ที่ได้รับการรักษาโดยวิธี EVL 64 ราย เทียบกับ EVS 65 ราย ติดตามนาน 10 เดือน พบว่าผู้ป่วย Child-Pugh A, B มีประโยชน์จากการรักษาด้วย ligation ในผู้ป่วย Child-Pugh C ไม่มีความแตกต่างกันของ survival ทั้งใน 2 วิธี การเกิด rebleeding พบในผู้ป่วย EVL 36% สาเหตุส่วนใหญ่เป็นจาก EV bleeding 47% ตำแหน่งที่รักษา 14% ของการเกิด rebleeding ในกลุ่มที่ทำ EV ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกันในผู้ป่วยระดับแข็งที่มี Child-Pugh class ต่างๆ สาเหตุการตายส่วนใหญ่เกิดด้วย รong มาเป็นการเสียชีวิต การตายส่วนใหญ่มากกว่าครึ่ง ตายภายใน 30 วัน หลังจากเข้าอยู่การศึกษา

จากการศึกษาของ Laine และคณะ⁽⁴³⁾ ปี ค.ศ. 1993 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี EV bleeding 41 ราย เปรียบเทียบ EVS 49 ราย กับ EVL 54 ราย พบ rebleeding ในกลุ่ม EVL 30% โดยเกิดจาก EV 25% จาก esophageal ulcer 5%

จากการศึกษา Gimson และคณะ⁽⁴⁶⁾ ปี ค.ศ. 1993 ในผู้ป่วยเป็น EV bleeding 41 ราย เปรียบเทียบ EVS 54 ราย กับ EVL 49 ราย สาเหตุส่วนใหญ่ของตับแข็งเป็นจากอัลกอฮอล์ พบ rebleeding ในกลุ่ม EVL 30% โดยสาเหตุที่พบบ่อยสุด คือ จาก EV (> 50%) แต่ไม่พบการเกิด rebleeding สัมพันธ์กับขนาด varices ที่ใหญ่, Child-Pugh C, หรือ active hemorrhage ขณะที่มาสองกลอง ซึ่งให้ผลแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ

จากการศึกษาของ Hou และคณะ⁽⁴²⁾ ปี ค.ศ. 1995 ในผู้ป่วยตับแข็ง พบ rebleeding ในผู้ป่วยหลัง EVL 10 ราย จากผู้ป่วย 67 ราย (15%) พบเลือดออกจาก EV 5 ราย (7.5%) พบ rebleeding สัมพันธ์กับการรักษาวิธี EVS และ Child-Pugh class C โดยพบว่า Child-Pugh class C มีโอกาสเกิด rebleeding มากกว่า Child-Pugh class A และ B มากกว่า 2 เท่า (odd ratio 2.33) ระยะเวลาที่กำจัด varices หมดจนเกิดใหม่ประมาณ 189.1 ± 128.5 วัน สาเหตุการตายที่สำคัญการด้วย รong ลงมาเป็นผลจากเลือดออก พบผู้ป่วยที่ตาย 84% อยู่ใน Child-Pugh C

จากการศึกษาของ Lo และคณะ ปี ค.ศ. 1995⁽⁴⁴⁾ ในผู้ป่วย cirrhosis ส่วนใหญ่จาก post viral hepatitis วิธี EVL 61 ราย เทียบกับ EVS 59 ราย พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย EVL สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้ 94% จำนวนครั้งที่ใช้ในการทำ EVL เฉลี่ย 3.8 ± 0.4 ครั้ง พบ

rebleeding 33% เป็นจาก EV 11% 33% ของ EV แต่พบว่ามีภาวะเลือดออกจาก ectopic varices และ PHG 18% ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม EVS ซึ่งพบ 7% ในผู้ป่วยที่ทำ EVL พบ rebleeding จาก EV ในผู้ป่วย Child-Pugh class A 0/9 (0%), Child-Pugh class B 2/22 (9%), Child-Pugh class C (23%) ซึ่งจากการศึกษานี้แสดงว่า rebleeding พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับที่ไม่ดี พบระยะเวลาที่ใช้ในการ obliteration varices เฉลี่ย 50 ± 8 วัน สามารถ obliteration ได้ 74% ผลแทรกซ้อนจาก EVL พบ 3.3%

มี 3 การศึกษาที่พบว่า การเกิด recurrence EV ที่สูงในกลุ่ม EVL มากกว่ากลุ่ม EVS จากการศึกษานี้ของ Sarin และคณะ⁽⁴⁵⁾ ปีคศ.1997 พบ rebleeding หลัง EVL น้อยกว่า EVS (6 vs 21%) แต่ไม่พบว่ามีผลต่อ survival พบว่ามีผลต่อ EV recurrence ในกลุ่ม EVL มากกว่ากลุ่ม EVS (20.5% vs 2.3% p=0.02)

จากการศึกษาของ Baroncini และคณะ⁽⁵³⁾ ปีคศ.1997 ศึกษาผู้ป่วย 115 ราย พบว่าการทำ EVL ใช้เวลาในการ obliterate นานกว่า EVS (33.8 vs 27.3 วัน p < 0.01) recurrence EV ในกลุ่ม EVL มากกว่ากลุ่ม EVS (30 vs 13% p < 0.02) แต่การเกิด rebleeding ไม่ต่างกัน (19 vs 16%)

จากการศึกษาของ De la Pena J และคณะ⁽⁵⁴⁾ ปีคศ.1999 พบว่า obliteration rate ในกลุ่มรักษาด้วย EVS ใกล้เคียง EVS แต่พบ obliteration time เร็วกว่าในกลุ่ม EVL เมื่อเทียบกับกลุ่ม EVS (5.3 +/- 1.6 vs 6.6 +/- 2.3 session p < 0.05) มีผลแทรกซ้อนน้อยกว่า (19 vs 6 p < 0.005) การเกิด recurrent bleeding น้อยกว่าในกลุ่ม EVL เมื่อเทียบกับ EVS (32 vs 55% p < 0.05) หลังการกำจัด varices พบ varices recurrence มากกว่าในกลุ่ม EVL ที่ 1 และ 3 ปี (47% และ 92% vs 23% และ 55% p < 0.01) portal hypertensive gastropathy ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ที่ทำ EVL (17 vs 6% p < 0.01)

มีการศึกษาการรักษาด้วย EVL อย่างเดียวเทียบกับ EVL ร่วมกับ EVS เนื่องจากพบว่าการที่มี large EV สามารถรักษาได้โดยการทำ EVS เนื่องจากพบว่าการที่มี large EV สามารถรักษาได้โดยการทำ EVS แต่ถ้าเป็น small EV การรักษาด้วย EVS จะทำได้ง่ายกว่า ดังนั้นจึงมีการศึกษาการใช้ 2 วิธีนี้ร่วมกัน เพื่อต้องการเพิ่ม obliteration rate เพื่อลดการเกิด rebleeding มี 2 การศึกษาของ Laine และคณะ⁽⁵⁴⁾ และ Saeed และคณะ⁽⁵⁶⁾ พบว่าการรักษาทั้ง 2 วิธี ไม่ให้ผลที่ต่างกันในการควบคุมการเกิดเลือดออกพบ rebleeding rate และ EV obliteration ไม่ต่างกัน แต่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนจากวิธี EVL ร่วมกับ EVS มากกว่าจากการมีแผลลึก, กลืนลำบาก และหลอดอาหารตีบ

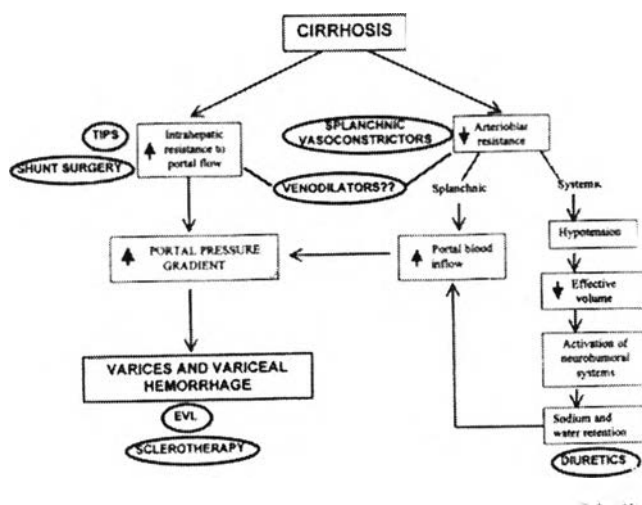
พบว่า การตรวจพบ ลักษณะของการเกิดเลือดออก หรือ stigmata of recent bleeding ของ large EV หรือ ตับวาย ขณะมีเลือดออกครั้งแรกเป็น risk factor ในการเกิด early rebleeding, late rebleeding พบจากที่มี large EV, overt sign of hepatic decompensation, การเกิด มะเร็งตับ ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผล^(57,58) ได้แก่ อายุมาก , thrombocytopenia , hepatic encephalopathy หรือ active liver failure

มีการศึกษาของ Lo และคณะ ปี ค.ศ. 1994⁽⁴⁹⁾ เปรียบเทียบการเกิด transient bacteremia และ infectious sequelae หลัง EVS เทียบกับ EVL พบว่ากลุ่ม EVL เกิดน้อยกว่า กลุ่ม EVS อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเชื่อว่าในกลุ่มที่ทำ EVS มีการทำลาย mucosal barrier, มี tissue penetration มากกว่า, ระยะเวลาที่ใช้เวลานานกว่า ดังนั้นโอกาสเกิด infection มีมากกว่า โดยเฉพาะผู้ป่วยเหล่านี้ ซึ่งมีภูมิคุ้มกันต่ำอยู่แล้ว

จากการศึกษาของ Bac และคณะ⁽⁵⁰⁾ ปีเดียวกัน ได้ศึกษาการเกิด bacterial peritonitis หลัง EVS พบว่าการเกิด bacterial peritonitis มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออก ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเป็นความดันโลหิตที่ต่ำมาก

จากการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวมา ถึงแม้การป้องกันการเกิด rebleeding ในผู้ป่วย EVL จะได้ผลดีด้วยวิธี EVL สามารถลดอัตราการตาย เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่สำคัญได้ แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งเกิด rebleeding ได้บ่อย คือผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งอยู่ใน Child-Pugh class C ซึ่งผลที่ตามมาอาจมีเรื่องติดเรื้อรังตามมา เช่น spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, ตับวาย ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลเกี่ยวข้องกับการเกิด rebleeding ในผู้ป่วย post EVL ในผู้ป่วยตับแข็ง ได้แก่ เช่น ระยะเวลาที่ obliterate EV ถ้านานไปโอกาสเกิด rebleeding ได้มากกว่ากลุ่มที่ obliterate เร็ว ปัจจัยอื่นๆ เช่น จำนวนของ rubber band ที่ใช้รัด หลอดเลือดแต่ละครั้ง ไม่พบมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด rebleeding แต่เนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยจากการศึกษาเปรียบเทียบ EVL กับ EVS จำนวนผู้ป่วยอาจน้อยไป

รูปภาพที่ 2 แสดงวิธีการรักษา variceal bleeding ตามพยาธิกำเนิด



จาก meta-analysis 10 การศึกษาเปรียบเทียบ propranolol กับ EVS ในการป้องกันการเกิด rebleeding พบว่าได้ผลดีทั้งคู่ และได้ผลลด survival ด้วย แต่ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย EVS มีผลข้างเคียงมากกว่า⁽⁹⁾ แนะนำให้ใช้ β -blocker มากกว่า EVS มีการเปรียบเทียบการรักษาด้วย β -blocker ร่วมกับ ISMN เปรียบเทียบกับ β -blocker อย่างเดียวหรือ EVS อย่างเดียว พบว่าได้ผลดีกว่า⁽³¹⁻³²⁾ แต่พบมีการศึกษาที่ขัดแย้งกับที่พบว่าการใช้ nadolol ร่วมกับ ISMN เทียบกับให้ nadolol อย่างเดียว โดยพบว่า survival ที่น้อยกว่าในกลุ่มแรก⁽³⁷⁾

เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง EVL กับ EVS

พบว่า EVL ช่วยลดการเกิด rebleeding ได้มากกว่า, ลดการเกิด esophageal stricture ได้มากกว่า และต้องการจำนวนครั้งของการรักษาด้านการส่องกล้องที่น้อยกว่า ดังนั้น EVL เป็นวิธีการรักษาทางการส่องกล้องที่สำคัญในการป้องกัน EV rebleeding โดยจะทำ EVL แต่ละครั้งห่างกันทุก 7-14 วัน จนกระทั่ง variceal obliteration ซึ่งปกติประมาณ 2-4 ครั้ง (sessions)⁽³⁻⁴⁾ มีการศึกษาย่อยที่พบว่า varices เกิด recurrence มากกว่าในกลุ่ม EVL แต่จาก meta-analysis ไม่พบผลดังกล่าว⁽²³⁾ มี 2 การศึกษาเร็ว ๆ นี้ ที่กำลังตีพิมพ์แนะนำว่าการรักษาด้วย β -blocker ร่วมกับ nitrate ได้ผลอย่างน้อยเทียบเท่ากับ EVL⁽³⁵⁻³⁶⁾

การรักษาด้วย endoscopy therapy ร่วมกับยาที่มีประโยชน์ เนื่องจาก β -blocker จะช่วยป้องกัน rebleeding ระหว่างที่ EV ยังไม่ obliteration และป้องกัน EV recurrence หลังจากที่ยุบไปแล้ว มีการศึกษาเมื่อไม่นานนี้ พบว่า การทำ EVL ร่วมกับการใช้ nadolol และ sucralfate มีประ

สิทธิภาพมากกว่า ในการป้องกันการเกิด⁽³⁷⁾ rebleeding เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย EVL อย่างเดียว โดยมี rebleeding rate 23% vs 47% เป็นที่ระยะพบว่าควรใช้ β -blocker ร่วมกัย EVL ในรายที่รักษาด้วยยาอย่างเดียวไม่ได้ผล

Shunt Surgery มีประโยชน์มากในการป้องกันการเกิด EV rebleeding แต่เพิ่มโอกาสการเกิด portosystemic encephalopathy มาก จากmeta-analysis จากการศึกษาเปรียบเทียบ TIPS กับ endoscopic treatment พบว่าได้ผลคล้ายกัน แม้ rebleeding จะเกิดน้อยกว่าใช้ร่วม TIPS แต่เกิด hepatic encephalopathy มากกว่า การเกิด shunt dysfunctionพบได้น้อยกว่า พบประมาณ 77% ของผู้ป่วย ต้อง balloon angioplasty 11 ราย restenting ใน 1 ปี⁽⁴⁰⁾ ฉะนั้นจึงยังแนะนำให้เป็นวิธีหลังๆ

ข้อแนะนำ

แนะนำการใช้ยา β -blocker ร่วมกับ EVL ในการป้องกันการเกิด EV rebleeding แนะนำให้ใช้ทั้ง 2 วิธี รวมกัน ในกรณีที่เกิด rebleed จากการใช้วิธีใดวิธีหนึ่ง ถ้าใช้ทั้ง 2 วิธีนี้ แล้วยัง bleed อีก แนะนำให้ทำ shunt โดย Surgery หรือ TIPS