

## Grand Round

# การรักษาภาวะความดันสูงในระบบเปอร์ทัล

สัจพันธ์ อิศรเสนา\*

นุสนธิ์ กลัดเจริญ\* อาทิตย์ กุกระยา\*

ศิริวัฒน์ อนันตพันธ์พงศ์\* สมหมาย วิไลรัตน์\*

**Israsena S, Kladcharoen N, Kukreja A, Anantaphanphong S, Wilairatana S.**  
**Treatment of portal hypertension. Chula Med J 1986 Jun; 30 (6): 581-591**

*Portal hypertension and bleeding esophageal varices may be treated medically or surgically. Selection of the most appropriate therapy for the individual patient remains uncertain, but the severity of the liver disease will of course influence the therapeutic choice. Emergent treatments to control acute variceal hemorrhage include the use of vasopressin or glypressin, esophageal tamponade sclerosis injection, porto-systemic disconnection and porto-systemic shunt. Definitive treatment to prevent rebleeding is best accomplished by either chronic sclerotherapy or porto-systemic shunt, depending on the severity of the liver disease. Maintenance propranolol treatment may also be studied in patients with compensated cirrhosis. The role of sclerotherapy in the prevention of variceal bleeding in a patient who had not bled before appears to be an interesting and promising modality.*

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
จากการประชุม "Medical Grand Round" ที่ตึกอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อวันที่ 7 มกราคม 2529

ภาวะความดันสูงในระบบพอร์ทัล (portal hypertension) หมายถึงกรณีที่มีความดันเลือดในเส้นเลือดดำพอร์ทัล (portal vein pressure) สูงกว่า 15 มม.ปรอท (ค่าปกติประมาณ 5-10 มม.ปรอท) หรือความดันที่เส้นเลือดดำเฮปาทิก (wedged hepatic vein pressure) สูงกว่าความดันใน inferior vena cava มากกว่า 4-5 มม. ปรอท

สาเหตุของภาวะความดันสูงในระบบพอร์ทัล มีได้หลายชนิด ที่สำคัญและพบบ่อยที่สุดคือโรคตับแข็งทุกชนิด ผลที่ตามมาเนื่องจากความดันสูงในระบบพอร์ทัลที่สำคัญที่สุดก็คือ การตกเลือดเนื่องจากการแตก (rupture) ของหลอดเลือดโป่งพองบริเวณหลอดและกระเพาะอาหาร (gastroesophageal varices)

สำหรับผู้ป่วยตับแข็ง เลือดออกจาก varices เป็นภาวะวิกฤต เพราะผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตในครั้งแรกที่มีเลือดออก ผู้ป่วยที่เหลือเกือบทั้งหมดจะมีเลือดออกซ้ำอีกถ้าไม่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะ โอกาสที่ผู้ป่วยจะรอดชีวิตอยู่ได้ถึง 2 ปี เพียงประมาณ 1 ใน 4 ปัจจัยสำคัญเกี่ยวกับการรอดชีวิตของผู้ป่วยคือภาวะของตับ ผู้ป่วยที่สภาพของตับไม่ดี (Child class C) จะเสียชีวิตมากที่สุด<sup>(1)</sup>

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดโป่งพองที่หลอดอาหาร มีโอกาสเกิดการตกเลือดราวร้อยละ 30 กลไกที่ทำให้ varices แตกนั้นยังไม่เป็นที่รู้แน่นอน แม้การตกเลือดจะมีความเกี่ยวข้องกับการที่มีความดันสูงในระบบพอร์ทัล แต่ก็ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของความดันในระบบดังกล่าว การอักเสบในหลอดอาหาร (esophagitis) นั้นเชื่อว่าคงจะไม่ใช่สาเหตุสำคัญ ขนาดและความผิดปกติที่ผนังของ varices อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการแตก เช่น มีรายงานว่าหลอดเลือดที่มีขนาดโต หรือบนผิวมีเป็นทางสีแดง เป็นจุดแดง มีลักษณะคล้ายกระเปาะเลือด

หรือมีสีแดงทั่วไปซึ่งเรียกรวมกันว่า “red-color sign” จะมีโอกาสเกิดการตกเลือดได้ง่าย แต่ทั้งนี้ก็ยังไม่สามารถใช้เป็นหลักเกณฑ์ที่แน่นอนได้<sup>(2)</sup>

## การรักษา

วิธีการรักษาภาวะเลือดออกจากความดันสูงในระบบพอร์ทัลและหลอดเลือดโป่งพองแตก ได้มีการพัฒนาเป็นลำดับในระยะ 50 ปีที่ผ่านมา ทั้งในด้านอายุรกรรมและศัลยกรรม แต่ผลที่ได้ไม่สู้จะดีเท่าที่ควร ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเป็นการรักษาปลายเหตุ เนื่องจากไม่อาจเปลี่ยนธรรมชาติของโรคตับแข็งซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญได้

วัตถุประสงค์หลักในการรักษาคือ :

1. ทำให้เลือดซึ่งกำลังออกนั้นหยุด
2. ป้องกันการตกเลือดซ้ำในรายที่เลือดออกแต่หยุดแล้ว
3. ป้องกันการตกเลือดในรายที่ยังไม่เคยมีเลือดออก
4. ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น

นอกจากการรักษาทั่วไป เพื่อแก้ไขภาวะการเสียเลือดและป้องกันภาวะตับวายแล้ว วิธีการรักษาแบบต่าง ๆ ที่ใช้กันนั้นอาศัยหลักสำคัญ 2 ประการคือ

1. การลดความดันในระบบพอร์ทัล
2. การจัดการโดยเฉพาะที่บริเวณหลอดเลือดโป่งพอง

การรักษาเหล่านี้อาจเป็นวิธีการที่ได้ผลชั่วคราว แต่จำเป็นต้องใช้เพื่อหยุดการตกเลือดในกรณีฉุกเฉิน เช่น การใช้การกดหลอดอาหารด้วยบอลลูน และการใช้ vasopressin หรือเป็นวิธีการที่ได้ผลถาวร เช่น การผ่าตัดตัดตัวงจรเลือด หรือการทำให้เกิดการปิดกั้นที่บริเวณหลอดเลือดโป่งพอง (variceal occlusion) ดังแสดงในตารางที่ 1

**Table 1.** Methods used in the treatment of variceal bleeding

Mechanism	Emergent R <sub>x</sub>	Definitive R <sub>x</sub>	Prophylactic R <sub>x</sub>
Portal pressure ↓	Vasopressin Glypressin Somatostatin P - S Shunt	Propranolol P - S Shunt	-
Local effect on varices	EST Balloon tamponade P - S disconnection	EST	EST

การรักษาแบบต่าง ๆ ที่ปรากฏนี้มีทั้งที่เป็นที่ยอมรับและปฏิบัติกันทั่วไป ซึ่งอาจเรียกได้ว่าเป็นการรักษาตามประเพณีนิยม (conventional treatment) กับการรักษาซึ่งจัดได้ว่าเป็นวิธีการใหม่ยังไม่ได้ใช้กันแพร่หลาย เช่น sclerotherapy หรือการใช้ยา propranolol ซึ่งสมควรที่จะได้พิจารณาถึงประโยชน์ ข้อเสีย ตลอดจนความจำเป็นของวิธีการเหล่านี้ต่อไป

การทำให้เกิดการปิดกั้นของ varices โดยการแทงเข็มผ่านตับ (percutaneous transhepatic sclerotherapy หรือ embolisation) นั้น ไม่ได้ได้รับความนิยมแพร่หลายในขณะนี้เนื่องจากทำได้ยาก และมีผลแทรกซ้อนมาก ผู้ป่วยเสียชีวิตถึงร้อยละ 53 แต่อาจมีความจำเป็นในบางรายเช่นผู้ป่วยที่มี varices บริเวณกระเพาะอาหารซึ่งใช้วิธีอื่นไม่ได้ผล<sup>(3)</sup>

ยาอื่นที่ได้มีผู้นำมาใช้รักษาภาวะความดันสูงในระบบพอร์ทัล ได้แก่ selective B-blockers เช่น metoprolol ซึ่งพบว่าไม่ได้ผลเท่า propranolol<sup>(4)</sup> และ nitroglycerin ซึ่งพบว่าช่วยเสริมฤทธิ์ของ propranolol และช่วยทำให้ผลข้างเคียงลดน้อยลงด้วย<sup>(5)</sup>

### การรักษาตามประเพณีนิยม

วิธีการรักษาที่จัดอยู่ในประเภทนี้ได้แก่ การรักษาทั่วไป เช่น การให้เลือดหรือพลาสมาหรือวิตามิน K<sub>1</sub> การป้องกันอาการทางสมองเนื่องจากโรคตับ โดยการสวนอุจจาระ งดอาหารโปรตีน การให้ neomycin หรือ lactulose การทำให้เลือดหยุดชั่วคราวโดยการฉีด vasopressin หรือการใช้บอลูนกดบริเวณ varices และการผ่าตัดลิ้นหัวใจหลอดเลือด

การฉีด vasopressin ในปัจจุบันใช้เฉพาะฉีดทางหลอดเลือดดำเพราะเป็นวิธีที่สะดวกที่สุด การฉีดยานี้สามารถช่วยให้เลือดหยุดได้ราวร้อยละ 50-60 แต่หลังจากนั้นจะมีเลือดออกซ้ำอีกราวร้อยละ 50 การใช้ยานี้ไม่ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น คือสรุปแล้วผู้ป่วยราวร้อยละ 50 ก็ยังคงเสียชีวิตจากการตกเลือด<sup>(6)</sup> ข้อเสียของ vasopressin คืออาจทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดแดงที่หัวใจ และในช่องท้อง ในระยะหลังได้มีการนำยาใหม่ที่มีฤทธิ์คล้ายกันมาใช้รักษาคือ glypressin ซึ่งพบว่าได้ผลดีคือทำให้เลือดหยุดได้มากกว่า มีฤทธิ์อยู่นานกว่า และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่อัตราการตายของผู้ป่วยไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ vasopressin<sup>(7)</sup>

ยาอีกชนิดหนึ่งที่มีผู้นำมาใช้ในทำนองเดียวกันคือ somatostatin ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าหรือเท่ากับ vasopressin มีผลแทรกซ้อนน้อยแต่อัตราการตายเท่ากัน<sup>(8)</sup>

สำหรับวิธีการใช้บอลลูนไปกด varices เพื่อให้เลือดหยุดชั่วคราว (balloon tamponade) เช่น การใช้ Blakemore หรือ Nachlas tube นั้นสามารถทำให้เลือดหยุดได้ประมาณกว่าครึ่งหนึ่ง แต่เมื่อถอดสายยางออกแล้วเลือดจะออกซ้ำอีกราวกว่าครึ่ง ผู้ป่วยยังคงมีอัตราการตายไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(9)</sup> วิธีการใส่บอลลูนนี้ผู้ป่วยไม่ชอบเพราะรู้สึกอึดอัดขณะใส่ มีภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย เช่น ปอดบวมเนื่องจากการสำลัก หลอดอาหารทะลุ และแผลที่หลอดอาหาร แต่ก็ยังจัดว่ามีความจำเป็นในกรณีฉุกเฉินเพื่อช่วยให้เลือดหยุดชั่วคราว

การรักษาทางศัลยกรรมที่ปฏิบัติกันในปัจจุบันคือการผ่าตัดตัดวงจรเลือด (elective portal-systemic shunt) ซึ่งมีประโยชน์ในการป้องกันการตกเลือดซ้ำ แต่ไม่ได้ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยาวนานขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด<sup>(10)</sup> ผลคือผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากตับวายแทนที่จะเป็นจากการตกเลือด ผู้ป่วย 1 ใน 3 จะมีอาการสำคัญทางสมองรวมทั้งการผ่าตัดแบบที่เชื่อว่าทำให้เกิดอาการทางสมองน้อยที่สุดคือ Warren operation (distal spleno-renal shunt) ด้วย<sup>(11)</sup> การทำผ่าตัดตัดวงจรเลือดในภาวะฉุกเฉินยิ่งจะทำให้มีการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น วิธีการผ่าตัดซึ่งจะมีอันตรายน้อยที่สุดในภาวะนี้คือ การทำผ่าตัด Portal-systemic disconnection เช่น esophageal transection โดยใช้ stapling gun ช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตเพียงร้อยละ 27<sup>(12)</sup> และก็เป็นการรักษาชั่วคราวเท่านั้น แม้การทำ elective transection จะทำให้มีอัตราการตายน้อยลงคือ เหลือเพียง

ร้อยละ 10-20<sup>(13)</sup> แต่ก็ยังจัดว่าสูงกว่าการทำ endoscopic sclerotherapy.

### Sclerotherapy

การทำให้ varices เกิดการปิดกั้นโดยการฉีดสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการแข็ง (sclerosing agent) นั้นเป็นวิธีการที่ได้มีผู้นำใช้ในการรักษาตั้งแต่ ค.ศ. 1939<sup>(14)</sup> แต่เพิ่งจะได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางหลังจากที่มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบว่าได้ผลดีทั้งในการรักษาและป้องกันภาวะตกเลือด และสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามบางสถาบันก็ยังไม่ยอมรับในข้อนี้ โดยมีข้อมูลว่าสิ่งสำคัญที่มีผลเกี่ยวกับการมีชีวิตยืนยาวของผู้ป่วยน่าจะเกี่ยวกับสภาพของตับมากกว่าวิธีการรักษา<sup>(15)</sup>

วิธีการทำ sclerotherapy ที่มีผู้นิยมทำกันทั่วไปในขณะนี้คือ การฉีดสารที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผ่านทางกล้องส่อง (endoscopic sclerotherapy EST, หรือ esophageal variceal sclerotherapy EVS)

ในภาวะฉุกเฉินขณะที่กำลังมีเลือดออก มีรายงานจากหลายสถาบัน (แม้ส่วนใหญ่จะไม่ใช้การศึกษาเปรียบเทียบ) ว่าวิธีการนี้ (acute หรือ emergency EST) สามารถช่วยให้เลือดหยุดได้ราวร้อยละ 80-100 การทำ EST ในขณะที่เลือดกำลังออกนั้นทำได้ยากต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้ทำ แต่ก็จัดว่าเป็นวิธีการที่มีประโยชน์มาก มีรายงานเปรียบเทียบด้วยว่าทำให้เลือดหยุดได้ดีกว่าการใช้บอลลูนกด<sup>(16)</sup>

การทำ EST หลายครั้งในระยะยาวเพื่อเป็นการรักษา (therapeutic หรือ definitive EST) สามารถจะทำให้ varices บริเวณหลอดอาหารเกิดการปิดกั้นจนหายไปหมดได้ และสามารถช่วยป้องกันการตกเลือดซ้ำ และช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นได้ทราบเท่าที่ยังสามารถติดตามทำ EST ให้แก่ผู้

ป่วยอยู่ได้เรื่อย ๆ จากการศึกษาเปรียบเทียบจากสถาบันต่าง ๆ (17-22) ดังในตารางที่ 2 พบว่าได้ผลตามวัตถุประสงค์เป็นส่วนใหญ่

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาโดย sclerotherapy กับการรักษาธรรมดาพบว่าการทำ sclerotherapy ช่วยป้องกันการตกเลือดซ้ำได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(17-20) แม้ในบางรายงานจะพบว่า sclerotherapy ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นด้วย(18-19) แต่บางรายงานจะว่าไม่แตกต่างกัน(17) หรือจะแตกต่างกันถ้านับเอาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดออกจากทั้งสองกลุ่ม(20) เมื่อเปรียบเทียบผลของการทำ sclerotherapy ในระยะยาวกับการรักษาโดยการผ่าตัด จะพบว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน คือ แม้การผ่าตัด เช่น portocaval shunt(21) และ esophageal transection(22) จะช่วยป้องกันการเกิดการตกเลือดซ้ำได้ดีกว่า sclerotherapy แต่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่ได้แตกต่างกัน เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะเสียชีวิตในระยะแรกหลังการผ่าตัด นอกจากนั้นกลุ่มที่รักษาโดยการทำ sclerotherapy จะเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่ากลุ่มที่ทำการผ่าตัดด้วย

ส่วนการทำ EST เพื่อป้องกันการตกเลือดในรายที่พบว่ามีเส้นเลือดโป่งพองแต่ยังไม่เคยมีการตกเลือดเลย (prophylactic EST) นั้นแม้จะเป็นแนวความคิดใหม่ซึ่งยังไม่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป แต่ก็ได้มีการรายงานการศึกษาเปรียบเทียบจากสถาบัน 2 แห่ง

ที่แสดงว่ามีประโยชน์ทั้งในการป้องกันการตกเลือดและในการช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น(23-24) ดังในตารางที่ 3

ปัญหาสำคัญของ EST ในขณะนี้ก็คือการที่ยังมีความแตกต่างกันมากเกี่ยวกับวิธีการทำเช่น ชนิดของกล้อง (rigid หรือ flexible endoscope), รวมทั้งเครื่องช่วย (sheath) ขนาดของเข็ม วิธีการฉีด ซึ่งอาจเป็นการฉีดเข้าไปในเส้นเลือดโป่งพองโดยตรง (intravariceal injection) หรือฉีดข้าง ๆ เส้นเลือด (paravariceal injection) รวมทั้ง sclerosing agent ที่ใช้ซึ่งอาจเป็น ethanalamine oleate, sodium morrhuate, aethoxysklerol (polidocanol), หรือสารอื่น ๆ (25-27)

ผลแทรกซ้อนจาก EST เป็นอีกเรื่องหนึ่งที่เป็นปัญหา เนื่องจากวิธีการ, ประสบการณ์ในการทำ EST และลักษณะของผู้ป่วย มีความแตกต่างกันตามสถาบันต่าง ๆ ผลแทรกซ้อนที่พบในแต่ละรายงานจึงมีความแตกต่างกัน พอสรุปได้ว่าราวร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยจะเกิดผลแทรกซ้อนที่สำคัญขึ้น เช่น หัวใจเต้นเร็ว, น้ำในโพรงหุ้มปอด, กลืนอาหารลำบาก, หลอดอาหารเป็นแผล, ตีบตัน (stricture, stenosis) หรือทะลุ อย่างไรก็ตามโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตเนื่องจากการทำ EST โดยตรงนั้นมีน้อยกว่าร้อยละ 1(27-28)

**Table 2** Results of Therapeutic Endoscopic Sclerotherapy

Investigator	No. of patients	Follow up (average)	Re-bleeding (%)	Survival (%)
Terblanche <sup>(17)</sup> 1983	Control 38	} (2 yr.)	82	45
	Sclerotherapy 37		67	
Copenhagen <sup>(18)</sup> EST project 1984	Control 94	} (2 yr.)	54	25
	Sclerotherapy 93		48	
Westaby <sup>(19)</sup> 1985	Control 60	} (3 yr.)	80	28
	Sclerotherapy 56		55	
Korula <sup>(20)</sup> 1985	Control 57	} (1 yr.)	25	33
	Sclerotherapy 63		11	
Cello <sup>(21)</sup> 1984	P-S shunt 24	} (1 yr.)	0	26
	Sclerotherapy 28		36	
Huizinga <sup>(22)</sup> 1985	Transection 39	} (2 yr.)	2	59
	Sclerotherapy 37		48	

- \* Significant difference
- \*\* Bleeding as cause of death
- \*\*\* Significant difference when patients who received P-S shunt surgery were removed from analysis

**Table 3** Results of Prophylactic Endoscopic Sclerotherapy

Investigator	No. of patients	Follow up (average)	Bleeding (%)	Mortality (%)
Paquet 1982 <sup>(23)</sup>	Control	33 (2 yr.)	66	42
	Sclerotherapy		6	6
Witzel 1985 <sup>(24)</sup>	Control	53 (2 yr.)	57	55
	Sclerotherapy		9	23

\* Statistical significance

### การใช้ Propranolol

ในปี ค.ศ. 1980 Lebec และคณะชาวฝรั่งเศสได้ศึกษาผลของ propranolol ต่อระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยตับแข็ง 16 ราย<sup>(29)</sup> ผู้ป่วย 8 รายได้รับ propranolol (40-160 มก.ต่อวัน) อีก 8 รายได้รับยาหลอก ผู้รายงานพบว่าภายหลังการให้ยาคิดต่อกันกลุ่มละ 1 เดือน ระดับความดัน wedged hepatic venous pressure (WHVP) ซึ่งสะท้อนถึงความดันหลอดเลือดดำปอร์ทัลได้ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา propranolol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 18.5+5 มม.ปรอท เป็น 13.5+5 มม.ปรอท) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนั้นยังพบว่าทั้ง cardiac index และ hepatic blood flow ก็ลดลงเช่นกันประมาณร้อยละ 30 และ 25 ตามลำดับ

Lebec และคณะเชื่อว่าแรงดันภายในหลอดเลือดดำปอร์ทัลอาจเป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดการตกเลือดจาก varices แตก และคิดว่าการใช้ propranolol ลดความดันในระบบหลอดเลือดดำปอร์ทัล น่าจะช่วยป้องกันการตกเลือดซ้ำอีกได้ในผู้ป่วยตับแข็งที่เคยมีการตกเลือดจากสาเหตุนั้นมาแล้วครั้งหนึ่ง จึงได้ทำการศึกษาทดลองใน

ผู้ป่วยตับแข็งที่ตกเลือดจาก varices แตกหรือเนื่องมาจาก acute gastric erosions<sup>(30)</sup> โดยแบ่งผู้ป่วยโดยวิธีสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับ ยาหลอก อีกกลุ่มหนึ่งได้รับ propranolol ทางปากในปริมาณที่ทำให้ชีพจรลดลงประมาณร้อยละ 25 (ขนาดยาที่ใช้ในกลุ่มนี้ตั้งแต่ 40 ถึง 360 มก. ต่อวัน) ภายหลังการติดตามผู้ป่วยทุกรายประมาณ 2 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ propranolol มีเพียง 1 ใน 38 รายที่เกิดการตกเลือดซ้ำในช่วงที่ศึกษา ในขณะที่ผู้ป่วย 16 ใน 36 ราย ที่ได้รับยาหลอกเกิดการตกเลือดซ้ำ ผลที่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติชัดเจน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาอัตราการตายในแต่ละกลุ่มก็พบว่า cumulative mortality ภายหลัง 2 ปีที่ได้รับยา (คำนวณโดยวิธีของ KAPLAN-MEIER) ยังต่ำกว่ามากอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ propranolol (11%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (50%) อีกด้วย ส่วนผลข้างเคียงของ propranolol นั้นแม้จะพบบ้างก็น้อยและไม่รุนแรง

ผลการศึกษาดังกล่าวได้กระตุ้นความสนใจอย่างกว้างขวาง Burroughs และคณะในประเทศอังกฤษ<sup>(31)</sup> ใน ค.ศ. 1981 ได้ทำการศึกษาทำนองเดียวกัน ในผู้ป่วย 48 ราย โดยการสุ่มออกเป็น 2

กลุ่ม แต่ภายหลังการติดตามผู้ป่วยทุกรายประมาณ 2 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีการตกเลือดซ้ำในช่วงเวลานั้น มีจำนวนพอ ๆ กันทั้งในกลุ่มที่ได้รับ propranolol (12 จาก 26 ราย หรือ 46%) และในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (11 จาก 22 ราย หรือ 50%) และจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างนั้นในแต่ละกลุ่ม (15% และ 22%) ก็ไม่แตกต่างกันทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าแม้ว่าระดับของ WHVP ในผู้ป่วยประมาณกึ่งหนึ่งของกลุ่มที่ได้รับ propranolol จะลดลงอย่างน่าพอใจ (จาก 18.1 + 1.2 มม. ปรอท เป็น 11.5 + 1.3 มม. ปรอท) แต่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาจริงนี้ก็ยังคงเกิดตกเลือดซ้ำ ถึงร้อยละ 46 (12 ใน 26 ราย) ซึ่งดูจะบ่งว่าการที่ WHVP ลดต่ำลง (ซึ่งบ่งว่า portal venous pressure ก็น่าจะลดต่ำลงตามส่วนด้วย) ไม่ได้ช่วยป้องกันเลือดออกซ้ำจาก varices ได้อีกและชวนให้คิดว่าการตกเลือดจาก varices อาจไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับแรงดันในหลอดเลือดดำปอร์ทัล แต่เพียงอย่างเดียว

ผลการศึกษาของ Lebrech และของ Burroughs จึงให้ข้อสรุปต่างกันอย่างมากทั้งที่การศึกษาทั้งสองนั้นต่างได้กระทำอย่างพิถีพิถันและถูกต้องหลักการ จึงเป็นปัญหาว่าข้อเท็จจริงเป็นอย่างไรแน่ Schalm และ Burren<sup>(32)</sup> ได้วิเคราะห์ห้องค์ประกอบที่อาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวตรงกันข้ามเช่นนั้น และพบความแตกต่างสำคัญบางประการ เช่น

1) **เกณฑ์การเลือกผู้ป่วย Lebrech** เลือกผู้ป่วยที่สภาวะการทำงานของตับค่อนข้างดี (Child A 72% Child B 28%, Child C 0%) และเป็นผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยด้วยโรคและภาวะเดียวกันทั้งหมดที่รับไว้ในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ในขณะที่ผู้ป่วยของ Burroughs ได้นำมาจากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคเดียวกันทั้งหมดที่รับไว้ในโรงพยาบาลในช่วงเวลานั้น ทำให้

ผู้ป่วยที่สภาวะตับทรุดโทรมจำนวนมากกว่า (Child A 60%, Child B 30%, Child C 10%)

2) **สาเหตุของโรคตับแข็ง** ผู้ป่วยของ Lebrech ส่วนใหญ่เกือบทั้งหมด (88%) เป็นโรคตับแข็งจากพิษสุรา ส่วนผู้ป่วยของ Burroughs ไม่ถึงครึ่งหนึ่ง (42%) เกิดจากสาเหตุนี้ ที่เหลือเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น autoimmune CAH และ PBC เป็นต้น

3) **สาเหตุของการตกเลือด Burroughs** เลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ตกเลือดจาก varices แต่ Lebrech นำผู้ป่วยที่ตกเลือดทั้งจาก varices (75%) หรือจาก acute gastric erosion (25%) มาเข้าการศึกษา

ข้อแตกต่างเช่นนี้และข้อแตกต่างในรายละเอียดอย่างอื่นอาจช่วยอธิบายว่าเหตุใดผลการศึกษานี้ของ Lebrech ที่บ่งว่า propranolol สามารถลดได้ทั้งอัตราการเกิดตกเลือดซ้ำและอัตราการตายในช่วง 2 ปี หลังการตกเลือดครั้งแรกนั้น จึงดูขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Burroughs ที่แสดงว่า propranolol ไม่ได้ลดอัตราการตกเลือดซ้ำแต่อย่างใด และไม่ได้ลดอัตราการตายของผู้ป่วยด้วย

เนื่องจากผลการศึกษาจากรายงานทั้งสองขัดแย้งกันดังกล่าวจึงยังไม่อาจสรุปได้อย่างใดอย่างหนึ่งได้แน่นอนว่า propranolol จะเป็นประโยชน์หรือไม่ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาทำนองเดียวกันต่อไปเพื่อหาข้อสรุปที่แน่ชัด Sogaard ในเดนมาร์กได้เริ่มการศึกษาในรูปแบบคล้ายกันเมื่อ ค.ศ. 1981<sup>(34)</sup> แต่ต้องเลิกล้มโครงการไปใน ค.ศ. 1984<sup>(34)</sup> เนื่องจากข้อผิดพลาดสำคัญในกระบวนการสถิติ

ผลข้างเคียงของ propranolol ในการศึกษา 2 รายงานดังกล่าวที่มีผู้ป่วยได้รับ propranolol รวมกัน 64 ราย ได้แก่อาการอ่อนเพลียและความสนใจด้านเพศลดลงชั่วคราวในบางราย ภาวะความดันโลหิตต่ำ 2 ราย หัวใจล้มเหลว 2 ราย hepatic en-



cephalopathy 1 ราย นอกจากนั้นผู้ป่วยบางรายที่เกิดตกเลือดซ้ำขณะได้รับ propranolol อยู่อาจเกิดอันตรายจากการที่หัวใจซึ่งอยู่ภายใต้ฤทธิ์ยาจะไม่สามารถปรับตัวได้ดีพอ

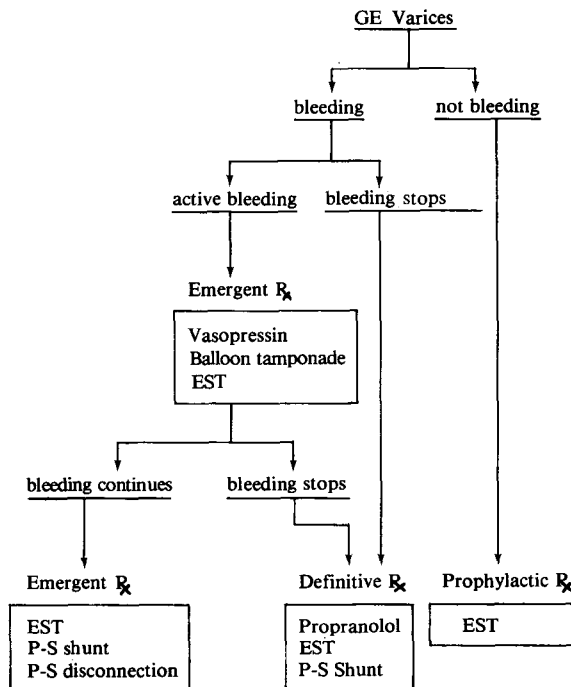
โดยทั่วไปจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยา propranolol โดยปราศจากการศึกษาควบคุม การจะทดลองใช้ควรกระทำในรูปแบบการศึกษาและติดตามผลอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้ชำนาญการ และใช้เฉพาะในผู้ป่วยตกเลือดจาก varices ที่เลือดได้หยุดและผู้ป่วยได้รับการฟื้นฟูสภาพอย่างดีพอแล้วเท่านั้น

### สรุป

การรักษาภาวะความดันสูงในระบบปอร์ทัลอาจเป็นวิธีทางอายุรกรรมหรือศัลยกรรม วิธีการรักษา

ที่เหมาะสมที่สุดที่แพทย์ควรเลือกสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนยังไม่อาจบอกได้อย่างแน่นอน ความรุนแรงของโรคตับมีส่วนสำคัญที่จะต้องพิจารณาถึงแสดงในแผนภูมิที่ 1 การรักษาภาวะเลือดออกฉุกเฉินจากเส้นเลือดโป่งพองอาจใช้ vasopressin, glypressin, การใช้บอลลูน, EST, การผ่าตัด porto-systemic disconnection หรือ porto-systemic shunt การรักษาที่แน่นอนเพื่อป้องกันการตกเลือดซ้ำอาจใช้วิธี EST เป็นระยะยาวหรือการผ่าตัดลัดวงจรเลือดโดยพิจารณาจากสภาพความรุนแรงของโรคตับ อาจทดลองศึกษาใช้ propranolol ในระยะยาวก็ได้ สำหรับผู้ป่วยตับแข็งชนิดที่สภาพของตับอยู่ในเกณฑ์ดี การใช้ EST ในการป้องกันการตกเลือดในรายที่ยังไม่เคยมีเลือดออกมาก่อนเป็นเรื่องที่น่าสนใจและอาจจะมีประโยชน์ในอนาคต

Algorithm : Management of gastroesophageal varices



## อ้างอิง

1. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage : a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982 May ; 82 (5 pt 1) : 968-973
2. Conn H. Why do varices bleed? Rational therapy based on objective observations. *Acta Med Scand* 1985 ; Suppl 703 : 135-148
3. Galambos JT. Portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1985 : 5 : 277-290
4. Westaby D, Bihari DJ, Gimson AES, Crossley IR, Williams R. Selective and non-selective beta receptor blockade in the reduction of portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 1984 Feb ; 25 (2) : 121-124
5. Groszman RJ, Kaavetz K, Bosch J. Nitroglycerin improves the haemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology* 1982 Sep-Oct; 2 (6) : 757-762
6. Chojkier A, Groszmann RJ, Aherbury CE, Bar-Meir S, Blei AT, Frankel J, Kniaz JL. A controlled comparison of continuous intraarterial and intravenous infusions of vasopressin in hemorrhage from esophageal varices. *Gastroenterology* 1979 Sep ; 77 (3) : 540-546
7. Freeman JG, Lishman AH, Gobden L, Record CO. Controlled trial of terlipressin ('Glypressin') versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet* 1982 Jul 10 ; 2 (8289) : 66-68
8. Tyden G, Samnegara H, Thulin L, Friman L, Effndic S. Treatment of bleeding esophageal varices with somatostatin. *N Engl J Med* 1978 Dec 28 ; 299 (26) : 1466-1467
9. Chojkier M, Conn HO. Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices : a decadel progress report. *Dig Dis Sci* 1980 Apr ; 25 (4) : 267-273
10. Conn HO. Therapeutic portacaval anastomosis : to shunt or not to shunt. *Gastroenterology* 1974 Nov ; 67 (5) : 1065-1071
11. Conn HO, Resnick RH, Grace ND. Distal splenorenal shunt vs portal-systemic shunt ; current status of a controlled trial. *Hepatology* 1981 Jan ; 1 (1) : 151-160
12. Wanamaker SR, Cooperman M, Carey LC. Use of the EEA stapling instrument for control of bleeding esophageal varices. *Surgery* 1983 Oct ; 94 (4) : 620-626
13. Johnston GW. Simplified oesophageal transection for bleeding varices. *Br. Med J* 1978 May 27 ; 1 (6124): 1388-1391
14. Crafoord C, Frenckner P. New surgical treatment of varicose veins of the oesophagus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1939; 27 : 422-429
15. Dimagno EP, Zinsmeister AR, Larson DE, Viggiano TR, Clain JE, Laughlin BL. Influence of hepatic reserve and cause of esophageal varices on survival and rebleeding before and after the introduction of sclerotherapy : a retrospective analysis. *Mayo Clin Proc* 1985 Mar; 60 (3) : 149-157
16. Bernuau J, Rueff B. Treatment of acute variceal bleeding. *Clin Gastroenterol* 1985 Jan ; 14 (1) : 207
17. Terblanche J, Kahn D, Campbell JAH, Bornman PC, Jonker MAT, Wright J. Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding : a five-year prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1983 Dec 10 ; 2 (8363) : 1328-1332
18. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis : a randomized multicen-

- ter trial. *N Engl J Med* 1984 Dec 20 ; 311 (25) : 1594-1600
19. Westaby D, Macdougall BRD, Williams R. Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices : final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 1985 Sep-Oct ; 5 (5) : 827-830
20. Korula J, Balart LA, Radvan G, Zweiban BE, Larson AW, Kao HW, A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985 Jul-Aug; 5 (4) : 584-589
21. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, Trunkey DD, Cobb EE, Heilbron DC. Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 1984 Dec 20 ; 311 (25) : 1589-1594
22. Huizings WKJ, Angorn IB, Baker LW. Esophageal transection versus injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices in patients at high risk. *Surg gynecol Obst* 1985 Jun; 160 (6) : 539-545
23. Paquet KJ, Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices : a prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 1982 Jan; 14 (1) : 4-5
24. Witzel L, Wolbergs E, Merki H. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices : a prospective controlled study. *Lancet* 1985 Apr 6; 1 (8432) : 773-775
25. Health and Public Policy Committee, American college of physicians. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Ann Intern Med* 1984 Apr; 100 (4) : 608-610
26. เต็มชัย ไชยนุวัติ, ไพโรจน์ เหลืองโรจนกุล, สวัสดิ์ หิตะนันท์, อุกฤษต์ เปล่งวาณิช. Sclerotherapy of esophageal varices. โดยใช้ fiber optic endoscopy วารสารอายุรศาสตร์ 2527 มกราคม-มีนาคม : 4 (1) ; 32-37
27. Wilairatana S, Borirakchanyavat V. Low Dosage of Ethanolamine Oleate in the treatment of bleeding esophageal varices. Paper presented at the European Congress of Gastroenterology, Lisbon, 1984 Sept
28. Ayres SJ, Goff JS, Warren GH. Endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices : effects and complications. *Ann Intern Med* 1983 Jun; 98 (6) : 900-903
29. Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol-a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980 Jul 26; 2 (8187) : 180-182
30. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Bernuau J, Bercoff E, Nouel O, Capron J, Poupon R. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : a final report. *Hepatology* 1984 ; 4 : 355-358
31. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, Dunk A, Walt RP, Osuafor TOK. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983 Dec 22 ; 309 (25) : 1539-1542
32. Schalm SW, van Buuren HR. Prevention of recurrent variceal bleeding : non-surgical procedures. *Clin in Gastroenterol* 1985 Jan; 14 (1) : 214-221
33. Sogaard PE. Propranolol in portal hypertension. *Lancet* 1981 May 30; I (8231) : 1204
34. Sogaard PE. Propranolol in portal hypertension. *Lancet* 1984 Mar 3; I (8375) : 520