แนวทางเวชปฏิบัติ
การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง
ในประเทศไทย พ.ศ. 2568

THAI CIRRHOSIS GUIDELINES 2025

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
Thai Association for the Study of the Liver
(THASL)

แนวทางเวชปฏิบัติ
การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง
ในประเทศไทย พ.ศ. 2568

THAI CIRRHOSIS GUIDELINES 2025

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย.

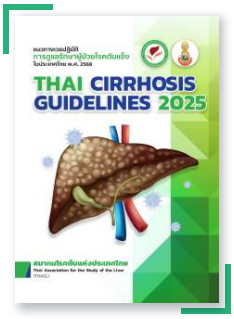
แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 = Thai Cirrhosis Guidelines 2025.– กรุงเทพฯ : สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย, 2569.

321 หน้า.

1. ตับแข็ง – ผู้ป่วย – การดูแล. I. ชื่อเรื่อง.

616.3624

ISBN (e-book) : 978-616-91308-9-5



จัดทำหนังสืออิเล็กทรอนิกส์ ครั้งที่ 1 เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2569

ผู้จัดทำเผยแพร่ **สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย**
เลขที่ 1575/1 ชั้น 4 อาคารชัยสงวน
ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงมักกะสัน
เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

ได้รับการสนับสนุนการจัดทำจาก
ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
และสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

ออกแบบรูปเล่ม **บริษัท ยิ้มยกใหญ่ จำกัด**
เลขที่ 295/18 หมู่ 5 ต.บ้านฉาง
อ.บ้านฉาง จ.ระยอง 21130

สารบัญ

หน้า

แผนผังแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 1

สรุปคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็งในเวชปฏิบัติ ---- 3

คำนำ ---- 21

รายนามคณะกรรมการ ---- 22

บทนำ ---- 25

คำจำกัดความ ---- 27

คุณภาพหลักฐานและการให้น้ำหนักคำแนะนำ ---- 29

ขั้นตอนในการจัดทำและเผยแพร่แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 30

รายการตัวย่อ ---- 33

บทที่ 1: การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุของโรคตับแข็ง ---- 35

บทที่ 2: การดำเนินโรคและการประเมินพยากรณ์โรค ---- 56

บทที่ 3: ภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 78

บทที่ 4: Spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อแบคทีเรีย ---- 103

บทที่ 5: Acute kidney injury และ hepatorenal syndrome ---- 115

บทที่ 6: ภาวะความดันพอร์ทัลสูงและหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 132

บทที่ 7: Hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 148

บทที่ 8: ภาวะโภชนาการและการดูแลทั่วไปในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 166

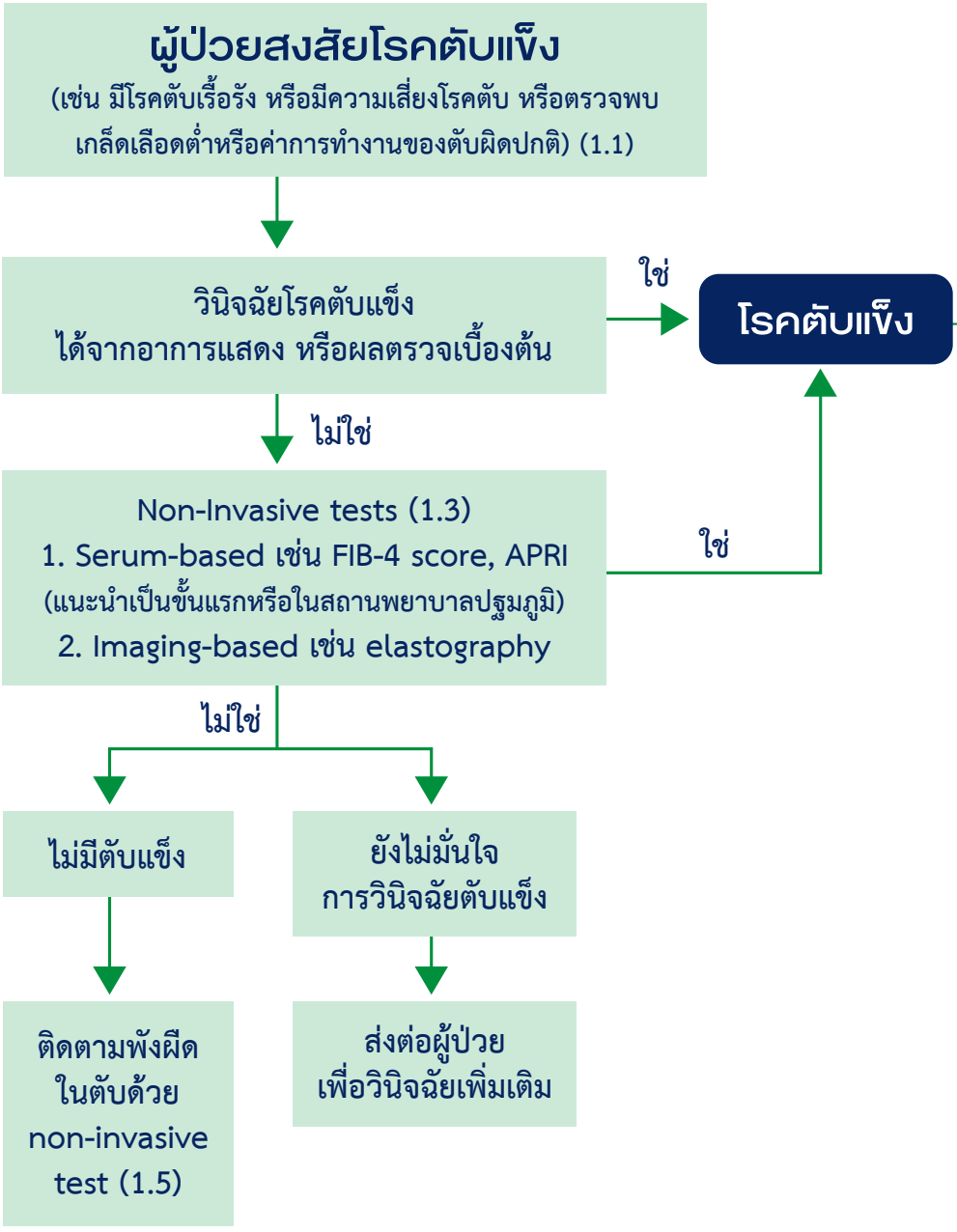
บทที่ 9: การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ---- 196

บทที่ 10: การปลูกถ่ายตับ ---- 227

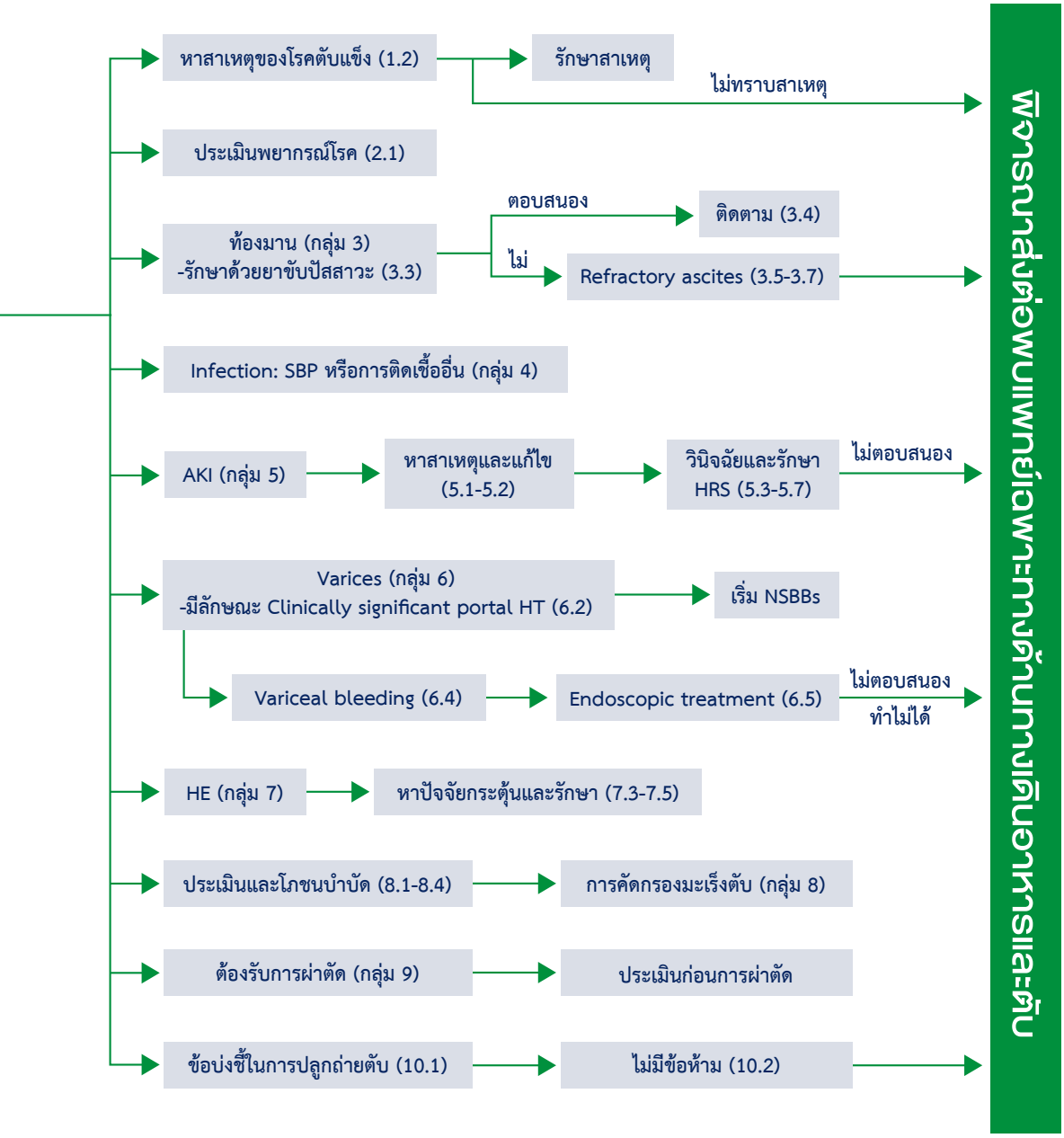
บทที่ 11: โรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น ---- 240

เอกสารอ้างอิง ---- 266

แผนผังแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในประเทศไทย พ.ศ. 2568



แผนผังแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในประเทศไทย พ.ศ. 2568



สรุปคำแนะนำ การดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในเวชปฏิบัติ

สรุปคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็งในเวชปฏิบัติ

บทที่ 1: การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุของโรคตับแข็ง

คำถามที่ 1.1: ผู้ป่วยรายใดควรสงสัยว่ามีโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 1.1: ผู้ป่วยที่ควรสงสัยว่ามีโรคตับแข็ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง หรือไม่รู้ว่ามีโรคตับมาก่อน แต่มีความเสี่ยงต่อโรคตับ ตรวจร่างกายมีอาการแสดงทางคลินิกของโรคตับเรื้อรัง ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเกล็ดเลือดต่ำ การทำงานของตับผิดปกติ หรือตรวจทางรังสีวิทยาเข้าได้กับโรคตับแข็ง และกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคตับแข็งระยะ decompensated หรือจากภาวะแทรกซ้อน

คำถามที่ 1.2: การตรวจหาสาเหตุของโรคตับแข็งควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.2: ผู้ป่วยควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับ เพื่อนำไปสู่การเลือกการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยหาสาเหตุโรคตับแข็ง

คำถามที่ 1.3: การวินิจฉัยโรคตับแข็งควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.3.1: สำหรับ non-invasive tests แนะนำให้ใช้ 1). serum based scoring system เช่น fibrosis-4 index (FIB-4) และ AST-to-platelet ratio index (APRI) เป็นต้น หรือ 2). imaging-based system ได้แก่ transient elastography การตรวจอัลตราซาวด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า โดยใช้ค่าจุดตัดที่แตกต่างกันตามสาเหตุของโรค

ข้อเสนอแนะที่ 1.3.2: สำหรับ invasive test แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับ ในกรณียังสงสัยโรคตับแข็ง แต่ผล non-invasive tests ไม่ชัดเจน หรือเพื่อหาสาเหตุของโรคตับแข็งอย่างแน่ชัด โดยเฉพาะในผู้ป่วย autoimmune hepatitis และประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยเพื่องานวิจัยทางคลินิก เช่น โรคตับคั่งไขมันหรือโรคตับจากแอลกอฮอล์

คำถามที่ 1.4: ในสถานพยาบาลปฐมภูมิสามารถวินิจฉัยโรคตับแข็งได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.4: การวินิจฉัยโรคตับแข็งในสถานพยาบาลปฐมภูมิสามารถทำได้โดยการตรวจเลือด ได้แก่ การตรวจปริมาณเกล็ดเลือด ค่า aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase เพื่อนำมาคำนวณค่า FIB-4

คำถามที่ 1.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรังควรได้รับการติดตามพังผืดในตับอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.5.1: ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังควรได้รับการประเมินพังผืดในตับว่าเข้าสู่พังผืดระดับรุนแรง หรือโรคตับแข็งหรือยังด้วย non-invasive test คือ FIB-4 เป็นอันดับแรก กรณีผล FIB-4 มีค่าก้ำกึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วย transient elastography เป็นลำดับถัดไป หากยังได้ผลก้ำกึ่ง แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับ

ข้อเสนอแนะที่ 1.5.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated การติดตามพังผืดในตับด้วย FIB-4 หรือ transient elastography ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือด สามารถบอกการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคได้

คำถามที่ 1.6: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 1.6: พิจารณาส่งต่อในกรณีที่ตรวจ non-invasive test แล้วยังไม่มั่นใจในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง เพื่อรักษาสาเหตุของโรคตับแข็ง หรือผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งรุนแรง เพื่อการรักษาจำเพาะและประเมินหรือในการปลูกถ่ายตับ

บทที่ 2: การดำเนินโรคและการประเมินพยากรณ์โรค

คำถามที่ 2.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินพยากรณ์โรคอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 2.1: การประเมิน liver stiffness measurement, Child-Turcott-Pugh (CTP) score หรือ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score มีบทบาทในการประเมินโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและโอกาสเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือ compensated advanced chronic liver disease

คำถามที่ 2.2: กลุ่มยาชนิดใดบ้างที่สามารถป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะ acute decompensation หรือการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ตลอดจนชะลอ หรือปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.1: การให้ยา non-selective beta blockers (NSBBs) ระยะยาว ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มี clinically significant portal hypertension (CSPH) สามารถชะลอการเกิดภาวะท้องมานและการเกิดภาวะ decompensation

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.2: ควรเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated หากมีความจำเป็นต้องใช้ควรเริ่มจากขนาดยาต่ำ

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.3: ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในที่จะแนะนำให้ใช้ยา rifaximin ร่วมกับการรักษามาตรฐานเพื่อป้องกันการเกิด hepatic encephalopathy (HE) ครั้งแรก

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.4: การใช้ยา rifaximin ร่วมกับการรักษามาตรฐานช่วยลดการเกิด HE ซ้ำ และอาจได้ประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของการเกิด decompensating events ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated และอาจลดอัตราการเสียชีวิต

คำถามที่ 2.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ acute decompensation (AD) หรือ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ควรวินิจฉัยได้รับการค้นหาสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 2.3.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AD หรือ ACLF ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อยทั้งสาเหตุในตับและนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะ spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ตับอักเสบจากการดื่มแอลกอฮอล์ ยาและสมุนไพร

ข้อเสนอแนะที่ 2.3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AD หรือ ACLF ที่ตรวจไม่พบสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อย ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุที่พบรองลงไป ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ ซี ดีและอี, Wilson's disease, autoimmune hepatitis, ภาวะตับขาดเลือด และสาเหตุนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อ การผ่าตัดที่ส่งผลต่อการทำงานของตับ โดยการเลือกตรวจควรพิจารณาให้เหมาะสมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละราย

คำถามที่ 2.4: อะไรเป็นผลกระทบของโรคร่วม รวมทั้งแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการเมแทบอลิกต่อโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 2.4.1: การดื่มแอลกอฮอล์แม้ในปริมาณน้อย เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด decompensation มะเร็งตับ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยไม่จำกัดเฉพาะโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายงดดื่มแอลกอฮอล์

ข้อเสนอแนะที่ 2.4.2: การมีปัจจัยด้านเมแทบอลิกร่วมด้วย โดยเฉพาะเบาหวานในผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใด เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น จึงเป็นปัจจัยที่ควรคำนึงถึงด้วยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และควรให้การดูแลรักษาปัจจัยดังกล่าวร่วมด้วย

บทที่ 3: ภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 3.1: ผู้ป่วยที่มีท้องมานที่ได้รับการเจาะตรวจน้ำในท้อง ควรส่งตรวจอะไรบ้าง

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.1: ผู้ป่วยที่มีท้องมานเป็นครั้งแรก ควรได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องทุกราย

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานอยู่เดิม หากมีการทรุดลงของผู้ป่วยไม่ว่าอาการใด หรือมีน้ำในช่องท้องมากขึ้น แม้จะรับประทานยาขับปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอแล้ว ควรได้รับการเจาะและส่งตรวจสารน้ำในช่องท้องเพิ่ม

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.3: ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือมีเกล็ดเลือดต่ำ ไม่ถือเป็นข้อห้ามของการเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง และโดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขความผิดปกติของค่าเหล่านี้ก่อนทำหัตถการ

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.4: เมื่อเจาะน้ำในช่องท้องแล้ว ควรส่งตรวจนับและแยกชนิดเซลล์ ตรวจค่าแอลบูมิน และโปรตีนในน้ำเจาะท้องด้วยทุกครั้ง แต่การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ให้พิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

คำถามที่ 3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน ควรบริโภคเกลือปริมาณเท่าใด

ข้อเสนอแนะที่ 3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน แนะนำให้มีการจำกัดเกลือในระดับปานกลาง ปริมาณไม่เกิน 5 กรัมต่อวัน

คำถามที่ 3.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานควรเริ่มการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.3.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานครั้งแรกตั้งแต่ระดับ 2 ควรได้รับยาขับปัสสาวะ spironolactone ขนาดเริ่มต้น 50-100 มก./วัน อาจให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide ได้ ขนาดเริ่มต้น 20-40 มก./วัน

ข้อเสนอแนะที่ 3.3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานยาวนานหรือกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะ 2 ชนิดร่วมกันตั้งแต่ต้น

คำถามที่ 3.4: ผู้ป่วยท้องมานที่รับประทานยาขับปัสสาวะ ควรได้รับการติดตามอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.4.1: ผู้ป่วยท้องมานที่รับประทานยาขับปัสสาวะควรได้รับการประเมินอาการ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก ตรวจระดับการทำงานของไต เกลือแร่โซเดียมและโพแทสเซียมเป็นระยะ

ข้อเสนอแนะที่ 3.4.2: ควรหยุดยาขับปัสสาวะกรณีมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ระดับโซเดียมน้อยกว่า 120-125 มิลลิโมลต่อลิตร, acute kidney injury, hepatic encephalopathy และตะคริวรุนแรง หรือหยุดยาขับปัสสาวะ furosemide กรณีโพแทสเซียมน้อยกว่า 3 มิลลิโมลต่อลิตร หรือหยุดยา spironolactone กรณีโพแทสเซียมมากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร

คำถามที่ 3.5: ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานชนิด refractory ascites ควรได้รับยาขับปัสสาวะต่อหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.5: ผู้ป่วย refractory ascites ส่วนใหญ่มักต้องลดขนาดยาขับปัสสาวะลงหรือหยุดยา ในกรณีนี้ควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพมากกว่า เช่น การทำ large-volume paracentesis หรือ transjugular intrahepatic portosystemic shunt หรืออาจพิจารณาใช้ยาอื่นที่มีข้อมูลว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น midodrine

คำถามที่ 3.6: ผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการทำ large-volume paracentesis (LVP) ควรได้รับสารแอลบูมินหรือสารน้ำทดแทนเช่นไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.6: ผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการทำ LVP ควรได้รับแอลบูมินทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 6 ถึง 8 กรัมต่อลิตรของน้ำในท้องที่เจาะออก ในกรณีที่เจาะระบายน้ำในช่องท้องมากกว่า 5 ลิตร แต่ถ้าเจาะระบายน้ำในช่องท้องน้อยกว่า 5 ลิตร อาจพิจารณาให้สารน้ำอื่นๆ ชนิด colloids ทดแทนได้

คำถามที่ 3.7: ผู้ป่วยที่ refractory ascites รายใดที่ควรได้รับการรักษาด้วย transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

ข้อเสนอแนะที่ 3.7: ผู้ป่วยที่ refractory ascites ที่ควรพิจารณาการรักษาด้วย TIPS เช่น ผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับและไม่มีข้อห้ามในการทำ TIPS ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ควรทำ TIPS ได้แก่ อายุมากกว่า 70 ปี หรือมีค่าการทำงานของตับที่ไม่ดี หรือมีภาวะ hepatic encephalopathy รวมถึงมีโรคร่วมอื่นที่เป็นข้อห้าม

คำถามที่ 3.8: ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic hydrothorax ควรรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.8: ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic hydrothorax แนะนำให้เริ่มรักษาด้วยการจำกัดเกลือและยาขับปัสสาวะ โดยแนะนำให้เจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย ไม่แนะนำให้ใส่สายเพื่อระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ในกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น อาจจะพิจารณาทำ TIPS และส่งต่อผู้ป่วยเพื่อประเมินการปลูกถ่ายตับ

คำถามที่ 3.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการรักษาด้วยการให้เกลือแกงหรือลดการบริโภคเกลือ

ข้อเสนอแนะที่ 3.9.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะท้องมานหรือบวม แนะนำให้ลดการบริโภคเกลือและจำกัดการบริโภคน้ำเปล่า และไม่แนะนำให้ใช้เม็ดเกลือแกง (salt tablet)

ข้อเสนอแนะที่ 3.9.2: สำหรับกรณีที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีปริมาณน้ำในร่างกายต่ำ แนะนำให้ใช้สารละลายชนิดคริสตัลลอยด์หรือสารละลายแอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 5 ทางหลอดเลือดดำ คู่กับการหยุดยาขับปัสสาวะ และ/หรือยาระบาย

คำถามที่ 3.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำควรได้รับการรักษาด้วย vasopressin receptor 2 (V2) antagonist (tolvaptan) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร สามารถพิจารณาให้การรักษาด้วยยา tolvaptan ได้ โดยเริ่มที่ขนาด 15 มก./วัน และเพิ่มขนาดขึ้นตามการตอบสนองของระดับโซเดียมได้ถึง 60 มก./วัน โดยระยะเวลาในการรักษาไม่เกิน 30 วัน ในขณะให้ยา tolvaptan ในระยะแรกผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อเฝ้าระวังระดับโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิด

คำถามที่ 3.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานควรได้รับสารแอลบูมินทางหลอดเลือดดำเป็นประจำหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.12: ปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับสารแอลบูมินทางหลอดเลือดดำเป็นประจำ

คำถามที่ 3.12: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานสามารถให้ยา non-selective beta-blockers (NSBBs) ได้หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.12.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน ไม่ถือเป็นข้อห้ามสำหรับการให้ยา NSBBs

ข้อเสนอแนะที่ 3.12.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานชนิด refractory ascites หรือมี spontaneous bacterial peritonitis สามารถให้ยา NSBBs ได้ แต่ควรพิจารณาในขนาดที่ไม่เกิน 80 มก./วัน หรือเทียบเท่า และพิจารณาลดหรือหยุดยา NSBBs หากผู้ป่วยมีค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) <65 มม.ปรอท หรือมี acute kidney injury

บทที่ 4: Spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อแบคทีเรีย

คำถามที่ 4.1: การรักษา spontaneous bacterial peritonitis (SBP) จำเป็นต้องครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่ต้นหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.1: ควรเริ่มยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำให้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เป็นไปได้ ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัย SBP หรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง (ไข้ นิวโตรฟิลของน้ำในช่องท้อง ≥250 เซลล์/ลบ.มม.)

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.2: ยาปฏิชีวนะที่ควรพิจารณาให้เป็นตัวแรกในผู้ป่วย community-acquired SBP ได้แก่ ยากลุ่ม 3rd generation cephalosporins เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5-7 วัน

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.3: ผู้ป่วย nosocomial SBP หรือ healthcare-associated SBP หรือมีภาวะ severe sepsis หรือ shock ควรพิจารณาเริ่มให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

คำถามที่ 4.2: แอลบูมินมีบทบาทในการรักษา spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือไม่

คำแนะนำที่ 4.2: แนะนำให้รักษา SBP โดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการให้แอลบูมินขนาด 1.5 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ภายใน 6 ชม. หลังวินิจฉัย SBP ตามด้วยขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ในวันที่ 3 โดยพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด hepatorenal syndrome ข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ มีระดับบิลิรูบิน >4 มก./ดล. หรือซีรั่มครีเอตินีน >1 มก./ดล. หรือ BUN >30 มก./ดล.

คำถามที่ 4.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) สำหรับการเกิด spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

คำแนะนำที่ 4.3: ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการเกิด SBP แบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงใน 2 กรณี ดังนี้

- ผู้ป่วยโรคตับแข็งและมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ควรให้ยา ceftriaxone ขนาด 1 ก./วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-7 วัน
- ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน และมีระดับโปรตีนในน้ำในท้องน้อยกว่า 1.5 ก./ดล. ร่วมกับมีการทำงานของไตผิดปกติ (ซีรั่มครีเอตินีน >1.2 มก./ดล. หรือ BUN >25 มก./ดล. หรือซีรั่มโซเดียม <130 มิลลิโมล/ลิตร) หรือมีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child -Pugh score >9 ร่วมกับบิลิรูบิน >3 มก./ดล.) ควรพิจารณาให้ยา norfloxacin หรือ ciprofloxacin ชนิดรับประทานระยะยาวในรายที่เหมาะสม

คำถามที่ 4.4: การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอื่น นอกเหนือจาก spontaneous bacterial peritonitis จำเป็นต้องครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกรับหรือไม่

คำแนะนำที่ 4.4: แนะนำให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกรับในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกรณีที่เป็นการติดเชื้อที่อาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ หรือเป็นการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสถานพยาบาล โดยควรพิจารณายาปฏิชีวนะให้เหมาะสมตามข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยา

คำถามที่ 4.5: แอลบูมินมีบทบาทในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ นอกเหนือจาก spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือไม่

คำแนะนำที่ 4.5: ไม่มีหลักฐานว่าแอลบูมินมีประโยชน์ในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียนอกเหนือจาก SBP

คำถามที่ 4.6: ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

คำแนะนำที่ 4.6: ยาลดกรดกลุ่ม PPI เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 5: Acute kidney injury และ hepatorenal syndrome

คำถามที่ 5.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ acute kidney injury (AKI) ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุของภาวะ AKI อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI แนะนำให้พิจารณาตรวจหาสาเหตุของภาวะ AKI โดยการตรวจปัสสาวะและอัลตราซาวด์ของระบบทางเดินปัสสาวะ

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI อาจส่งตรวจระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในปัสสาวะเพื่อช่วยการวินิจฉัยแยกภาวะ acute tubular necrosis หากสามารถส่งตรวจได้

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI ควรได้รับการประเมินหาสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ การใช้ยาที่มีผลต่อไต การติดเชื้อ การขาดสารน้ำ การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร การได้รับยาขับปัสสาวะปริมาณมาก การทำ large volume paracentesis โดยไม่มีการชดเชยสารน้ำที่สูญเสียไปด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำที่เพียงพอ

คำถามที่ 5.2: การให้สารละลายแอลบูมินร่วมกับสารน้ำเพิ่มปริมาตร (volume expander) ทางหลอดเลือดดำช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ acute kidney injury (AKI) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.2: การทำงานของไตที่ดีขึ้นหลังจากการให้แอลบูมินขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน เป็นเวลาติดต่อกัน 2 วัน ใช้ในการวินิจฉัยแยก pre-renal AKI จาก hepatorenal syndrome-AKI

คำถามที่ 5.3: การให้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินมีบทบาทในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS-AKI) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.3: การใช้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ HRS-AKI โดยสามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้น ระดับครีเอตินีนในซีรั่มลดลง

คำถามที่ 5.4: การให้ยา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมินมีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI เทียบเท่ากับยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.4: การให้ยา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมินมีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการ HRS-AKI เทียบเท่ากับยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมิน ในแง่การเพิ่มการหายจาก HRS-AKI และลดอัตราการเสียชีวิต

คำถามที่ 5.5: ผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS) ที่ได้รับการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ควรมีการตรวจติดตามระหว่างการรักษาเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 5.5: ผู้ป่วย HRS ที่ได้รับการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือดควรมีการตรวจติดตามระหว่างการรักษาด้วย ซีรั่มครีเอตินีน ซีรั่มโซเดียม ปริมาณปัสสาวะต่อวัน ความดันโลหิต และอาการทางคลินิก เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยา

คำถามที่ 5.6: ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS) ควรหยุดการให้สารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) เมื่อใด

ข้อเสนอแนะที่ 5.6: ควรหยุดการให้สารบีบหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มอาการ HRS เมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองสมบูรณ์ หรือเมื่อให้สารบีบหลอดเลือดจนถึง 14 วันแล้วผู้ป่วยยังไม่ตอบสนองต่อยา หรือเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการให้สารบีบหลอดเลือด

คำถามที่ 5.7: การบำบัดทดแทนไตมีบทบาทในผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.7: ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ที่ชัดเจนในการรักษาภาวะ HRS-AKI ด้วยการบำบัดทดแทนไต อาจพิจารณาเป็น bridging therapy ในผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ

คำถามที่ 5.8: การปลูกถ่ายตับมีบทบาทในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.8: การปลูกถ่ายตับมีบทบาทสำคัญในการรักษากลุ่ม HRS-AKI ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ร่วมกับแอลบูมิน

บทที่ 6: ภาวะความดันพอร์ทัลสูงและหลอดเลือดขอด ที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 6.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารด้วยการทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD)

ข้อเสนอแนะที่ 6.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ควรพิจารณาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารทุกราย ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated สมควรที่จะได้เข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเช่นกัน แต่ในรายที่มีค่า liver stiffness measurement <20 กิโลปาสคาล และระดับเกล็ดเลือด >150,000/ลบ.มม. แพทย์อาจพิจารณางดเว้นการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นไปก่อนได้

คำถามที่ 6.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง

ข้อเสนอแนะที่ 6.2: ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ clinically significant portal hypertension (CSPH) ทุกรายควรพิจารณาให้ NSBBs เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง โดยพิจารณาให้ยา carvedilol เป็นยาตัวแรก

คำถามที่ 6.3: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) แต่ไม่สามารถให้ได้ เช่น มีข้อห้าม หรือเกิดผลข้างเคียง มีแนวทางการรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.3: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา NSBBs ได้ควรพิจารณาการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อตรวจคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร โดยเฉพาะในกรณีค่า liver stiffness measurement ≥20 กิโลปาสคาลหรือเกล็ดเลือด ≤150,000/ลบ.มม. หากตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขนาดใหญ่ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธี endoscopic variceal ligation (EVL)

คำถามที่ 6.4: ผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลัน (acute variceal bleeding) ควรได้รับการดูแลรักษาทั่วไปอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.4: ผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลันควรได้รับการดูแลรักษาทั่วไป ด้วยยาลดความดันพอร์ทัล ยาปฏิชีวนะ และให้เลือดให้ระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 7-9 กรัม/ดล.

คำถามที่ 6.5: แนวทางการรักษาด้วยการส่องกล้อง (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลันเป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.5: ผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารควรได้รับการรักษาโดยวิธี endoscopic variceal ligation (EVL) สำหรับหลอดเลือดขอดที่กระเพาะอาหารควรได้รับการรักษาโดยวิธี cyanoacrylate injection และนัดผู้ป่วยกลับมารักษาจนหลอดเลือดขอดยุบหาย

คำถามที่ 6.6: บทบาทของ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) และการรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.6: ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมของบุคลากรและเครื่องมือ สามารถพิจารณาการทำ TIPS ในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกซ้ำ หลังจากได้รับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยวิธีนี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ TIPS และการปลูกถ่ายตับ อาจพิจารณาส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาการรักษาด้วย portosystemic shunt surgery ในรายที่ไม่มีข้อห้ามในการรักษา

คำถามที่ 6.7: ผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาแล้ว ควรได้รับการรักษาต่ออย่างไรเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ

ข้อเสนอแนะที่ 6.7: การรักษาหลักเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร ได้แก่ การให้ยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) ร่วมกับการทำ endoscopic variceal ligation (EVL)

คำถามที่ 6.8: แนวทางการรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกจาก portal hypertensive gastropathy (PHG) เป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.8: แนวทางการรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกจาก PHG ประกอบไปด้วยยา non-selective beta-blockers (NSBBs), argon plasma coagulation (APC) และ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) โดยพิจารณาเลือกใช้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

บทที่ 7: Hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 7.1: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติ การตรวจซีรั่มแอมโมเนียมีประโยชน์ในการวินิจฉัย hepatic encephalopathy (HE) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.1: ไม่แนะนำการวินิจฉัย HE ด้วยการตรวจวัดการเพิ่มขึ้นระดับซีรั่มแอมโมเนีย

คำถามที่ 7.2: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติ การตรวจทางรังสีวิทยา มีประโยชน์ในการวินิจฉัย hepatic encephalopathy (HE) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.2: การวินิจฉัย HE ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติไม่มีประโยชน์ แต่อาจจะมีประโยชน์ช่วยแยกโรคในสมองอื่นๆ ในกรณีที่ประวัติหรือการตรวจร่างกายไม่สามารถแยกโรคได้

คำถามที่ 7.3: การตรวจหาและแก้ไขปัจจัยส่งเสริมการเกิด hepatic encephalopathy (HE) มีประโยชน์ในการป้องกันและรักษา overt HE หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.3: การตรวจหาและแก้ไขปัจจัยส่งเสริมการเกิด HE มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการป้องกันและรักษา overt HE

คำถามที่ 7.4: ยา lactulose มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษา overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.4: ยา lactulose มีประโยชน์ในการรักษา overt HE

คำถามที่ 7.5: การรักษาอื่นร่วมกับ lactulose (เช่น rifaximin, ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น, แอลบูมิน, probiotics, branched-chain amino acid, l-ornithine l-aspartate และ liver support system) มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษา overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.5: การรักษาอื่นที่ใช้ร่วมกับ lactulose และมีประโยชน์เพิ่มขึ้นในการรักษา overt HE ได้แก่ ยา rifaximin และการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ

คำถามที่ 7.6: Lactulose มีประโยชน์หรือไม่ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.6: แนะนำให้ lactulose เพื่อเป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ overt HE

คำถามที่ 7.7: การรักษาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกับ lactulose (เช่น rifaximin, ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น, แอลบูมิน, probiotics, branched-chain amino acid, l-ornithine l-aspartate และการรักษาทางโภชนาการ) ทำให้มีประโยชน์เพิ่มขึ้นหรือไม่ ในการป้องกันการกลับซ้ำของ overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.7: การให้ rifaximin ร่วมกับ lactulose มีประโยชน์ในการช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของ HE ในผู้ป่วยที่เกิด HE ที่เกิดขึ้นโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา

คำถามที่ 7.8: ควรให้การป้องกัน overt hepatic encephalopathy (HE) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่เคยเกิด overt HE มาก่อนในกรณีใดบ้างและทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 7.8: การให้ lactulose ทางปากหรือทางสายยางในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร สามารถป้องกันการเกิด overt HE ได้

คำถามที่ 7.9: จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะ minimal hepatic encephalopathy (HE) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายหรือไม่และอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 7.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการคัดกรองภาวะ minimal HE โดยการใช้ animal naming test และยืนยันการวินิจฉัยภาวะ minimal HE โดยใช้ psychometric test อย่างใดอย่างหนึ่ง สำหรับการรักษาให้รักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย HE โดยใช้ lactulose หรือ rifaximin เป็นต้น

บทที่ 8: ภาวะโภชนาการและการดูแลทั่วไปในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 8.1: การประเมินภาวะทุพโภชนาการและมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งทำได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการคัดกรองทางโภชนาการ (nutrition screening) โดยจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงเมื่อมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1). Child-Pugh C หรือ 2). ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) <18.5 กก/ม.^{2} หรือ 3). ความเสี่ยงสูงจากเครื่องมือคัดกรองทางโภชนาการ โดยแนะนำเครื่องมือ Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT)

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความเสี่ยงสูงจากการคัดกรองทางโภชนาการ ควรได้รับการประเมินทางโภชนาการ (nutrition assessment) และการประเมินมวลกล้ามเนื้อ เครื่องมือประเมินและวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการที่แนะนำ คือ subjective global assessment (SGA), the Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA), และ Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.3: การประเมินกล้ามเนื้อ เครื่องมือที่สามารถใช้ได้ง่ายในทางปฏิบัติ ได้แก่ การวัดการทำงานของกล้ามเนื้อโดย handgrip strength test และการวัดมวลกล้ามเนื้อด้วยวิธี bioelectrical impedance analysis (BIA) สามารถใช้ค่า skeletal muscle index (SMI) ที่กระดูกสันหลังระดับ L3 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการทำเอกซเรย์ ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อยู่แล้วและสามารถวัดได้

คำถามที่ 8.2: การดูแลทางด้านโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีแนวทางอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับพลังงานอย่างน้อย 30-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วนควรได้รับพลังงานตามดัชนีมวลกาย กล่าวคือ 25-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย 30-40 กก./ม.^{2} และ 20-25 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย >40 กก./ม.^{2} และควรได้รับโปรตีนอย่างน้อย 1.2-1.5 กรัม/กก./วัน

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรรับประทานอาหารสุกสะอาด หลากหลายและดีต่อสุขภาพ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือโรคตับแข็งระยะ decompensated แนะนำให้รับประทานอาหารมื้อดึก (late evening snack) เพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานและบวม ควรจำกัดการรับประทานเกลือน้อยกว่า 5 ก./วัน

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.4: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รับประทานอาหารไม่เพียงพอ ควรพิจารณาให้อาหารเสริมทางการแพทย์ (oral nutritional supplements, ONS) อาหารทางทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) และอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) ตามลำดับ

คำถามที่ 8.3: Branched-chain amino acids (BCAA) มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่ อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.3: BCAA มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่สามารถรับประทานอาหารโปรตีนปกติได้เพียงพอ

คำถามที่ 8.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการเสริม micronutrients หรือไม่และอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.1: แนะนำเสริม micronutrients ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง/โรคตับเรื้อรัง ที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือมีอาการ/อาการแสดงของการขาดสารวิตามินและแร่ธาตุรวม (multivitamins and minerals) โดยเสริมในขนาดปกติอย่างน้อยในช่วง 2 สัปดาห์แรก หรือจนกว่าจะรับประทานอาหารได้มากขึ้น

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.2: แนะนำเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับวิตามินดีในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และเสริมวิตามินดีในกรณีพบว่าระดับต่ำกว่า 20 นก./มล.

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.3: การเสริมสังกะสีมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ hepatic encephalopathy (HE) แนะนำเสริมในผู้ที่ตรวจพบระดับสังกะสีต่ำ

คำถามที่ 8.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพรหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 8.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่ควรรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพร เพราะอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบ ตับอักเสบรุนแรง และ acute-on-chronic liver failure (ACLF)

คำถามที่ 8.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถออกกำลังกายได้หรือไม่และการออกกำลังกายที่เหมาะสมควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยอาจออกกำลังกายชนิดแอโรบิค หรือใช้แรงต้าน เพื่อลดการเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและ frailty แนะนำอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคตับแข็งควรปรึกษาแพทย์ก่อนเพื่อเตรียมความพร้อมของร่างกายก่อนออกกำลังกาย โดยเฉพาะผู้ป่วย Child B และ C

คำถามที่ 8.7: การเลิกสูบบุหรี่มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 8.7: การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการรุดหน้าของพังผืดในตับ และเพิ่มอัตราการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เลิกบุหรี่

คำถามที่ 8.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่นอนไม่หลับ ควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีปัญหาเรื่องการนอนหลับควรได้รับการตรวจประเมินภาวะ hepatic encephalopathy (HE) เพื่อแก้ไขต้นเหตุ โดยการพบว่าปัญหาการนอนของผู้ป่วยที่ไม่เกี่ยวข้องกับ HE สามารถพิจารณาใช้ยาช่วยนอนหลับที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม benzodiazepine ได้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากข้อมูลประสิทธิภาพในระยะยาว และความปลอดภัยยังมีจำกัด

คำถามที่ 8.9: อาการตะคริวในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ควรประเมินและรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการตะคริวมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ขึ้นไป ยาที่มีผลทำให้ระยะเวลา ความถี่และความรุนแรงของตะคริวลดลง ได้แก่ orphenadrine, baclofen, methocarbamol, pregabalin และ quinine อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยง quinine เพราะยามีผลข้างเคียงหลายอย่าง

คำถามที่ 8.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสกระดูกหัก (fracture) จากภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) มากกว่าประชากรปกติหรือไม่และสามารถป้องกันได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนสูงกว่าคนทั่วไป 2 เท่า

สามารถป้องกันโดยการตรวจคัดกรองความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) และหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกพรุน

คำถามที่ 8.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับวัคซีนอะไรบ้าง

ข้อเสนอแนะที่ 8.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับวัคซีนเพิ่มเติมจากคำแนะนำในประชากรทั่วไป ได้แก่ วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบเอ (hepatitis A vaccine)

คำถามที่ 8.12: เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเข้าสู่ระยะสุดท้ายของชีวิต ควรได้รับการดูแลอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.12.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated โดยเฉพาะในระยะสุดท้ายของชีวิต (end-of-life stage) ควรได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) และอาจทำควบคู่ไปกับการรักษาเฉพาะโรค (disease-directed treatment) โดยมีเป้าหมายมุ่งเน้นความสุขสบายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก

ข้อเสนอแนะที่ 8.12.2: ควรจัดให้มีระบบบริการที่มีสหสาขาร่วมกันดูแลอาการ ความเจ็บป่วยทางกายและด้านจิตใจ ในระยะสุดท้ายของโรคในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้าย เนื่องจากช่วยลดอัตราการเสียชีวิตที่ 12 เดือน และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีแผนจะปลูกถ่ายตับ โดยการจัดรูปแบบบริการเพื่อสามารถดำเนินการให้เหมาะสมกับบริบทและศักยภาพของสถานพยาบาลนั้น

บทที่ 9: การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 9.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.1.1: แนะนำให้ใช้ Child-Pugh score หรือ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score ในการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนชนิด non-hepatic surgery โดยแนะนำให้ผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมี Child-Pugh score≤6 หรือ MELD score<10 และควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมี Child-Pugh score≥10 หรือ MELD score>15

ข้อเสนอแนะที่ 9.1.2: สามารถใช้การประเมินแบบใหม่ ได้แก่ Mayo post-operative surgical risk score หรือ VOCAL-Penn score ในการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนชนิด non-hepatic surgery ได้

คำถามที่ 9.2 : ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินและแก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดก่อนการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.2: ค่าการแข็งตัวของเลือดไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จึงไม่จำเป็นต้องแก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดเนื่องจากทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น แนะนำให้แก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated หรือตับแข็งที่มีภาวะ ACLF ที่ต้องผ่าตัด โดยการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดด้วยการตรวจ viscoelastic test คือ thromboelastography (TEG) หรือ rotational thromboelastometry (ROTEM) ในสถานที่ที่ไม่สามารถตรวจ viscoelastic test ได้ ให้ตรวจระดับ fibrinogen แทน และให้ fibrinogen concentrate หากระดับ fibrinogen<100 มก./ดล. ก่อนการผ่าตัด

คำถามที่ 9.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินความดันพอร์ทัลก่อนการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.3: ผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง (intermediate) และระดับสูง (high) ควรได้รับการประเมินทางคลินิกและจากการตรวจเลือด พร้อมกับการตรวจภาพทางรังสีวิทยา (โดยอย่างน้อยทำการตรวจอัลตราซาวด์) รวมทั้งพิจารณาการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD)

คำถามที่ 9.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดตับ (liver resection) หรือไม่และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัดตับ แนวทางการลดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดสามารถทำได้โดยการตรวจประเมินและคัดเลือกผู้ป่วยโรคตับแข็งก่อนการผ่าตัดตับอย่างละเอียดโดยการประเมินใช้ Child-Pugh classification ร่วมกับการตรวจประเมินปริมาตรตับ future liver remnant (FLR) โดยการใช้ CT volumetry และการใช้การตรวจ indocyanine green (ICG) clearance

คำถามที่ 9.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดหัวใจหรือไม่และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งเพิ่มความเสี่ยงในการผ่าตัดหัวใจ โดยระดับความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะตับแข็ง และสัมพันธ์กับผลการประเมินสภาวะตับด้วย Child-Pugh score ผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh A สามารถรับการผ่าตัดหัวใจได้แม้จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นบ้าง แต่แพทย์ควรพยายามเลี่ยงการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh C เพราะความเสี่ยงสูงมาก ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh B ควรพิจารณาเป็นรายๆ ว่าควรผ่าตัดหรือไม่

คำถามที่ 9.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วนสามารถรับการผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อลดน้ำหนักได้หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 9.6: การผ่าตัดลดน้ำหนัก สามารถทำได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย ทั้งนี้ต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมและมีการประเมินสภาพร่างกายและความพร้อมของผู้ป่วยเป็นอย่างดี

คำถามที่ 9.7: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดช่องท้องหรือผนังหน้าท้องหรือไม่ และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.1: การผ่าตัดถุงน้ำดีสามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B โดยแนะนำการผ่าตัดแบบส่องกล้องทางหน้าท้อง เพราะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนและระยะเวลานอนโรงพยาบาลได้ สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C ควรหลีกเลี่ยงผ่าตัด แนะนำการรักษาแบบ conservative treatment โดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการใส่สาย cholecystostomy

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.2: การผ่าตัดกระเพาะอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้โดยผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าและการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อยกว่าระยะ Child-Pugh B และ C และควรพิจารณาผ่าตัดในสถาบันที่มีความพร้อมและมีประสบการณ์ในการผ่าตัดเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.3: การผ่าตัดลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้ โดยผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A มีความปลอดภัยมากกว่า และอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อยกว่าในระยะ Child-Pugh B และ C และควรพิจารณาผ่าตัดในสถาบันที่มีความพร้อมและมีประสบการณ์ในการผ่าตัด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.4: การผ่าตัดไส้เลื่อนในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B โดยการผ่าตัดแบบส่องกล้องเสริมความแข็งแรงด้วยการใส่ตาข่าย ซึ่งเป็นเทคนิคการผ่าตัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพหลังการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C อาจพิจารณาปลูกถ่ายตับก่อน

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งหลังจากได้รับการผ่าตัดไส้เลื่อน แนะนำลดการรับประทานเกลือและจำกัดน้ำ ร่วมกับปรับยาขับปัสสาวะให้สามารถควบคุมน้ำในช่องท้องได้

คำถามที่ 9.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดกระดูกและข้อหรือไม่ และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำการการผ่าตัดกระดูกและข้อได้ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B แนะนำให้การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมและข้อสะโพกเทียมแบบไม่รีบด่วนมากกว่าแบบผ่าตัดฉุกเฉิน ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตได้

คำถามที่ 9.9: การให้ยาระงับความรู้สึกขณะผ่าตัดที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคตับแข็งควรใช้วิธีใด

ข้อเสนอแนะที่ 9.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อเข้ารับการผ่าตัดในช่องท้องและช่องทรวงอกแนะนำการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) กรณีการผ่าตัดกระดูกและข้อ อาจพิจารณาให้ยาระงับความรู้สึกแบบชาเฉพาะส่วนของร่างกาย (regional anesthesia) ได้

คำถามที่ 9.10: ควรพิจารณาการให้สารน้ำระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.10: การให้สารน้ำระหว่างผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งต้องประเมิน volume status ร่วมด้วย เพื่อเลี่ยงหลีกการให้สารน้ำที่มากเกินซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะท้องมาน บวม โซเดียมในเลือดต่ำและความดันในช่องท้องเพิ่มมากขึ้น สำหรับสารน้ำทดแทนที่แนะนำให้เป็นอันดับแรกคือ balanced crystalloids ส่วนการให้แอลบูมินมีประโยชน์ในบางกรณี และควรพิจารณาให้ยา norepinephrine เร็วเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด tissue hypoperfusion

คำถามที่ 9.11: ควรพิจารณาการให้เลือดแดงและองค์ประกอบของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกเฉียบพลันหลังการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.11: ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกหลังการผ่าตัดมีสัญญาณชีพคงที่ แนะนำการให้เลือดลักษณะ restrictive strategy เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 กรัม/ดล. อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการให้องค์ประกอบของเลือดและเกล็ดเลือดเพื่อคงระดับ INR หรือระดับเกล็ดเลือด

คำถามที่ 9.12: ควรพิจารณาการให้ยาระงับปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งให้เหมาะสมอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.12: การใช้ยาระงับปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งควรใช้อย่างระมัดระวัง ยาที่ใช้ได้และแนะนำคือยา acetaminophen มีความปลอดภัยสามารถใช้ได้ในขนาดต่ำไม่เกิน 2 กรัม/วันในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ส่วนยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ควรหลีกเลี่ยงเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันและเลือดออกในทางเดินอาหาร สำหรับยากลุ่ม opioids ใช้ได้โดยต้องลดขนาดยาลงจากปกติ

บทที่ 10: การปลูกถ่ายตับ

คำถามที่ 10.1: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 10.1: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง เช่น ท้องมาน (ascites) เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร (variceal bleeding) โรคสมองจากตับ (hepatic encephalopathy) หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงจนมีค่า MELD score≥15 หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ที่มี 1 ก้อนขนาด 2-5 ซม. หรือ 2-3 ก้อน ขนาดก้อนละไม่เกิน 3 ซม.

คำถามที่ 10.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มใดที่ไม่ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับ

ข้อเสนอแนะที่ 10.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับคือผู้ป่วยที่จะไม่ได้รับประโยชน์หรืออาจได้รับโทษจากการปลูกถ่ายตับ หรือมีสภาพทางกายวิภาคที่ทำให้ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้สำเร็จ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคปอดที่รุนแรง ผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ระยะสุดท้าย หรือผู้ป่วยที่ยังใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดอย่างต่อเนื่อง เป็นต้น

คำถามที่ 10.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบร่วมกับมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 10.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบร่วมกับมะเร็งตับชนิด HCC ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อมะเร็งอยู่ภายในเกณฑ์ Milan criteria (1 ก้อนขนาดไม่เกิน 5 ซม. หรือ 2-3 ก้อน ขนาดก้อนละไม่เกิน 3 ซม.) ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีอื่น

บทที่ 11: โรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

คำถามที่ 11.1: สาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่นคืออะไร และควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการใดเพื่อการวินิจฉัย

ข้อเสนอแนะที่ 11.1: สาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กโตและวัยรุ่น ได้แก่ โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia), Wilson's disease และ autoimmune liver disease หากพบเด็กและวัยรุ่นที่มีโรคตับแข็ง โดยไม่ได้มีสาเหตุจากโรคท่อน้ำดีตีบตันควรหาสาเหตุอื่นๆ โดยส่งตรวจ HBsAg, HCV antibody, ceruloplasmin, 24-hour urine copper quantification, slit-lamp eye examination, anti–nuclear antibody, anti–smooth muscle antibody, anti–liver-kidney-microsomal antibody และอัลตราซาวด์ตับ

คำถามที่ 11.2: Non-invasive tests ใดมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

ข้อเสนอแนะที่ 11.2: Non-invasive tests ที่มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น คือ ultrasound elastography ด้วยเทคนิค vibration controlled transient elastography (VCTE) และ acoustic radiation force impulse (ARFI) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและติดตามความรุนแรงของภาวะพังผืดระดับรุนแรงหรือตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

คำถามที่ 11.3: ควรใช้การรักษาใดเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) และทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) สำหรับหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหารในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.1: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งแนะนำให้คัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร ด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน เมื่อมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง โดยประเมินจากตรวจร่างกายพบม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000/ลบ.มม. ร่วมกับพิจารณาค่า AST to platelet ratio index (APRI) ความยืดหยุ่นของตับ หรือความยืดหยุ่นของม้าม

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.2: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่ตรวจพบหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน แนะนำให้ทำการป้องกันแบบปฐมภูมิโดยการทำ endoscopic variceal ligation (EVL)

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.3: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร แนะนำให้ทำการป้องกันแบบทุติยภูมิโดยการทำ EVL

คำถามที่ 11.4: ควรรักษาภาวะท้องมานในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 11.4.1: การรักษาเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่ตรวจพบภาวะท้องมานทำได้โดยการจำกัดปริมาณโซเดียมในผู้ป่วยที่มีท้องมานระดับปานกลางขึ้นไป และแนะนำให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ในรายที่มีท้องมานมากจนมีอาการหรือไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ แนะนำให้เจาะระบายน้ำในช่องท้อง (large volume paracentesis) ในปริมาณครั้งละ 50-100 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. ร่วมกับให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ

ข้อเสนอแนะที่ 11.4.2: ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานควรได้รับการส่งต่อเพื่อพิจารณาการปลูกถ่ายตับ

คำถามที่ 11.5: การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ spontaneous bacterial peritonitis (SBP) ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งมีประโยชน์หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 11.5: ยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ SBP ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง

คำถามที่ 11.6: ควรพิจารณาการปลูกถ่ายตับในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งเมื่อใด

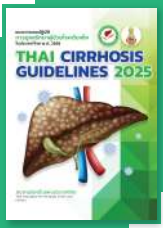
ข้อเสนอแนะที่ 11.6: ควรส่งต่อผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็ง เช่น ท้องมาน เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร hepatic encephalopathy มีภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต หรือในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงจนมีค่า MELD-Na/PELD score≥15

คำนำ

ในประเทศไทย โรคตับแข็งเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่นำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีอัตราการเสียชีวิตได้สูง และภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของข้อบ่งชี้ที่รับผู้ป่วยโรคตับไว้รักษาในโรงพยาบาลทั่วประเทศ ดังนั้นการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 จึงมีความสำคัญและมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อช่วยให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ แพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ สามารถนำแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย โดยคำนึงถึงข้อจำกัดต่างๆ ของสถานพยาบาลนั้นๆ ตลอดจนการเข้าถึงการรักษาภายใต้สิทธิ์การรักษาพยาบาลของผู้ป่วย ด้วยเหตุดังกล่าวในปี พ.ศ. 2566 สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยจึงได้อนุมัติให้จัดตั้งคณะกรรมการเพื่อจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 โดยมี ศ. นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ เป็นประธานของคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในครั้งนี้ โดยการจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ครั้งนี้เป็นครั้งแรกที่มีการใช้ระบบ web-based ซึ่งได้พัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการโหวตแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้มีการเชิญแพทย์สาขาอื่น ได้แก่ อายุรแพทย์ แพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ ร่วมเป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ รวมทั้งสิ้น 57 ท่าน ซึ่งคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้ร่วมแรงร่วมใจจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้ จนได้แนวทางเวชปฏิบัติฯ ที่มีเนื้อหาที่สมบูรณ์และครอบคลุมประเด็นต่างๆ

ในนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 ฉบับนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ครั้งนี้ จะไม่บรรลุผลสำเร็จได้เลยถ้าไม่ได้รับความช่วยเหลือและสนับสนุนอย่างดียิ่งจากเลขานุการของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ทั้ง 2 ท่าน ซึ่งได้แก่ คุณสุวิมล จันทสาโร และคุณปพิชญา สุจริตจิตร ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ที่ให้ความสนับสนุนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้

ศ. พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข
นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
(วาระ พ.ศ. 2566-2567)



รายนามคณะกรรมการ จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568

1	นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์	ประธาน
2	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	รองประธาน
3	นายแพทย์ศิษฏ์ ศิรมลพิวัฒน์	เลขานุการ
4	นายแพทย์สุพจน์ นิ่มอนงค์	รองเลขานุการ

5	แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์	กรรมการ
6	แพทย์หญิงกนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์	กรรมการ
7	นายแพทย์กิตติยศ ภู่วรวรรณ	กรรมการ
8	แพทย์หญิงฉัตต์มณี เลิศอุดมผลวณิช	กรรมการ
9	นายแพทย์เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	กรรมการ
10	แพทย์หญิงชนันทา หงส์ธนากร	กรรมการ
11	นายแพทย์ชิตชัย รัตนนุกรม	กรรมการ
12	แพทย์หญิงณัชชา ปิ่นเจริญ	กรรมการ
13	นายแพทย์ณัฐพล อาภรณ์สุจริตกุล	กรรมการ
14	แพทย์หญิงณัยชญา จำรูญกุล	กรรมการ
15	นายแพทย์หม่อมหลวงทยา กิติยากร	กรรมการ
16	นายแพทย์ประวัฒน์ โฆสิตะมงคล	กรรมการ
17	นายแพทย์พงษ์ภพ อินทรประสงค์	กรรมการ
18	แพทย์หญิงพนิดา ทองอุทัยศรี	กรรมการ
19	แพทย์หญิงพิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์	กรรมการ
20	นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	กรรมการ
21	แพทย์หญิงมณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล	กรรมการ
22	แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ	กรรมการ
23	นายแพทย์วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ	กรรมการ
24	แพทย์หญิงวรนุช จงศรีสวัสดิ์	กรรมการ
25	นายแพทย์วิศรุต มานะศิริสุข	กรรมการ
26	นายแพทย์ศักรินทร์ จิรพงศธร	กรรมการ
27	แพทย์หญิงศิวะพร ไชยนุวัติ	กรรมการ
28	นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	กรรมการ
29	นายแพทย์สัณหวิชญ์ จันทร์รังสี	กรรมการ
30	นายแพทย์สุนทร ชลประเสริฐสุข	กรรมการ
31	แพทย์หญิงสุพร ตรีพงษ์กรุณา	กรรมการ
32	แพทย์หญิงสุภัทศรี เศรษฐสินธุ์	กรรมการ
33	นายแพทย์อภิชาติ แก้วเดช	กรรมการ
34	แพทย์หญิงอภิญญา ลีรพันธ์	กรรมการ
35	แพทย์หญิงอลิสรา ดำรงมณี	กรรมการ
36	นายแพทย์นริศร ลักขณานุรักษ์	กรรมการ
37	นายแพทย์กันต์ธีร์ อนันตพงศ์	กรรมการ
38	แพทย์หญิงสายพิณ เมืองแมน	กรรมการ
39	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ
40	พลอากาศตรีนายแพทย์ชินวัตร์ สุทธิวนา	ที่ปรึกษา
41	แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
42	นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี	ที่ปรึกษา
43	นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์	ที่ปรึกษา
44	แพทย์หญิงวัฒนา สุขีไพศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
45	นายแพทย์ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
46	พลตรีนายแพทย์อนุชิต จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา

รายนามคณะทำงาน 11 กลุ่มย่อย

กลุ่มที่ 1
Diagnosis and etiologies of cirrhosis

1	นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงพนิดา ทองอุทัยศรี	กรรมการ
3	นายแพทย์สุนทร ชลประเสริฐสุข	กรรมการ
4	แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ	กรรมการ
5	นายแพทย์กิตติยศ ภู่วรวรรณ	กรรมการ
6	นายแพทย์วิศรุต มานะศิริสุข	กรรมการ

กลุ่มที่ 2
Natural history and prognostic assessment

1	นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงพิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์	กรรมการ
3	นายแพทย์สุพจน์ นิ่มอนงค์	กรรมการ
4	แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์	กรรมการ
5	แพทย์หญิงสุภัทศรี เศรษฐสินธุ์	กรรมการ
6	นายแพทย์สุนทร ชลประเสริฐสุข	กรรมการ

กลุ่มที่ 3
Ascites

1	แพทย์หญิงศิวะพร ไชยนุวัติ	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงมณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล	กรรมการ
3	แพทย์หญิงพิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์	กรรมการ
4	นายแพทย์อภิชาติ แก้วเดช	กรรมการ
5	แพทย์หญิงอภิญญา ลีรพันธ์	กรรมการ
6	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	กรรมการ
7	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ

กลุ่มที่ 4
SBP and infection

1	นายแพทย์ศักรินทร์ จิรพงศธร	ประธานกลุ่ม
2	นายแพทย์เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	กรรมการ
3	แพทย์หญิงชนันทา หงส์ธนากร	กรรมการ
4	แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์	กรรมการ
5	นายแพทย์กิตติยศ ภู่วรวรรณ	กรรมการ
6	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	กรรมการ
7	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ

กลุ่มที่ 5
AKI and HRS

1	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	ประธานกลุ่ม
2	นายแพทย์สุพจน์ นิ่มอนงค์	กรรมการ
3	นายแพทย์อภิชาติ แก้วเดช	กรรมการ
4	แพทย์หญิงมณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล	กรรมการ
5	แพทย์หญิงกนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์	กรรมการ
6	นายแพทย์ชิตชัย รัตนนุกรม	กรรมการ
7	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ

กลุ่มที่ 6
Portal HT and varices

1	นายแพทย์ศิษฏ์ ศิรมลพิวัฒน์	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงศิวะพร ไชยนุวัติ	กรรมการ
3	นายแพทย์ศักรินทร์ จิรพงศธร	กรรมการ
4	แพทย์หญิงณัชชา ปิ่นเจริญ	กรรมการ
5	นายแพทย์หม่อมหลวงทยา กิติยากร	กรรมการ
6	นายแพทย์ณัฐพล อาภรณ์สุจริตกุล	กรรมการ

กลุ่มที่ 7
Hepatic encephalopathy

1	นายแพทย์เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงกนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์	กรรมการ
3	แพทย์หญิงณัยชญา จำรูญกุล	กรรมการ
4	นายแพทย์สุนทร ชลประเสริฐสุข	กรรมการ
5	นายแพทย์พงษ์ภพ อินทรประสงค์	กรรมการ
6	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	กรรมการ
7	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ

กลุ่มที่ 8
Nutrition and general management

1	แพทย์หญิงณัยชญา จำรูญกุล	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงอภิญญา ลีรพันธ์	กรรมการ
3	นายแพทย์วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ	กรรมการ
4	แพทย์หญิงสุภัทศรี เศรษฐสินธุ์	กรรมการ
5	นายแพทย์วิศรุต มานะศิริสุข	กรรมการ
6	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฎ์สุข	กรรมการ
7	นายแพทย์นริศร ลักขณานุรักษ์	กรรมการ
8	นายแพทย์กันต์ธีร์ อนันตพงศ์	กรรมการ
9	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน	กรรมการ

กลุ่มที่ 9

Surgery in cirrhosis

1	นายแพทย์วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ	ประธานกลุ่ม
2	นายแพทย์ประวัฒน์ โฆสิตะมงคล	กรรมการ
3	นายแพทย์หม่อมหลวงทยา กิติยากร	กรรมการ
4	แพทย์หญิงชนันทา หงส์ธนากร	กรรมการ
5	แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ	กรรมการ
6	นายแพทย์ชิตชัย รัตนนุกรม	กรรมการ
7	แพทย์หญิงสายพิณ เมืองแมน	กรรมการ

กลุ่มที่ 10

Liver transplant in cirrhosis

1	นายแพทย์พงษ์ภพ อินทรประสงค์	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงศิวะพร ไชยนุวัติ	กรรมการ
3	แพทย์หญิงมณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล	กรรมการ
4	นายแพทย์สัณหวิชญ์ จันทร์รังสี	กรรมการ
5	นายแพทย์ณัฐพล อาภรณ์สุจริตกุล	กรรมการ
6	นายแพทย์ประวัฒน์ โฆสิตะมงคล	กรรมการ
7	แพทย์หญิงอลิสรา ดำรงมณี	กรรมการ

กลุ่มที่ 11

Cirrhosis in children and adolescents

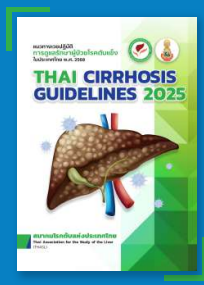
1	แพทย์หญิงวรนุช จงศรีสวัสดิ์	ประธานกลุ่ม
2	แพทย์หญิงสุพร ตรีพงษ์กรุณา	กรรมการ
3	แพทย์หญิงฉัตต์มณี เลิศอุดมผลวณิช	กรรมการ
4	แพทย์หญิงอลิสรา ดำรงมณี	กรรมการ

อายุรแพทย์ทั่วไป

1	นายแพทย์กิตติ ชื่นยง
2	นายแพทย์คมสันต์ เลิศคูพินิจ
3	นายแพทย์โอฬาร วิวัฒนาช่าง
4	แพทย์หญิงนทวรรณ สุขใส
5	แพทย์หญิงปิยวรรณ แสนเกษม
6	แพทย์หญิงอรุณลักษณ์ บูรณถาวรสม
7	แพทย์หญิงณพิชญา วิริยะ
8	นายแพทย์ภาคภูมิ คูวิจิตรสุวรรณ
9	นายแพทย์ภกร จิรลักษ์
10	นายแพทย์ศิวกร ว่องไวทยกรกุล
11	นายแพทย์คณพล อมรพิทักษ์

บรรณาธิการ

1	นายแพทย์ศิษฏ์ ศิรมลพิวัฒน์
2	แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข
3	แพทย์หญิงมณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล
4	นายแพทย์อภิชาติ แก้วเดช
5	นายแพทย์วิศรุต มานะศิริสุข
6	แพทย์หญิงสริตา รัตนอมรพิน



โดยคณะอนุกรรมการทุกท่านได้ลงนามในเอกสารเพื่อแสดงว่า
ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest) ในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

บทนำ

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง บางครั้งมีข้อคิดเห็นทางการแพทย์ที่ขัดแย้งกัน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่โรคไขมันสูงผิดปกติ ควรรับประทานยาลดไขมันประเภท statin หรือไม่ หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ที่มีปัญหานอนไม่หลับ ควรได้รับยานอนหลับหรือไม่ เป็นต้น ข้อคิดเห็นทางการแพทย์ที่ขัดแย้งกันหรือยังไม่ได้ข้อสรุป จึงนำมาสู่การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 ซึ่งได้รับความสนับสนุนการจัดทำจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย การดำเนินการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้เป็นไปตามหลักวิชาการและความเหมาะสมกับประเทศอย่างเป็นอิสระ ตามคู่มือการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2561 เริ่มแรกของการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ มีคณะกรรมการและที่ปรึกษา 46 ท่าน โดยได้แบ่งหัวข้อของแนวทางเวชปฏิบัติฯ เป็น 11 กลุ่ม แต่ละกลุ่มมีประธานและคณะกรรมการกลุ่ม 4-9 ท่าน ใช้เวลา 4-5 เดือนในการจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ซึ่งประกอบด้วย 11 กลุ่มหัวข้อ โดยแต่ละข้อของแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้มีการเขียนในรูปแบบของคำถาม (clinical question) ข้อเสนอแนะ (statement) และคำอธิบาย (rationale) การโหวตแนวทางเวชปฏิบัติฯ แบ่งเป็น 3 รอบใหญ่ โดยใช้ระบบ web-based ในการโหวตร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ตั้งแต่รอบที่ 2 ถึงรอบที่ 3 โดยในรอบสุดท้ายมีอายุรแพทย์ แพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ และอายุรแพทย์จากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศอีก 11 ท่าน รวมเป็น 57 ท่าน ร่วมกันโหวตร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในรอบที่ 3 จากนั้นมีการประชุมย่อยอีก 2-3 ครั้งจนได้ร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ที่มีข้อเสนอแนะ 120 ข้อ มี consensus ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป จำนวน 116 ข้อ และมี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80 จำนวน 4 ข้อ นำไปสู่การให้คำแนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend) 7 ข้อ คำแนะนำแบบมีเงื่อนไข (conditional recommend) 109 ข้อ และไม่แนะนำและไม่คัดค้าน (neither recommend nor against) 4 ข้อ จากนั้นร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้รับการตรวจพิสูจน์อักษรจนได้ร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับพิสูจน์อักษรแล้ว จึงนำไปสู่การทำประชาพิจารณ์โดยการเผยแพร่ผ่านเว็บไซต์ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และนำเสนอในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และงานประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย จนได้แนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับสมบูรณ์ และนำเสนอคณะกรรมการเวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อขอความเห็นชอบผ่านสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

และแม้ว่ากลุ่มผู้จัดทำได้พยายามจัดทำเวชปฏิบัติฯ นี้ให้เหมาะสมกับบริบทการบริการทางสาธารณสุขประเทศไทยมากที่สุดแล้ว การนำเวชปฏิบัติฯ นี้ไปใช้ยังอาจจะมีอุปสรรคอยู่บ้าง ยกตัวอย่าง เช่น การตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจวินิจฉัยเพิ่มบางชนิดที่ยังไม่มีแพร่หลายในประเทศไทย (เช่น การตรวจ transient elastography) หรือปัญหาด้านระบบส่งต่อผู้ป่วย เนื่องจากจำนวนแพทย์เฉพาะทางด้านโรคระบบทางเดินอาหารยังมีจำกัดในบางพื้นที่ของประเทศไทย ดังนั้นการที่จะนำแนวทางในเวชปฏิบัติฯ นี้ไปประยุกต์ใช้ได้อย่างสมบูรณ์อาจจะต้องมีการปรับตามความพร้อมด้านทรัพยากรด้านบุคลากร สถานที่และเครื่องมือในแต่ละพื้นที่

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งแก่แพทย์เวชปฏิบัติ อายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ บุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องเกี่ยวกับการดำเนินโรคของโรคตับเรื้อรัง ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับแข็ง การวินิจฉัยโรคตับแข็ง ตลอดจนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรคตับแข็ง
2. เพื่อเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับการรักษาพยาบาลและป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งที่ถูกต้องตามความเหมาะสม
3. เพื่อรวบรวมเนื้อหาวิชาการของโรคตับแข็ง เผยแพร่องค์ความรู้และเป็นแหล่งค้นหาความรู้ และข้อมูลทางวิชาการสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติ อายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ บุคลากรทางการแพทย์ที่มีความสนใจ

คำจำกัดความ

1 **โรคตับแข็ง (cirrhosis)** เป็นโรคที่เกิดภายหลังจากการมีภาวะตับอักเสบเรื้อรังเป็นเวลานาน ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเนื้อตับ โดยมีลักษณะที่มี regenerative nodule ล้อมรอบด้วยพังผืดทั่วทั้งตับ โรคตับแข็งแบ่งเป็น 2 ระยะคือ โรคตับแข็งระยะ compensated และโรคตับแข็งระยะ decompensated

2 **โรคตับแข็งระยะ decompensated** เป็นระยะที่ผู้ป่วยเริ่มเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง และ/หรือ การทำงานที่ผิดปกติของตับ เช่น ภาวะท้องมาน (ascites), เลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร (variceal bleeding) หรือภาวะ hepatic encephalopathy (HE) โรคตับแข็งระยะ decompensated จัดเป็นระยะ Child-Turcott-Pugh (CTP) ระยะ B หรือ C ต่างจากโรคตับแข็งระยะ compensated ที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ นี้ และจัดเป็นระยะ CTP ระยะ A

3 **ภาวะ clinically significant portal hypertension (CSPH)** เป็นภาวะตับแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อ hepatic venous portal gradient ≥10 มม.ปรอทและบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยตับแข็ง

4 **ภาวะ acute decompensation (AD)** คือภาวะตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ท้องมาน ภาวะ HE เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือติดเชื้อแบคทีเรีย หรือมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวร่วมกัน

5 **ภาวะ acute-on-chronic liver failure (ACLF)** คือภาวะตับแข็งที่มี AD ร่วมกับอวัยวะล้มเหลว (organ failure)

6 **ภาวะท้องมานในโรคตับแข็ง (cirrhotic ascites)** เป็นภาวะที่มีน้ำในท้องในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดเนื่องจากภาวะความดันพอร์ทัลสูงจากโรคตับแข็ง

7 **ภาวะท้องมานชนิด refractory ascites** คือภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก หรือเกิดภาวะท้องมานขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากการเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมาก โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ diuretic resistant (ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการจำกัดเกลือและยาขับปัสสาวะ) และ diuretic intolerant (กรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะ)

8 **ภาวะ Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)** เป็นการติดเชื้อของสารน้ำในช่องท้อง โดยเป็นการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ เนื่องจากเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียโดยไม่มีสาเหตุตั้งต้นมาจากอวัยวะในช่องท้อง ซึ่งต่างจากการติดเชื้อทุติยภูมิ (secondary peritonitis) ซึ่งหมายถึงการติดเชื้อสารน้ำโดยมีเหตุเริ่มต้นจากโรคในช่องท้อง เกิดการอักเสบติดเชื้อ หรืออาจเกิดผลข้างเคียงการติดเชื้อจนมีการแตกทะลุของลำไส้

9 **ภาวะ Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis** คือภาวะที่มีระดับครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล.จากระดับครีเอตินีนเดิมภายใน 48 ชม. หรือมีระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากระดับครีเอตินีนเดิมหรือคาดการณ์ว่าเกิดขึ้นภายใน 7 วัน

10 **ภาวะ Hepatorenal syndrome (HRS)** เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้าย ที่มีน้ำในช่องท้อง เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดไต (renal vasoconstriction) ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ภาวะ HRS-AKI สามารถวินิจฉัยได้จากการไม่ตอบสนองต่อการหยุดยาขับปัสสาวะร่วมกับการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำปริมาณ 1 ก./น้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กก./วัน เป็นระยะเวลา 2 วัน และผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะช็อก ไม่ใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไตรวมถึงมีโรคไตจากสาเหตุต่างๆ

11 **ภาวะ Hepatic encephalopathy (HE)** เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติทางสมองที่พบได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง อาการผิดปกติจะแสดงออกทางระบบประสาทหรือทางจิตเวชได้อย่างกว้างขวาง ตั้งแต่ไม่แสดงอาการจนถึงไม่รู้สึกตัว ผู้ป่วยมักมีอาการง่วงซึมหรือสับสน บางรายอาจมีบุคลิกภาพหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงจากเดิม

คุณภาพหลักฐานและการให้น้ำหนักคำแนะนำ

ในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 ครั้งนี้ ได้พิจารณาเรื่องของคุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) และการให้น้ำหนักคำแนะนำ (grading of recommendation) ตามแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2561 ดังต่อไปนี้

คุณภาพหลักฐาน (quality of evidence)

- **หลักฐานประเภท A – หลักฐานที่มีคุณภาพระดับดี**
  เช่น หลักฐานที่ได้จากการทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized controlled clinical trials)
- **หลักฐานประเภท B – หลักฐานที่มีคุณภาพระดับปานกลาง**
  เช่น systematic review of non-randomized controlled trial, cohort และ case-control studies
- **หลักฐานประเภท C – หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำ**
  เช่น descriptive studies
- **หลักฐานประเภท D – หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำมาก**
  เช่น consensus, poor-designed, controlled trial

การให้น้ำหนักคำแนะนำ (grading of recommendation)

- **แนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend)**
  ถ้าคะแนน **“เห็นด้วยอย่างยิ่ง”** มากกว่าร้อยละ 80
- **แนะนำแบบมีเงื่อนไข (conditional recommend)**
  ถ้าคะแนน **“เห็นด้วยอย่างยิ่ง”** น้อยกว่าร้อยละ 80
  แต่คะแนนรวมของ **“เห็นด้วยอย่างยิ่ง”** และ **“เห็นด้วย”** มากกว่าร้อยละ 80
- **ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน (neither recommend nor against)**
  ถ้าคะแนนรวมของ **“เห็นด้วยอย่างยิ่ง”** และ **“เห็นด้วย”** อยู่ระหว่างร้อยละ 50-79

ขั้นตอนในการจัดทำและเผยแพร่ แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง

1 นำเสนอแนวคิดการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย ต่อสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และได้รับการอนุมัติและความสนับสนุนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ จากสมาคมโรคตับฯ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติโรคตับแข็งได้ดำเนินตามแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2561

2 รวบรวมและเชิญแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาต่างๆ เช่น อายุรแพทย์โรคตับ กุมารแพทย์โรคตับ ศัลยแพทย์โรคตับและทางเดินน้ำดี จำนวน 46 ท่าน (ประกอบด้วย ประธาน รองประธาน เลขานุการ รองเลขานุการ กรรมการ และที่ปรึกษา) เป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยการแต่งตั้งจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย โดยแบ่งเนื้อหาของแนวทางเวชปฏิบัติฯ เป็น 11 หัวข้อ และแบ่งคณะกรรมการฯ เป็น 11 กลุ่มตามหัวข้อของแนวทางเวชปฏิบัติ 11 หัวข้อ

3 ข้อสรุปจากการประชุมคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ครั้งที่ 1 แบบ hybrid meeting ในวันที่ 11 สิงหาคม พ.ศ. 2566 กำหนดจุดมุ่งหมายหลักของแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ การทบทวนข้อมูลและหลักฐานทางการแพทย์อย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Pubmed และ Medline จนถึงวันที่ 6 กันยายน พ.ศ. 2567 ส่วนรูปแบบของคำแนะนำแต่ละข้อของแนวทางเวชปฏิบัติฯ จะประกอบด้วยรูปแบบของคำถาม (Clinical question) ข้อเสนอแนะ (Statement) และคำอธิบาย (Rationale) คำแนะนำควรเป็นข้อความที่เข้าใจง่ายอ้างอิง evidence-based ร่วมกับพิจารณาผลเสียของการรักษา ความยืดหยุ่นของคำแนะนำ และค่าใช้จ่ายของการรักษาเมื่อปฏิบัติตามคำแนะนำ และกำหนดแนวทางและการเลือกเวลาที่เหมาะสมของการเผยแพร่แนวทางเวชปฏิบัติฯ

4 คณะกรรมการแต่ละกลุ่มเริ่มทำงานด้วยการประชุมกลุ่มย่อย กำหนดหัวข้อคำถามของกลุ่ม และนำเสนอขอความเห็นจากคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ผ่านการอีเมลและไลน์กลุ่ม

5 มีการแต่งตั้งคณะทำงานพัฒนาจัดทำระบบ web-based ขึ้น เพื่อจัดทำระบบการโหวตแบบ web-based เพื่อใช้ในการโหวตลงคะแนนเพื่อใช้ในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติขึ้นเป็นครั้งแรกในประเทศไทย

6 การโหวตร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ แบ่งเป็น 3 รอบ การโหวตรอบที่ 1 เป็นการโหวตภายในกลุ่ม เกิดขึ้นเมื่อคำถาม (Clinical question) ข้อเสนอแนะ (Statement) และคำอธิบาย (Rationale) ของทั้ง 11 กลุ่มได้ทำเสร็จเรียบร้อยแล้ว ผลการโหวตรอบที่ 1 พบว่า ได้ข้อเสนอแนะ 141 statements ที่มีฉันทามติ (Consensus) ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป ภายหลังการโหวตรอบที่ 1 ได้มีการปรับปรุง แก้ไขคำถาม ข้อเสนอแนะและคำอธิบายตามข้อวิจารณ์และข้อเสนอแนะจากสมาชิกกลุ่ม

7 การโหวตร่างแก้ไขแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในรอบที่ 2 ระหว่างกลุ่มที่เป็นคู่กัน ได้ดำเนินการผ่านระบบ web-based ภายหลังการโหวตรอบที่ 2 พบว่า ได้ข้อเสนอแนะ 139 statements ที่มี consensus ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป และ 2 statements ที่มี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80 ได้มีการปรับแก้ไขคำถาม ข้อเสนอแนะและคำอธิบายตามข้อวิจารณ์และข้อเสนอแนะ

8 เชิญแพทย์สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหารและอายุรแพทย์จำนวน 11 ท่าน (รวมทั้งสิ้น 57 ท่าน) เข้าร่วมเป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ

9 ดำเนินการโหวตร่างแก้ไขแนวทางเวชปฏิบัติฯ จำนวน 141 statements ในรอบที่ 3 ผ่านระบบ web-based โดยคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ จำนวน 57 ท่าน ภายหลังการโหวตรอบที่ 3 พบว่า ข้อเสนอแนะ 132 statements มี consensus ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป และ 9 statements มี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80

10 จัดประชุม hybrid meeting อภิปรายข้อเสนอแนะ 9 statements ที่มี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80 ได้มีการตัดออกและยุบรวม แก้ไขปรับปรุง และขอให้กรรมการโหวตเพิ่มเติมร่างแก้ไขแนวทางเวชปฏิบัติฯ จำนวน 138 statements ในรอบที่ 3.1 ภายหลังการโหวตรอบที่ 3.1 พบว่า ข้อเสนอแนะ 134 statements มี consensus ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป และ 4 statements มี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80

11 ได้มีการพิจารณาแก้ไข ตัดออกและยุบรวมข้อเสนอแนะ และนำข้อเสนอแนะมาพิจารณาอีกรอบโดยสรุป จากข้อเสนอแนะ 134 statements มี consensus ตั้งแต่ร้อยละ 80 ขึ้นไป จำนวน 130 statements และมี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80 จำนวน 4 statements

12 แต่งตั้งคณะทำงานตรวจพิสูจน์อักษร (Editing) จำนวน 6 ท่าน ตรวจพิสูจน์อักษรและแก้ไขร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ

13 เผยแพร่ร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ แข็งผ่านทาง website ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย เพื่อเป็นการทำประชาพิจารณ์รับฟังความคิดเห็น ข้อเสนอแนะและข้อวิจารณ์จากประชาชน ตลอดจนนำเสนอแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และงานประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อรับฟังและตอบข้อซักถาม ตลอดจนรับฟังความคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

14 แก้ไขและสรุปแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในประเทศไทย พ.ศ. 2568 ฉบับสมบูรณ์ และนำเสนอที่ประชุมสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย นำเสนอคณะกรรมการเวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อขอความเห็นชอบในการเผยแพร่โดยการพิมพ์และผ่านเว็บไซต์

15 หลังจากได้รับข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ได้มีการพิจารณาแก้ไข ตัดข้อเสนอแนะบางส่วนออก เหลือจำนวน 120 statements และมี consensus น้อยกว่าร้อยละ 80 จำนวน 4 statements นำไปสู่การให้น้ำหนักคำแนะนำ (Grade of recommendation) ตามแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2561 ดังนี้

1	**แนะนำอย่างยิ่ง** (strongly recommend)	7	statements
2	**แนะนำแบบมีเงื่อนไข** (conditional recommend)	109	statements
3	**ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน** (neither recommend nor against)	4	statements

รายการตัวย่อ

^{1}H NMR, proton nuclear magnetic resonance spectroscopy
2D-SWE, 2D-shear wave elastography
AARC, Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ACLF research consortium score
AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases
ACIP, the Advisory Committee on Immunization Practices
ACLF, acute-on-chronic liver failure
AD, acute decompensation
ADA, adenosine deaminase activity
AIH, autoimmune hepatitis
AKI, acute kidney injury
ALD, alcohol-related liver disease
ALP, alkaline phosphatase
ALT, alanine aminotransferase
AMA, Antimitochondrial antibody
ANA, antinuclear antibodies
anti-LKM-1, anti-liver-kidney microsomal 1 antibody
APC, argon plasma coagulation
APRI, AST-to-platelet ratio index
ARFI, acoustic radiation force impulse
ASMI, appendicular skeletal muscle index
AST, aspartate aminotransferase (AST)
ATN, acute tubular necrosis
AUDIT-C, Alcohol Use Disorders Identification Test-Concise
BA, biliary atresia
BCAA, branched-chain amino acids (BCAA)
BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer
BIA, bioelectrical impedance analysis
BMD, bone mineral density
BMI, body mass index
BRTO, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration
cACLD, compensated advanced chronic liver disease
CSPH, clinically significant portal hypertension
CTP, Child-Turcotte-Pugh
DALYs, disability-associated life-years
DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry
DIC, disseminated intravascular coagulation
DILI, drug-induced liver injury
EASL, European Association for the Study of the Liver
EGD, esophagogastroduodenoscopy
EN, enteral nutrition
ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography
ESGE, European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUS, endoscopic ultrasound
EVL, endoscopic variceal ligation
FENa, fractional excretion of sodium
FEUrea, fractional excretion of urea
FFP, fresh frozen plasma
FIB-4, fibrosis-4 index
FLR, future liver remnant
FMT, fecal microbiota transplantation
GGT, glutamyl transpeptidase
GLIM, Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria
HBV, hepatitis B virus
HCC, hepatocellular carcinoma
HCV, hepatitis C virus
HE, hepatic encephalopathy
HR, hazard ratio
HRS, hepatorenal syndrome
HVPG, hepatic venous pressure gradient
IAIHG, the International Autoimmune Hepatitis Group
ICG, indocyanine green
INR, international normalized ratio
ITPC, indwelling tunneled pleural catheter

CAP, controlled attenuation parameter
CEA, carcinoembryonic antigen
CLIF-C ACLF, Chronic Liver Failure Consortium Acute-on-chronic Liver Failure score
CLIF-C ACLF-D, CLIF-C ACLF Development score
CLIF-C AD, CLIF-C acute decompensation score
CLIF-C OF, CLIF-C organ failure
CNNA, culture-negative neutrocytic ascites
CPB, cardiopulmonary bypass
CRRT, continuous renal replacement therapy
MRE, magnetic resonance elastography
MRI-PDFF, MRI-proton density fat fraction
MRS, magnetic resonance spectroscopy
NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease
NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NNT, number needed to treat
NRS, nutrition risk screening
NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSBBs, non-selective beta blockers
ONS, oral nutritional supplements
PBC, primary biliary cholangitis
PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine
PCV15, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine
PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy
PHES, psychometric hepatic encephalopathy score
PHG, portal hypertensive gastropathy
PN, parenteral nutrition
PPCD, post-paracentesis circulatory dysfunction
PPI, proton pump inhibitor
PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine
p-SWE, point shear wave elastography
PT, prothrombin time
PTFE, polytetrafluoroethylene
KF, Kayser-Fleischer ring
LDH, lactate dehydrogenase
LOLA, l-ornithine l-aspartate
LRCs, liver-related complications
LSM, liver stiffness measurement
LVP, large-volume therapeutic paracentesis
MAP, mean arterial pressure
MDR, multi-drug resistant
MELD, Model for End-Stage Liver Disease
MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography
REE, resting energy expenditure
RFH-GA, the Royal Free Hospital Global Assessment
RFH-NPT, Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool
ROTEM, rotational thromboelastometry
RRT, renal replacement therapy
RYGB, Roux-en-Y gastric bypass
SAAG, serum-ascites albumin gradient
SBP, spontaneous bacterial peritonitis
SE, strain elastography
SGA, subjective global assessment
SKI, skeletal muscle index
SMA, smooth muscle antibodies
SPAG, serum-pleural albumin gradient
SPPB, short physical performance battery test
STS, Society of Thoracic Surgeons score
SVR, sustained virological response
TACE, transarterial chemoembolization
Td, tetanus-diphtheria vaccine
TE, transient elastography
TEG, thromboelastography
TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt
VCTE, vibration-controlled transient elastography

บทที่ 1

การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุของโรคตับแข็ง

บทที่ 1 การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุของโรคตับแข็ง

โรคตับแข็ง เป็นโรคที่เกิดจากการมีตับอักเสบเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเนื้อตับ โดยมีลักษณะ regenerative nodule ล้อมรอบด้วยพังผืดทั่วทั้งตับ[1] ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถแบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 2 ระยะ คือ โรคตับแข็งระยะ compensated และโรคตับแข็งระยะ decompensated โดยพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 5 เท่า และหากเข้าสู่โรคตับแข็งระยะ decompensated จะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 10 เท่า[2] นอกจากนั้นยังพบว่าโรคตับแข็งเป็นสาเหตุอันดับที่ 16 ที่ส่งผลให้เกิดปีสุขภาวะที่สูญเสีย (disability-associated life-years, DALYs) ของผู้ป่วยทั่วโลก[3]

อุบัติการณ์และความชุกของโรคตับแข็งทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ในปี พ.ศ. 2560 มีการคาดการณ์ว่าจะมีผู้ป่วยโรคตับแข็งมากถึง 112 ล้านคนทั่วโลก หรือคิดเป็นจำนวนผู้ป่วยโรคตับแข็ง 1,395 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน ในประเทศไทยมีการคาดการณ์ว่ามีจำนวนผู้ป่วยโรคตับแข็ง 524 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน โดยในจำนวนนี้พบผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ประมาณ 59 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน[4]

สาเหตุของการเกิดโรคตับแข็งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2564 พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเป็นสาเหตุการเกิดโรคตับแข็งของผู้ป่วยทั่วโลกประมาณ 2 ใน 3 สำหรับประเทศไทยคาดการณ์ว่าสาเหตุของโรคตับแข็งเกิดจากไวรัสตับอักเสบบี, ไวรัสตับอักเสบซี, โรคตับจากแอลกอฮอล์ และโรคตับคั่งไขมัน เป็นร้อยละ 29, 28, 28 และ 5 ตามลำดับ[5]

พยาธิกำเนิดของโรคตับแข็งเกิดจากการมีพังผืดกระจายทั่วทั้งตับ ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเนื้อตับ โดยกลไกหลักของการเกิดพังผืดเกิดจากกระตุ้นการทำงานของ hepatic stellate cell จากการอักเสบเรื้อรังของตับ[6] นอกจากนั้นภาวะขาดความสมดุลของสารภายในตับที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดภายในตับ (vasoconstriction) และการขยายตัวของหลอดเลือดภายในตับ (vasodilation) ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ intrahepatic resistance[7] ทั้งปัจจัยทางโครงสร้างและการหดตัวของหลอดเลือดภายในตับ ทำให้เกิดภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคตับแข็ง[8]

โรคตับแข็งมีความสำคัญต่อระบบสุขภาพของทั่วโลก โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วโลกรวมถึงประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น พบว่าในปี พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยโรคตับแข็งเสียชีวิตมากกว่า 1.34 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 2.4 ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั่วโลก[4] ในประเทศไทย พบว่า ในปี พ.ศ. 2562 โรคตับแข็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 12 ในผู้หญิง และอันดับที่ 8 ในผู้ชาย[9]

ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated มีโอกาสเสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 25 และส่งผลต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่สูง จากข้อมูลของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2558 พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร (variceal bleeding), hepatic encephalopathy (HE), spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือ hepatorenal syndrome (HRS) เป็นต้น มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลโดยเฉลี่ยมากกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วไปถึง 2 เท่า[10] โดยภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็งต่างๆ รวมทั้งการติดเชื้อแบคทีเรียและไตวาย ทำให้เกิดการใช้ทรัพยากรทางสาธารณสุข และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงขึ้น[11] นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็งมีโอกาสกลับมารักษาในโรงพยาบาลภายใน 30 วันสูงถึงร้อยละ 17[12] ส่งผลต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่สูงขึ้น ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือโรคตับแข็งในระยะ compensated เพื่อป้องกันไม่ให้พัฒนาเป็นโรคตับแข็งระยะ decompensated หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

คำถามที่ 1.1: ผู้ป่วยรายใดควรสงสัยโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 1.1: ผู้ป่วยที่ควรสงสัยว่ามีโรคตับแข็ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง หรือไม่รู้ว่ามีโรคตับมาก่อนแต่มีความเสี่ยงต่อโรคตับ ตรวจร่างกายมีอาการแสดงทางคลินิกของโรคตับเรื้อรัง ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเกล็ดเลือดต่ำ การทำงานของตับผิดปกติ หรือตรวจทางรังสีวิทยาเข้าได้กับโรคตับแข็งและกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคตับแข็งระยะ decompensated หรือจากภาวะแทรกซ้อน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 31% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่ควรสงสัยว่ามีโรคตับแข็ง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังหรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคตับ เช่น ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากและเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ผู้ที่มีประวัติเคยรับเลือด ฉีดยาเสพติดเข้าเส้นเลือดหรือใช้เข็มร่วมกัน และผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก โดยโรคตับแข็งระยะแรกมักไม่แสดงอาการหรือมีอาการไม่จำเพาะ แต่อาจพบจากตรวจร่างกายว่ามีอาการแสดงทางคลินิกของโรคตับเรื้อรัง (stigmata of chronic liver disease) หรือตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเกล็ดเลือดต่ำ (<150,000/ลบ.มม.) โดยค่าการทำงานของตับ (liver function test) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated อาจปกติ หรือมีค่า aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) สูงเล็กน้อย (โดยการตรวจพบ AST/ALT ratio มากกว่า 1 มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 51 และ 71 ตามลำดับ[13]) มีระดับ alkaline phosphatase ปกติหรือสูงเล็กน้อย แอลบูมินต่ำ โกลบูลินสูง มี reverse albumin/globulin ratio ค่า gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) และบิลิรูบินสูง ตรวจการแข็งตัวของเลือดพบการเพิ่มขึ้นของค่า prothrombin time (PT) และ international normalized ratio (INR) ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับตรวจ non-invasive หรือ invasive tests

เพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคตับแข็ง ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated มักมีอาการและอาการแสดง เช่น ท้องมาน ขาบวม ดีซ่าน ซึมสับสน มีอาการจากภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันพอร์ทัลสูงหรือ SBP

จากการวิเคราะห์อภิมานศึกษาอัตราส่วนความน่าจะเป็น (positive likelihood ratio หรือ LR+) ของอาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่บ่งชี้ถึงโรคตับแข็งในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังหรือไม่รู้ว่าเป็นโรคตับมาก่อน[14] ได้ผลดังนี้ distended abdominal veins (LR+ 11), HE (LR+ 10), SBP (LR+ 7.2) และ spider nevi (LR+ 4.3) เกล็ดเลือดต่ำกว่า 160,000/ลบ.มม. (LR+ 6.3), prolonged PT หรือ INR (LR+ 5.0) และแอลบูมินน้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. (LR+ 4.4)

ผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางรังสีวิทยาช่องท้อง เช่น การตรวจอัลตราซาวด์ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่องท้อง ลักษณะที่พบในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ ผิวและขอบตับขรุขระ ม้ามโต มีน้ำในช่องท้อง หลอดเลือดดำพอร์ทัลโตขึ้น และ recanalization ของ umbilical vein โดยพบว่าความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคตับแข็งจากการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเท่ากับร้อยละ 64–79, 52–69 และ 74–89 ตามลำดับและจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เท่ากับร้อยละ 67–86, 77–84 และ 53–68 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกันกับการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า[15]

คำถามที่ 1.2: การตรวจหาสาเหตุของโรคตับแข็งควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.2: ผู้ป่วยควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับ เพื่อนำไปสู่การเลือกการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมอย่างเหมาะสม เพื่อยืนยันการวินิจฉัยหาสาเหตุโรคตับแข็ง

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 79% เห็นด้วย 19% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

ประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของโรคตับแข็ง **(ตารางที่ 1.1)** ได้แก่

ตารางที่ 1.1 การตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุของโรคตับแข็ง

สาเหตุของโรคตับแข็ง	ประวัติและอาการทางคลินิก	การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย
โรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ (alcoholic cirrhosis)[16]	• High index of suspicion ในกลุ่ม alcohol use disorders ที่มีความเสี่ยงต่อโรคตับจากแอลกอฮอล์ ได้แก่ ผู้หญิงดื่มมากกว่า 1 standard drink* ต่อวัน ผู้ชายมากกว่า 2 standard drinks ต่อวัน เป็นระยะเวลานาน ลักษณะการดื่ม เช่น ดื่มทุกวัน ไม่รับประทานอาหารร่วมด้วย การดื่มแบบบินจ์ (binge drinking) คือการดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักภายในช่วงเวลาอันสั้น เช่น ผู้ชายดื่มตั้งแต่ 5 standard drinks ขึ้นไป หรือผู้หญิงดื่มตั้งแต่ 4 standard drinks ขึ้นไปในช่วงสั้นๆ ประมาณ 2 ชั่วโมง	• AST > ALT (AST/ALT > 2 และน้อยกว่า 500 ยูนิต/ลิตร) และ GGT สูง • การตรวจทางรังสีขึ้นกับระยะโรคพบตับคั่งไขมัน หรือลักษณะโรคตับแข็ง • การตรวจชิ้นเนื้อตับในบางรายเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
ไวรัสตับอักเสบบี	• กลุ่มเสี่ยง เช่น มีประวัติโรคตับในครอบครัว การติดจากแม่สู่ลูก ติดจากการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่เป็นโรคโดยไม่สวมถุงยางอนามัย การใช้อุปกรณ์หรือของใช้ร่วมกับผู้อื่น เช่น มีดโกน เข็ม	• HBsAg ถ้าผลเป็นบวก ให้ตรวจ HBV DNA (hybridization หรือ bDNA assay) และ HBeAg

สาเหตุของโรคตับแข็ง	ประวัติและอาการทางคลินิก	การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย
ไวรัสตับอักเสบซี	● กลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ชายรักชาย ผู้ที่มีประวัติใช้เข็มฉีดยาร่วมกับผู้อื่น ผู้ต้องขัง หรือผู้เคยมีประวัติต้องขัง ผู้ที่เคยได้รับเลือดและหรือรับบริจาคอวัยวะก่อนปี พ.ศ. 2535	● Anti-HCV (ELISA assay) ถ้าผลเป็นบวก ให้ตรวจ HCV RNA หรือ HCV core antigen
โรคตับคั่งไขมัน[17]	● กลุ่มเสี่ยง เช่น มีกลุ่มอาการเมแทบอลิก ได้แก่ อ้วน เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ● ควรแยกโรคตับอื่น เช่น แอลกอฮอล์ ไวรัสตับ ยาหรือโรคทางเมแทบอลิก	● การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง พบ liver brightness เปรียบเทียบกับ cortex ของไต ● การตรวจอื่นๆ เช่น transient elastography ตรวจ controlled attenuation parameter (CAP) เพื่อประเมินปริมาณไขมันและพังผืดในตับ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เช่น magnetic resonance spectroscopy (MRS), magnetic resonance elastography (MRE), MRI-proton density fat fraction (MRI-PDFF) ● การตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อวินิจฉัยแยกโรคหรืองานวิจัย
Wilson's disease[18]	● มีอาการของโรคตับแข็งหรืออาการแสดงของระบบประสาทในผู้ป่วยอายุน้อย ● ประวัติครอบครัวเป็นโรคตับในอายุน้อย	● ระดับซีรั่ม ceruloplasmin < 20 มก./ดล. ● ตรวจตา slit lamp หรือ optical tomography examination หา Kayser-Fleischer ring (KF ring)

สาเหตุของโรคตับแข็ง	ประวัติและอาการทางคลินิก	การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย
		• 24-hr urine copper > 100 ไมโครกรัม/24 ชม. (> 1.6 ไมโครโมล/24 ชม.) • การตรวจยีน: ATP7B gene • การตรวจชิ้นเนื้อตับ: hepatic parenchymal copper content > 250 ไมโครกรัม/กรัม น้ำหนักแห้ง
Autoimmune hepatitis (AIH)[19]	• เพศหญิงมากกว่าชาย • ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ซี จากยาหรือโรคทางเมแทบอลิก • มีประวัติของโรค autoimmune disease อื่นๆ	• Serum IgG สูง • Serological markers: antinuclear antibodies (ANA), smooth muscle antibodies (SMA), anti-liver-kidney microsomal 1 antibodies (anti-LKM-1) • Diagnostic scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) • การตรวจชิ้นเนื้อตับ
Primary biliary cholangitis (PBC)[20]	• ผู้หญิงวัยกลางคน มีอาการคันตามตัว • ค่าการทำงานของตับมีลักษณะ cholestasis pattern • Xanthelasma	• Antimitochondrial antibody (AMA) (E2 subunit ของ pyruvate dehydrogenase complex (PDC-E2)) > 1:40 พบมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย PBC

สาเหตุของโรคตับแข็ง	ประวัติและอาการทางคลินิก	การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย
Primary sclerosing cholangitis (PSC)[21]	● พบในเพศชายมากกว่าหญิง ● มีโรคประจำตัว เช่น inflammatory bowel disease ● ค่าการทำงานของตับมีลักษณะ cholestasis pattern	● Cholangiography ด้วย magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) หรือ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) พบ stenosis, stricture และ beaded dilatation, pruned-tree appearance หรือ irregularity ของท่อน้ำดี ● ควรตรวจ serum IgG4 เพื่อแยกชื่อโรค IgG4-related sclerosing cholangitis
Hemochromatosis[22]	● มีประวัติครอบครัวเป็น hemochromatosis ● มีอาการเหนื่อยเพลีย ปวดข้อต่อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) ที่ 2 และ 3 ผิวคล้ำ (bronzed skin) เบาหวาน อาการทางหัวใจ ภาวะต่อมใต้สมองทำงานบกพร่อง (hypopituitarism)	● Serum ferritin > 200 ไมโครกรัม/ลิตร ในผู้หญิง และ > 300 ไมโครกรัม/ลิตร ในผู้ชาย และมี transferrin saturation > 45% ● Genetic test for HFE gene: p.C282Y / p.H63D ● Non-invasive test เช่นการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและวัดปริมาณเหล็กในอวัยวะต่างๆ เช่น ตับและม้าม ● การตรวจชิ้นเนื้อตับ ในรายที่มี ferritin > 1,000 ไมโครกรัม/ลิตร หรือเอนไซม์ตับสูง

สาเหตุของโรคตับแข็ง	ประวัติและอาการทางคลินิก	การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย
Alpha-1 antitrypsin deficiency[23]	● ประวัติครอบครัวเป็นโรคตับในอายุน้อย ● มีอาการระบบอื่นร่วม เช่น มีภาวะถุงลมโป่งพอง หรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ก่อนวัยอันควร หรือมีการอักเสบของชั้นไขมันใต้ชั้นผิวหนัง (panniculitis)	● Serum alpha-1 antitrypsin ต่ำ ● การตรวจยีน: homozygous Pi*Z mutation (Pi*ZZ genotype), heterozygous Pi*Z mutation (Pi*MZ genotype)

*นิยามโดย National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) 1 standard drink เท่ากับ 14 กรัมของแอลกอฮอล์ เบียร์ (5% alcohol) 12 ออนซ์ เหล้ามอลต์ 8-9 ออนซ์ ไวน์ 5 ออนซ์ สุรากลั่น 1.5 ออนซ์ นิยามของกลุ่มประเทศยุโรป 1 standard drink เท่ากับ 10 กรัมของแอลกอฮอล์

คำถามที่ 1.3: การวินิจฉัยโรคตับแข็งควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.3.1: สำหรับ non-invasive tests แนะนำให้ใช้ 1). serum based scoring system เช่น fibrosis-4 index (FIB-4) และ AST-to-platelet ratio index (APRI) เป็นต้น หรือ 2). imaging-based system ได้แก่ transient elastography การตรวจอัลตราซาวด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า โดยใช้ค่าจุดตัดที่แตกต่างกันตามสาเหตุของโรค

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 23% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

การวินิจฉัยมาตรฐานของโรคตับแข็ง คือ การตรวจชิ้นเนื้อตับ เพื่อดูลักษณะทางพยาธิสภาพ อย่างไรก็ตามการตรวจชิ้นเนื้อดังกล่าว ถือว่าเป็น invasive test ซึ่งอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นจึงมักจะทำเฉพาะผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเท่านั้น เช่น ในรายที่การตรวจด้วยวิธี non-invasive test ไม่สามารถบอกสาเหตุของโรคตับแข็งได้ หรือในกรณีที่ผลตรวจของ non-invasive test ขัดแย้งกับข้อมูลทางคลินิก

การตรวจชนิด non-invasive diagnostic test ที่นิยมใช้ในทางคลินิกและมีหลักฐานงานวิจัยรองรับ ได้แก่

1. การตรวจเลือดเพื่อประเมินพังผืดในตับ และวินิจฉัยโรคตับแข็ง เช่น fibrosis-4 index (FIB-4)[24], AST to platelet ratio index (APRI)[25] และ Fibrotest[26] การตรวจเลือดเป็นการตรวจที่ได้รับความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถทำได้ง่าย เช่น ระดับของ AST, ALT, เกล็ดเลือด ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกมาใส่ในสูตรคำนวณหาค่า FIB-4 หรือ APRI ในขณะที่ Fibrotest เป็นการตรวจด้วยการวัดค่า 6 ชนิดจากในเลือด (GGT, total bilirubin, alpha-2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin และ ALT) การตรวจเลือดทั้ง 3 วิธีข้างต้นมีงานวิจัยรองรับว่าสามารถใช้แยกผู้ป่วยที่ไม่มีกับมีพังผืดในตับได้ เช่น FIB-4≥1.45 บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีพังผืดในตับด้วยเกณฑ์ Ishak ระดับมากกว่า 1 ทั้งนี้ ค่า FIB-4 ที่สูงมากขึ้นจะสัมพันธ์กับพังผืดในตับที่มากขึ้นตามลำดับ[27] การศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย ค่า FIB-4≥1.45 เป็นค่าที่ใช้ในการคัดกรองภาวะพังผืดในตับสูง และค่า FIB-4≥3.25 สามารถใช้วินิจฉัยโรคตับแข็งได้[28] สำหรับ APRI มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีว่าค่า APRI≥0.88 บ่งบอกถึงการมีพังผืดตับอย่างมีนัยสำคัญ และค่า APRI ≥0.94 บ่งบอกว่ามีโรคตับแข็ง[29] ทั้งนี้การศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานยืนยันประสิทธิภาพของ APRI ในการวินิจฉัยพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังได้ดี[30] สำหรับ Fibrotest เป็นเครื่องมือในการประเมินพังผืดในตับได้ดีเช่นเดียวกับ 2 วิธีข้างต้น ข้อมูลจากการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานพบว่าสามารถจำแนกผู้ป่วยที่ไม่มีพังผืดในตับ มีพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญและโรคตับแข็งได้[31]

2. การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ การตรวจอัลตราซาวด์[32] การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า[33] การตรวจทางรังสีวิทยาอาศัยดูการเปลี่ยนแปลงของลักษณะรูปร่างของตับในโรคตับแข็ง เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง ทั้งนี้ความแม่นยำของการตรวจอาจจะถูกรบกวนจากภาวะที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปร่างของตับ เช่น ภาวะความดันพอร์ทัลสูงที่ไม่ได้เกิดจากโรคตับแข็ง มะเร็งตับ หรือมะเร็งชนิดอื่นที่กระจายมาตับ เป็นต้น

3. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement) เช่น การตรวจด้วยเทคนิคของอัลตราซาวด์ โดยปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม[34] คือ 1. transient elastography (TE) 2. acoustic radiation force impulse (ARFI) techniques ซึ่งประกอบด้วย point shear wave elastography (p-SWE) และ 2D-shear wave elastography (2D SWE) และ 3. strain elastography (SE) และเทคนิคที่ไม่ใช่อัลตราซาวด์คือ magnetic resonance elastography (MRE)[35] ทั้งนี้ TE เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเนื่องจากทำได้ง่าย และไม่ต้องอาศัยทักษะขั้นสูงในการตรวจ[36] มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยวิธีต่างๆ[37, 38] พบว่าการตรวจด้วย MRE มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคตับแข็งได้ดีกว่า ultrasound elastography และ TE เนื่องด้วยรูปแบบการศึกษาวิจัยที่มีความหลากหลายทั้งสาเหตุของโรคตับแข็ง ระยะของโรคตับแข็ง และการมีภาวะความดันพอร์ทัลสูงร่วมด้วยหรือไม่ เกณฑ์การวินิจฉัยค่า cut-off ด้วย non-invasive tests ดังกล่าวจึงมีความแตกต่างกันบ้างในรายละเอียด อย่างไรก็ตามเมื่อนำงานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ non-invasive test มาทำการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมาน[39] พบว่า FIB-4 เป็นเครื่องมือที่ดีในการคัดแยกผู้ป่วยที่ไม่มีพังผืดในตับกับผู้ป่วยที่มีพังผืดระดับรุนแรง ในขณะที่ MRE และ ultrasound shear wave elastography มีความแม่นยำสูงในการแบ่งแยกระยะของพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมัน

การใช้ non-invasive test มากกว่า 1 ชนิด ช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะได้ การศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วย 5,735 รายที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยการใช้ค่า FIB-4<1.3 และค่า TE<8 กิโลปาสคาล สามารถช่วยคัดแยกผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับออกได้ (ความไวร้อยละ 66, 95% CI=63-68 และความจำเพาะร้อยละ 86) จึงมีประโยชน์ในการช่วยลดความจำเป็นในการตรวจชิ้นเนื้อตับได้[40]

จากการประชุม Baveno VII[41] แนะนำการตรวจชนิด non-invasive test ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วย TE โดยถ้าค่า TE น้อยกว่า 10 กิโลปาสคาล สามารถคัดแยกผู้ป่วย compensated advanced chronic liver disease (cACLD) ออกไปได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีค่า TE มากกว่า 15 กิโลปาสคาล มีความน่าจะเป็นสูงที่จะมีภาวะ cACLD นอกจากนี้การตรวจนับจำนวนเกล็ดเลือดร่วมกับวัดค่า TE จะสามารถช่วยประเมินภาวะ clinically significant portal hypertension (CSPH) ได้ ดังนี้

ผลการตรวจ		การแปลผล
TE <15 กิโลปาสคาล	ร่วมกับเกล็ดเลือด >150,000/ลบมม.	ผู้ป่วยไม่มีภาวะ CSPH
TE 15-20 กิโลปาสคาล	ร่วมกับเกล็ดเลือด <110,000/ลบมม.	ผู้ป่วยมีภาวะ CSPH
TE 20-25 กิโลปาสคาล	ร่วมกับเกล็ดเลือด <150,000/ลบมม.	ผู้ป่วยมีภาวะ CSPH
TE >25 กิโลปาสคาล		ผู้ป่วยมีภาวะ CSPH

ข้อเสนอแนะที่ 1.3.2: สำหรับ invasive test แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับ ในกรณียังสงสัยโรคตับแข็งแต่ผล non-invasive tests ไม่ชัดเจน หรือเพื่อหาสาเหตุของโรคตับแข็งอย่างแน่ชัด โดยเฉพาะในผู้ป่วย autoimmune hepatitis และประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยเพื่องานวิจัยทางคลินิก เช่น โรคตับคั่งไขมัน หรือโรคตับจากแอลกอฮอล์

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 58% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำทางเลือกอื่นในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง นอกเหนือจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ เช่น การตรวจด้วย non-invasive tests เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุจากการตรวจวินิจฉัยตามเกณฑ์มาตรฐาน การตรวจชิ้นเนื้อตับอาจเพิ่มโอกาสการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้และนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง ข้อมูลงานศึกษาวิจัยย้อนหลังในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 207 รายที่การค้นหาสาเหตุของโรคตามมาตรฐานไม่พบและจำเป็นต้องตรวจชิ้นเนื้อตับ พบว่ามีผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 28.5) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น autoimmune hepatitis ซึ่งนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องต่อไป[42] การศึกษาพยาธิสภาพตับของผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ พบว่าร้อยละ 22 เป็น non-specific hepatitis ร้อยละ 15 เป็น chronic hepatitis ร้อยละ 7 เป็น steatohepatitis[43] ทั้งนี้สาเหตุของโรคตับแข็งชนิดไม่ทราบสาเหตุ ส่วนหนึ่งเชื่อว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับโรค autoimmune hepatitis ที่วินิจฉัยไม่ได้ด้วยการตรวจตามเกณฑ์มาตรฐาน รวมถึงการวินิจฉัยสาเหตุอาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เช่น การศึกษาติดตามพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากโรคตับคั่งไขมัน พบว่าลักษณะทางพยาธิสภาพที่พบบ่อยในโรคตับคั่งไขมันอาจจะพบน้อยลงหรือหายไปได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ทำให้การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในผู้ที่มีตับแข็งแล้วมีข้อจำกัด[44]

ด้วยเหตุดังกล่าวการวินิจฉัยด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง อาจมีประโยชน์เพื่อช่วยวินิจฉัยโรคตับแข็งชนิดไม่ทราบสาเหตุที่มีสาเหตุจาก autoimmune hepatitis โรคตับคั่งไขมัน โรคตับจากแอลกอฮอล์ เพื่อจะนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้อง ซึ่งอาจทำให้เกิดการถดถอยของพังผืดในตับได้[45-47] ประโยชน์ของการตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งกรณีอื่นๆ คือ ใช้ในการวินิจฉัยหรือติดตามผลการรักษาในการวิจัยทางคลินิก

เนื่องด้วยผู้ป่วยโรคตับแข็งมักจะมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ทั้งในแง่ปริมาณและคุณภาพ ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปการตรวจวินิจฉัยชนิดใดเป็นวิธีที่แม่นยำเพียงพอที่สามารถลดการเกิดภาวะเลือดออกหลังการตรวจชิ้นเนื้อตับ คำแนะนำมาตรฐานส่วนใหญ่แนะนำว่า ผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือด >50,000-60,000/ลบ.มม. หรือ INR<1.5 สามารถทำการตรวจชิ้นเนื้อตับได้[48-50] โดยแพทย์อาจพิจารณาทำการจองเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดไว้ก่อนทำหัตถการ อย่างไรก็ตามระดับของเกล็ดเลือดหรือ INR ไม่สามารถทำนายการเกิดเลือดออกจากการตรวจชิ้นเนื้อตับได้

ตารางที่ 1.2 จุดตัดของ FIB-4 ค่าความยืดหยุ่นของตับ และ MRE ในการประเมินพังผืดระดับรุนแรงของโรคตับเรื้อรัง

สาเหตุของโรคตับเรื้อรัง	Cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR-	LR+
FIB-4					
HCV[27]	< 1.45	70.0	73.7	0.4	2.7
	≥ 3.25	21.7	96.8	0.8	6.8
HBV[51]	< 1.00	91.2	72.8	0.1	3.4
	> 2.65	38.5	97.9	0.6	18.3
NAFLD[52]	< 1.3	73.6	70.7	0.4	2.5
	> 2.67	32.8	97.6	0.7	13.7
ALD[53]	< 1.45	42	83	0.7	2.47
[54]	> 1.24	85.8	95.0	0.2	17.2
[53]	> 3.25	58	91	0.5	6.1
AIH[55]	< 2.90	70	70	0.4	2.3
[56]	> 2.26	77.3	73.9	0.3	3.0
[55]	> 3.46	65	70	0.5	2.1
LSM					
HCV[57]	≥ 9.5	73	91	0.31	8.1
HBV[58]	< 8.1	86	85	0.2	5.7
	> 10.5	72	95	0.3	14.4
ALD[59]	≥ 11.6	87	89	0.2	7.9
[60]	> 13.4	80	89	0.2	5.5
NAFLD[61*]	< 8	66	86	0.4	4.7
[62]	> 6.8-12.9	80	77	0.2	8.6
AIH[63]	> 8.2-10.0	80	80	2.2	4.1
[63]	> 10.4-12.1	73	93	0.3	7.7
[64]	≥ 10.4	73	91	0.3	8.1
MRE					
HBV[65]	> 3.76	81.3	94	0.2	13.6
HCV[65]	> 3.71	91.7	90.7	0.1	9.9
NAFLD[62]	> 2.99-4.88	83	89	0.2	7.6
ALD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AIH[66]	> 3.9	92.3	93.6	0.1	14

***หมายเหตุ** เป็นค่าความไว ความจำเพาะ LR- LR+ ของ TE<8 กิโลปาสคาล ร่วมกับการประเมินด้วย FIB-4 ที่จุดตัด <1.3 และ ≥2.67

คำย่อ: AIH, autoimmune hepatitis; ALD, alcohol-related liver disease; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LSM, liver stiffness measurement; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

คำถามที่ 1.4: ในสถานพยาบาลปฐมภูมิสามารถวินิจฉัยโรคตับแข็งได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.4: การวินิจฉัยโรคตับแข็งในสถานพยาบาลปฐมภูมิสามารถทำได้โดยการตรวจเลือด ได้แก่ การตรวจปริมาณเกล็ดเลือด ค่า aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase เพื่อนำมาคำนวนค่า FIB-4

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9% ไม่เห็นด้วย 3%

คำอธิบาย

ในสถานพยาบาลปฐมภูมิอาจมีข้อจำกัดในการเข้าถึงการตรวจวินิจฉัย ดังนั้นการวินิจฉัยอย่างง่ายจึงมีความจำเป็นเพื่อให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งได้รับการดูแลที่เหมาะสม จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการตรวจคำนวณค่า FIB-4 เป็นการตรวจที่แม่นยำในการคัดกรองโรคตับแข็งจากหลากหลายสาเหตุ[67] โดยการศึกษาพหุสถาบันในประเทศไทยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบพบว่าการใช้ค่า FIB-4 มีความไวและความจำเพาะที่ดีในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง และเป็นการตรวจที่สามารถเข้าถึงได้ที่สถานพยาบาลปฐมภูมิ โดยใช้ค่าในการวินิจฉัยโรคตับแข็งที่ ≥3.25 (ค่าความจำเพาะร้อยละ 92) และค่าที่ใช้ในการคัดกรองภาวะพังผืดในตับสูงอย่างมีนัยสำคัญที่ ≥1.45 (ค่าความไวร้อยละ 74.4%)[28, 68] โดยการวินิจฉัยอาจแตกต่างกันได้ตามความเหมาะสมของเครื่องมือและบุคลากรในแต่ละสถานพยาบาล ในกรณีที่สถานพยาบาลปฐมภูมิมีศักยภาพและสามารถเข้าถึงเครื่องมือในการตรวจ อาจพิจารณาวินิจฉัยโรคตับแข็งได้จากการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจอัลตราซาวด์โดยบุคลากรที่ได้รับการอบรม หรือการตรวจพังผืดในตับโดยเครื่อง transient elastography

สูตรคำนวณ FIB-4 score

$$\text{FIB-4 score} = \frac{\text{age [age]} \times \text{AST [U/L]}}{\text{platelet [10}^9\text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT[U/L]}}}$$

คำถามที่ 1.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรังควรได้รับการติดตามพังผืดในตับอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 1.5.1: ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังควรได้รับการประเมินพังผืดในตับว่าเข้าสู่พังผืดระดับรุนแรงหรือโรคตับแข็งหรือยังด้วย non-invasive test คือ FIB-4 เป็นอันดับแรก กรณีผล FIB-4 มีค่ากำกึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วย transient elastography เป็นลำดับถัดไป หากยังได้ผลกำกึ่ง แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 4% ไม่มีความเห็น 1%

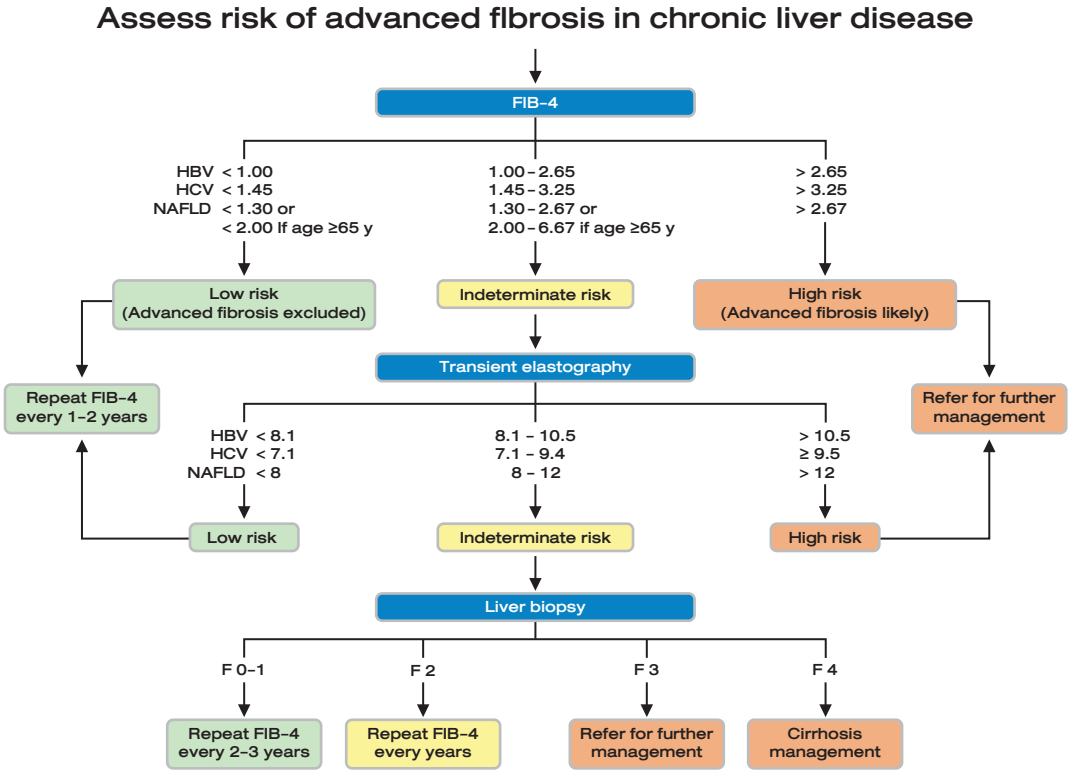
คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีการดำเนินโรคเข้าสู่พังผืดระดับรุนแรง มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับแข็ง ภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง มะเร็งตับและการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น[69] จึงควรติดตามระยะพังผืดในผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังเป็นระยะทุก 1-2 ปีหากพบว่ามีพังผืดระดับรุนแรง ควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อชะลอการดำเนินโรคและอาจทำให้ระยะพังผืดในตับถดถอยได้ (รูปที่ 1.1)

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดพังผืดระดับรุนแรงในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง เริ่มจากการประเมินด้วยค่า FIB-4 ดังแสดงในรูปที่ 1.1 หากผลประเมินจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ให้ทำการประเมินด้วย FIB-4 ซ้ำทุก 1-2 ปี หากผลอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง แสดงว่าผู้ป่วยน่าจะมีพังผืดระดับรุนแรง แนะนำให้ส่งตัวเพื่อรับการรักษาตามความเหมาะสม กรณีผลประเมินจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ให้ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย TE โดยจุดตัดของ FIB-4 สำหรับการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรง ในแต่ละสาเหตุของโรคตับเรื้อรังมีค่าไม่เท่ากัน ดังแสดงในตารางที่ 2 จุดตัดของ FIB-4 สำหรับโรคไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง และโรคตับคั่งไขมัน มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและสามารถใช้ในเวชปฏิบัติได้ (รูปที่ 1.1)

อย่างไรก็ตามสำหรับโรคตับจากแอลกอฮอล์และ autoimmune hepatitis นั้นยังมีการศึกษาน้อย และผลการศึกษาพบว่า FIB-4 มีประสิทธิภาพและความแม่นยำไม่ดีนักในการทำนายพังผืดระดับรุนแรง จึงแนะนำให้ทำการประเมินพังผืดในตับด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับหากอยู่ในสถานที่ที่สามารถทำได้

สำหรับจุดตัดค่า TE ของโรคตับคั่งไขมัน แนะนำให้ใช้ค่า <8 และ >12 กิโลปาสคาล[70] (รูปที่ 1.1) ส่วนไวรัสตับอักเสบซี ค่า TE≥9.5 กิโลปาสคาล บ่งชี้ว่ามีพังผืดระดับรุนแรง และสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคตับในระยะยาว (ตารางที่ 2) สำหรับไวรัสตับอักเสบบี สามารถใช้จุดตัดค่า TE ที่ 8.1 และ 10.5 กิโลปาสคาล ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดพังผืดระดับรุนแรง



รูปที่ 1.1 แนวทางการประเมินระยะพังผืดในตับ

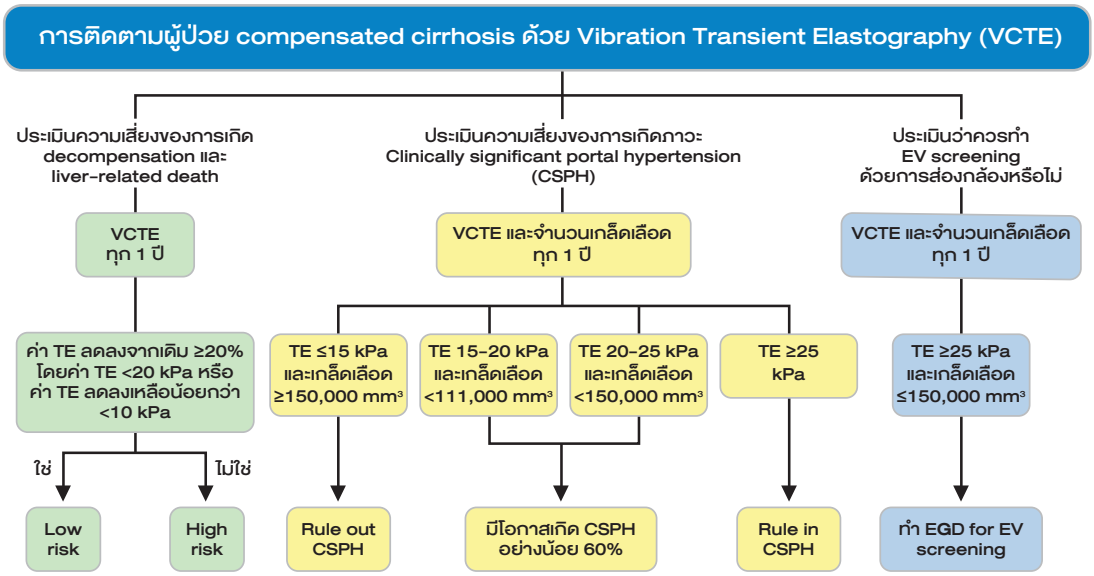
ข้อเสนอแนะที่ 1.5.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated การติดตามพังผืดในตับด้วย FIB-4 หรือ transient elastography ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือดสามารถบอกการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 44% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 6% ไม่เห็นด้วย 29% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

การติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็งด้วย non-invasive test ได้แก FIB-4 หรือ TE ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือดทุกปี สามารถใช้บอกพยากรณ์โรคและติดตามการดำเนินโรคได้ การติดตามด้วย TE ช่วยประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะ decompensation และการเสียชีวิตจากโรคตับ และใช้ในการวินิจฉัยภาวะ CSPH ส่วนการติดตามด้วย TE ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือดช่วยในการประเมินว่าผู้ป่วยควรได้รับการส่องกล้องเพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือไม่ ดังแสดงในรูปที่ 1.2[71, 72]

สำหรับการตรวจติดตามด้วย FIB-4 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้น ในภาพรวมพบว่าประสิทธิภาพการทำนายโรคยังไม่ค่อยดีนัก ค่า FIB-4 > 2.78 มีความไวร้อยละ 91 และ negative predictive value ร้อยละ 74 แต่มีความจำเพาะต่ำเพียงร้อยละ 39 ในการทำนายว่าผู้ป่วยมีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือไม่ โดยค่าจุดตัดนี้สามารถแยกผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารชนิดเสี่ยงสูงได้ด้วยความไวร้อยละ 100 และ NPV ร้อยละ 100 แต่มีความจำเพาะเพียงร้อยละ 28[73] สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ ค่า FIB-4 > 3.91 บ่งว่ามีความเสี่ยงการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารด้วยความไวร้อยละ 72.1 ความจำเพาะร้อยละ 60.3 ค่า LR+ 1.8 และ LR- 0.5[74] และค่า FIB-4 > 3.25 ทำนายว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในอีก 3 ปีข้างหน้าด้วยความไวร้อยละ 53.6 ความจำเพาะร้อยละ 68.1 LR+ 1.7 และLR- 0.7[75]



รูปที่ 1.2 การติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ด้วย VCTE ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือด

คำถามที่ 1.6: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 1.6: พิจารณาส่งต่อในกรณีที่ตรวจ non-invasive test แล้วยังไม่มั่นใจในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง เพื่อรักษาสาเหตุของโรคตับแข็ง หรือผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งรุนแรงเพื่อการรักษาจำเพาะและประเมินหรือในการปลูกถ่ายตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 25% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

พิจารณาส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งให้อายุรแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ตามความรุนแรงของโรคและความจำเป็นที่ต้องได้รับการรักษาจำเพาะ เช่น การรักษาด้วยยาต้านไวรัสสำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ยากดภูมิต้านทานเพื่อรักษาโรค autoimmune hepatitis หรือการรักษาด้วยยาขับสารประกอบโลหะในผู้ป่วย Wilson's disease หรือ hereditary hemochromatosis เป็นต้น

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร ท้องมานระดับรุนแรง hepatic encephalopathy หรือน้ำหนักตัวลดลงที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรส่งต่อเพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป[76] เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการมีชีวิตรอดต่ำลง จึงควรได้รับการตรวจประเมินด้วย MELD (Model for End-Stage Liver Disease score) โดยพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยรับการประเมินการปลูกถ่ายตับเมื่อมีคะแนน MELD มากกว่าหรือเท่ากับ 15 รวมทั้งผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการตรวจติดตามเฝ้าระวังการเกิด hepatocellular carcinoma และภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งต่างๆ เพื่อให้การรักษาจำเพาะตั้งแต่แรก[77]

ดังนั้นแพทย์ทั่วไปที่ดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็ง ควรปรึกษาหรือส่งต่อผู้ป่วยเหล่านี้ไปพบอายุรแพทย์ทั่วไป หรืออายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ เพื่อร่วมดูแลรักษาอย่างเหมาะสม ตามบริบทของผู้ป่วยแต่ละรายและศักยภาพของสถานพยาบาลที่ให้บริการ เนื่องจากข้อจำกัดทางระบบสาธารณสุขของประเทศ

บทที่ 2

การดำเนินโรค และการประเมินพยากรณ์โรค

บทที่ 2 การดำเนินโรค และการประเมินพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะแรก ที่ไม่มีอาการเรียกว่า compensated cirrhosis จนเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง และ/หรือ การทำงานผิดปกติของตับ เช่น ท้องมาน (ascites), เลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร (variceal bleeding) หรือ hepatic encephalopathy (HE) ซึ่งเรียกผู้ป่วยระยะนี้ว่า decompensated cirrhosis บางครั้งเกิดภาวะ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ซึ่งมี hepatic หรือ extrahepatic organ failure(s) ร่วมด้วยซึ่งภาวะ ACLF สัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตที่สูงในช่วงระยะเวลาอันสั้น ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้โรคตับแข็งทรุดลงที่พบได้บ่อย ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย, การดื่มแอลกอฮอล์ หรือเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร เป็นต้น

มีเครื่องมือหลายชนิดที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิต และผลทางคลินิกอื่นๆ เช่น Child-Pugh score, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score และการตรวจ non-invasive tests เช่น liver elastography เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการดูแลรักษาผู้ป่วย การใช้ CLIF-C AD score ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี acute decompensation หรือการใช้ EASL-CLIF-C score, AARC score และ NACSELD score ในผู้ป่วยที่มี ACLF มีในการบอกพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

> *“ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ ท้องมาน (ascites) การแตกของหลอดเลือดขอด (variceal bleeding) และ hepatic encephalopathy (HE) ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกราย ควรได้รับการประเมินว่าโรคตับแข็งอยู่ในระยะ compensate หรือ decompensated โดยการประเมิน Child-Turcotte-Pugh (CTP) หรือ scoring system อื่นเนื่องจากมีความสำคัญต่อการพยากรณ์อัตรารอดชีพในระยะยาว”*

โรคตับแข็ง สามารถแบ่งตามระยะ compensated และ decompensated โดยที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated นั้น มักไม่มีอาการผิดปกติชัดเจน ต่อมาเมื่อตับเสื่อมสภาพมากขึ้น ซึ่งมักสัมพันธ์กับพังผืดในตับที่เพิ่มขึ้น และเกิดภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) จะแสดงอาการจากภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งได้ เรียกว่าเข้าสู่ระยะ decompensation

ภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งที่พบได้บ่อย เช่น ท้องมาน, การติดเชื้อชนิด spontaneous bacterial peritonitis (SBP), การเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารและภาวะ HE โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด และมักเป็นอาการแสดงแรกของโรคตับแข็งระยะ decompensated ได้แก่ ท้องมาน[78-80] ซึ่งเกิดได้ร้อยละ 5-10 ต่อปีในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated โดยระยะเวลาการรอดชีพมัธยฐาน (median survival) ในผู้ป่วยที่เกิด decompensation ไม่ว่าจะเป็นด้วยภาวะแทรกซ้อนใดก็ตามนั้นจะสั้นกว่าผู้ป่วยที่ยังอยู่ในระยะ compensated ชัดเจน กล่าวคือ ลดจาก 12 ปี เหลือเพียง 2 ปี[81] โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่มีอาการจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ระยะ decompensated ด้วยอัตราร้อยละ 5 ถึง 7 ต่อปี

ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการดำเนินโรคตับแข็งจากระยะ compensated สู่ decompensated คือ ภาวะความดันพอร์ทัลสูง เดิมอาจแบ่งได้เบื้องต้นว่า ผู้ป่วย Child-Turcott-Pugh (CTP) ระยะ A จัดเป็นโรคตับแข็งระยะ compensated และ CTP ระยะ B หรือ C จัดเป็น decompensated[82] แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่า การตรวจ hepatic venous pressure gradient (HVPG) ให้รายละเอียดและพยากรณ์โรคได้อย่างละเอียดมากกว่า โดย HVPG > 5 มม.ปรอท บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันพอร์ทัลสูงแล้ว แต่ HVPG ที่ ≥ 10 มม.ปรอทจัดว่าผู้ป่วยมีภาวะ clinically significant portal hypertension (CSPH) และเป็นปัจจัยพยากรณ์สำคัญต่อการเกิด decompensation[83] โดยจะเริ่มตรวจพบว่ามีหลอดเลือดขอดหรือท้องมานได้ตั้งแต่ HVPG ระดับนี้เป็นต้นไป

สำหรับในประเทศไทย ข้อมูลผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั่วประเทศในช่วงปี พ.ศ. 2552-2556 พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่นำมาสู่การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ท้องมาน และ/หรือ SBP รองลงมาคือ HE และการแตกของหลอดเลือดขอดตามลำดับ[84, 85]

คำถามที่ 2.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินพยากรณ์โรคอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 2.1: การประเมิน liver stiffness measurement, Child-Turcott-Pugh (CTP) score หรือ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score มีบทบาทในการประเมินโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน และโอกาสเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือ compensated advanced chronic liver disease

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 30%

คำอธิบาย

การดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคตับแข็ง แบ่งเป็น 1. ช่วงระยะแรกที่ไม่มีอาการ (โรคตับแข็งระยะ compensated หรือ compensated advanced chronic liver disease (cACLD)) และ 2. ระยะที่เกิดอาการแทรกซ้อน (โรคตับแข็งระยะ decompensated) เช่น ท้องมาน HE และการแตกของหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร โดยคำนิยาม cACLD ได้ถูกกำหนดใหม่เนื่องจากบทบาทการใช้ non-invasive tests ที่เพิ่มมากขึ้นแทนที่คำว่าโรคตับแข็งระยะ compensated ซึ่งเป็นการวินิจฉัยจากผลของพยาธิวิทยา โดยการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคตับแข็งคือการทำนายโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต[86]

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cACLD การตรวจพบ CSPH เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค การตรวจวัด HVPG ถือเป็นการตรวจมาตรฐาน (gold standard) ที่ใช้ในการประเมินความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล โดยจะวินิจฉัย CSPH เมื่อ HVPG ≥ 10 มม.ปรอทและบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (liver-related complications, LRCs) หาก HVPG ≥ 12 มม.ปรอท จะสัมพันธ์กับการเกิดการแตกของหลอดเลือดขอด อย่างไรก็ตามการวัด HVPG นั้นไม่เหมาะสมต่อการใช้เพื่อติดตามในคลินิก อีกทั้งยังไม่สามารถส่งตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล การตรวจด้วย non-invasive

tests เช่น การตรวจ serum biomarkers และการวัดความยืดหยุ่นของตับหรือ liver stiffness measurement (LSM) โดยใช้ elastography จึงได้รับการศึกษามากขึ้นเพื่อใช้ในการบ่งชี้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งการตรวจ LSM โดยวิธี transient elastography (TE) เป็นการตรวจที่มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง ภาวะ CSPH รวมถึงโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต ตารางที่ 2.1 นอกจากนี้การติดตามประเมิน LSM สามารถบ่งชี้ความเสี่ยงได้ดีกว่าการตรวจเพียงครั้งเดียว จากการศึกษาย้อนหลังแบบหลายสถาบันที่รวบรวมผู้ป่วย cACLD จากโรคตับคั่งไขมันจำนวน 533 รายและติดตามไป 35 เดือน พบว่าหาก LSM เพิ่มขึ้นเกินกว่าร้อยละ 20 จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดอาการแทรกซ้อน มะเร็งตับและการเสียชีวิตถึงร้อยละ 56-96[87]

ตารางที่ 2.1 การแปลผลค่าความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement) และความสำคัญทางคลินิก

Liver stiffness measurement value (กิโลพาสคาล)	ความสำคัญทางคลินิก
≥ 25	• ภาวะ CSPH ความเสี่ยงสูงต่อการเกิด high-risk varices และ LRCs (ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ซี และตับคั่งไขมันที่ไม่มีภาวะอ้วน)
≥ 15	• ภาวะ cACLD • เสี่ยงต่อการเกิด LRCs ร้อยละ 5-10 เมื่อติดตามไป 3 ปี
< 20 ร่วมกับเกล็ดเลือด > 150,000/ลบ.มม.	• บ่งชี้ว่าผู้มีโอกาสพบ high-risk varices น้อยมากและสามารถที่จะงดการส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรอง varices
< 10	• โอกาสเกิด LRCs น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1 เมื่อติดตามไป 3 ปี)

คำย่อ: cACLD; compensated advanced chronic liver disease; CSPH, clinically significant portal hypertension; LRCs, liver-related complications

การประเมิน Child-Turcott-Pugh (CTP) score และ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score เป็นระบบที่ได้รับการยอมรับในการใช้เพื่อทำนายพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดย CTP score ประเมินจาก 5 ปัจจัย ได้แก่ HE, ท้องมาน, บิลิรูบิน, แอลบูมินและ prothrombin time โดยมีคะแนนตั้งแต่ 5-15 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีในผู้ป่วย CTP A (5-6 คะแนน), B (7-9 คะแนน) และ C (คะแนน 10-15) เท่ากับร้อยละ 100, 80 และ 45 ตามลำดับ ส่วน MELD score คำนวณมาจาก บิลิรูบิน, ครีเอตินีน และ INR ซึ่งตอนต้นได้รับการศึกษาเพื่อใช้ในการจัดลำดับผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ และต่อมาได้มีการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ผลพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี MELD score < 9, 10-19, 20-29, 30-39 และ ≥ 40 มีโอกาสเสียชีวิตที่ 3 เดือนเท่ากับร้อยละ1.9, 6, 20, 53 และ 71 ตามลำดับ[88]

การถดถอยของพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง หรือโรคตับแข็ง

> *“การรักษาด้วยยาจำเพาะต่อโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังชนิดบีและซี และโรค autoimmune hepatitis ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะแรก สามารถทำให้เกิดการถดถอยของพังผืดในตับได้”*

> *“การรักษาโรคตับคั่งไขมันด้วยการออกกำลังกาย การลดน้ำหนักและการใช้ยา ทำให้มีการชะลอการพัฒนาการเกิดพังผืดในตับได้”*

> *“การรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้าย อาจไม่ทำให้เกิดการถดถอยของพังผืดในตับ”*

ผลจากการศึกษาที่ได้ทำการเจาะชิ้นเนื้อตับก่อนและหลังการรักษาจำเพาะที่สาเหตุได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาโรคตับแข็งระยะ compensated จากสาเหตุต่างๆ สามารถทำให้เกิดการถดถอยของพังผืดและชะลอการดำเนินโรคได้[89] มีรายละเอียดดังนี้

- การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย peginterferon[90] และ oral nucleoside analog ในระยะยาว 3-6 ปี ในผู้ป่วยโรคตับแข็งช่วยลดการลุกลามและลดปริมาณพังผืดตับ โดยสามารถลดปริมาณพังผืดลงได้ร้อยละ 27-88[90-93]
- การรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ผลการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในผู้ป่วย 443 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ sustained virological response (SVR) มีโอกาสพบการถดถอยของพังผืด 2.69 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ SVR โดยหากติดตามเป็นระยะเวลามากกว่า 36 เดือนจะมีโอกาสพบการถดถอยของพังผืดมากขึ้น 4.3 เท่า[94]
- การรักษาโรค autoimmune hepatitis พบว่าการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated จาก autoimmune hepatitis สามารถชะลอและทำให้เกิดการถดถอยของพังผืดได้[95, 96]
- การรักษาโรคตับคั่งไขมัน (ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ยังไม่เข้าสู่ภาวะตับแข็ง โดยผู้ป่วยบางส่วนมีพังผืดระยะลุกลามหรือ F3 fibrosis) พบว่า
  - ผลจากการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมโดยปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิต (lifestyle modification) โดยการคุมอาหารและการออกกำลังกายในผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วน โดยเป้าหมายการลดน้ำหนักเท่ากับร้อยละ 7-10 ใน 48 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม lifestyle modification ที่สามารถควบคุมน้ำหนักได้ตามเป้าหมายมีการอักเสบเนื้อตับลดลง แต่ไม่สามารถลดพังผืดได้อย่างมีนัยสำคัญ[98]
  - การใช้ยา pioglitazone, vitamin E และ semaglutide สามารถลดการอักเสบของเซลล์ตับ และชะลอการพัฒนาของปริมาณพังผืด แต่ไม่สามารถลดพังผืดได้เมื่อเทียบกับยาหลอก[99, 100]
- การรักษาโรคตับจากสุรา การศึกษาที่ประเมินการเปลี่ยนแปลงระดับพังผืดในโรคตับจากแอลกอฮอล์มีน้อย เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถเลิกสุราได้[101]

คำถามที่ 2.2: กลุ่มยาชนิดใดบ้างที่สามารถป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะ acute decompensation หรือการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ตลอดจนชะลอหรือปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคตับแข็ง

ยากลุ่ม *Non-selective beta blockers (NSBBs)*

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.1: การให้ยา non-selective beta blockers (NSBBs) ระยะยาว ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มี clinically significant portal hypertension (CSPH) สามารถชะลอการเกิดภาวะท้องมานและการเกิดภาวะ decompensation

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 75% เห็นด้วย 25%

คำอธิบาย

การให้ยา propranolol และ nadolol มีประสิทธิผลในการป้องกันการแตกของหลอดเลือดขอดขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[102] การศึกษาสำคัญที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยากลุ่ม non-selective beta blockers (NSBBs) ในการป้องกันการเกิดภาวะ liver decompensation ได้แก่ PREDESCI trial ซึ่งเป็นการศึกษาสหสถาบันแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ที่มีภาวะ CSPH และไม่พบหลอดเลือดขอดที่มีความเสี่ยงสูงจำนวน 201 ราย โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้รับยา NSBBs (propranolol 160 มก. 2 ครั้ง/วัน หรือ carvedilol 25 มก. 1 ครั้ง/วัน) เทียบกับยาหลอก เมื่อติดตามที่ระยะเวลา 37 เดือน พบว่า NSBBs สามารถลดการเกิด liver decompensation ได้ร้อยละ 49 ลดการเกิดท้องมานได้ร้อยละ 58 และมีแนวโน้มลดการดำเนินโรคของหลอดเลือดขอดและเพิ่มการรอดชีวิตแม้ว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำนวน (number needed to treat) เท่ากับ 9 และทั้งสองกลุ่มมีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาไม่แตกต่างกัน[103]

การทบทวนอย่างเป็นระบบที่รวมข้อมูลจาก 4 การศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะเริ่มต้นที่มี CSPH และไม่เคยมีการแตกของหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารจำนวน 352 รายเปรียบเทียบกลุ่มได้รับยา carvedilol 181 รายกับกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา 92 รายและรักษาด้วยวิธี endoscopic variceal ligation 79 ราย) พบว่า carvedilol ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ decompensation ได้ร้อยละ 49.4 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะท้องมานได้ร้อยละ 50.9 และลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ร้อยละ 58.3[104]

ยากลุ่ม Statin

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.2: ควรเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated หากมีความจำเป็นต้องใช้ควรเริ่มจากขนาดยาต่ำ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 4% ไม่แสดงความเห็น 1%

คำอธิบาย

การศึกษาการใช้ยากลุ่ม statin เพื่อชะลอการดำเนินโรคตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีโดยอาศัยฐานข้อมูลของสาธารณรัฐเกาหลีตั้งแต่ปี พศ. 2553-2561 เปรียบเทียบผู้ที่ใช้ยากลุ่ม statin เป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไปกับผู้ที่ไม่ได้รับประทานยา statin จำนวน 218,472 คนต่อปี เมื่อติดตามไป 5 ปีพบความเสี่ยงของการลุกลามไปสู่โรคตับแข็งลดลงในกลุ่มได้ยา statin เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 4.0 และ 6.3 ตามลำดับ) หลังจากปรับตามปัจจัยทาง อายุ เพศ โรคร่วมและการรับประทานยาอื่นแล้วนั้น พบว่าการใช้ยา statin สัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงในการลุกลามของโรคตับแข็ง (HR=0.59)[105] และการศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันร่วมกับโรคเบาหวานประเภท 2 ในผู้ป่วย 744 ราย โดยร้อยละ 14.5 มีภาวะพังผืดขั้นลุกลามหลังจากปรับปัจจัยรบกวนที่อาจเกิดขึ้น เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ ค่าดัชนีมวลกาย ระดับไขมันและระดับน้ำตาลแล้ว พบว่าการใช้ยากลุ่ม statin มีความสัมพันธ์กับการลดลงของพังผืดตับระดับลุกลาม (OR=0.35)[106]

การศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา statin เป็นเวลา 1 เดือนถึง 13 ปีต่อการการพยากรณ์โรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ จำนวน 17 การศึกษา พบว่าการใช้ยา statin ระยะสั้นช่วยลดภาวะความดันพอร์ทัลสูงและการรักษาด้วย statin ระยะยาวสามารถลดอัตราการเสียชีวิต (8 การศึกษา, HR=0.78) และลดการเกิด decompensation (8 การศึกษา, HR=0.66) ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะ HE (3 การศึกษา, HR=0.41) และลดการเกิดท้องมาน (4 การศึกษา, HR=0.57)[107]

การศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเพื่อประเมินประสิทธิภาพการใช้ยา statin ต่อความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรคตับแข็งในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจำนวน 13 การศึกษา โดยร้อยละ 46 ของผู้ป่วย 121, 058 รายได้รับยากลุ่ม statin พบว่าการใช้ยากลุ่ม statin ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะ decompensation ร้อยละ 46 (4 การศึกษา, RR=0.54), ลดอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 46 (5 การศึกษา, RR=0.54), ลดภาวะความดันพอร์ทัลสูงร้อยละ 27 (3 การศึกษา, RR=0.73)[108] อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม และการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของการได้รับยา statin กับการเกิดมะเร็งตับ พบว่าการได้รับยา statin สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ[109] (RR=0.54)[110, 111] และในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมัน (OR=0.59)[112]

จากข้อมูลข้างต้นแสดงว่าการใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated อาจมีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับและลดความดันพอร์ทัลสูง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งยังคงแนะนำให้ใช้เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้สำหรับการลดระดับไขมันในเลือด หรือป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจเท่านั้น สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยของยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่าภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงของการใช้ยากลุ่ม statin แต่พบได้น้อย ประมาณ 2–3 รายต่อปีต่อผู้ป่วย 100,000 รายที่ได้รับการรักษา[113] สำหรับภาวะตับเป็นพิษ (hepatotoxicity) จาก statin ก็พบได้ไม่บ่อยเช่นกัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated การใช้ยา simvastatin ขนาด 40 มก./วัน อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายและผลกระทบต่อตับได้โดยเฉพาะในผู้ป่วย Child-Pugh C พบภาวะกล้ามเนื้อสลาย 2 ใน 4 ราย (ร้อยละ 50) ส่วนในผู้ป่วย Child-Pugh B พบ 1 ใน 12 ราย (ร้อยละ 8)[114] ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรเริ่มจากขนาดยาต่ำ

ยากลุ่ม Rifaximin

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.3: ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในที่จะแนะนำให้ใช้ยา rifaximin ร่วมกับการรักษามาตรฐานเพื่อป้องกันการเกิด hepatic encephalopathy (HE) ครั้งแรก

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 44% เห็นด้วย 49% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่แสดงความเห็น 2%

ข้อเสนอแนะที่ 2.2.4: การใช้ยา rifaximin ร่วมกับการรักษามาตรฐานช่วยลดการเกิด HE ซ้ำ และอาจได้ประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของการเกิด decompensating events ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated และอาจลดอัตราการเสียชีวิต

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 42% เห็นด้วย 46% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 3%

คำอธิบาย

Rifaximin เป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่ปลอดภัย ดูดซึมได้น้อย ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบของลำไส้ในวงกว้าง ลดการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรีย และช่วยให้ความสมบูรณ์

ของเยื่อบุผิวในลำไส้ดีขึ้น แม้ว่า rifaximin จะได้รับการอนุมัติให้ใช้ป้องกันภาวะ HE ที่เกิดซ้ำ แต่การให้ rifaximin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจน การศึกษาจำนวนหนึ่งได้แสดงว่า rifaximin อาจลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated

การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เคยมีภาวะ HE เปรียบเทียบการให้ rifaximin 550 มก. วันละ 2 ครั้ง (140 ราย) กับยาหลอก (159 ราย) เป็นเวลา 6 เดือน โดยร้อยละ 36.4 ในกลุ่ม rifaximin และร้อยละ 34.6 ในกลุ่มยาหลอกมีภาวะท้องมาน ทั้งสองกลุ่มมีการให้ lactulose ร่วมด้วย ผลพบว่าการให้ rifaximin ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งที่คะแนน MELD≥12 และ INR≥1.2 ช่วยลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด HE ได้ร้อยละ 59 (P<0.001) และมีแนวโน้มลดภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ SBP, การแตกของหลอดเลือดขอด, acute kidney injury/hepatorenal syndrome แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[115]

การศึกษาสหสถาบันแบบสุ่มชนิดเปิดฉลากโดยให้ rifaximin ขนาดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated จำนวน 200 ราย โดยการแบ่งกลุ่มได้รับ rifaximin 400 มก. 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน เทียบกับการรักษามาตรฐาน ติดตามอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนโดยรวมและการรอดชีวิตโดยปราศจากการปลูกถ่ายตับ พบว่าอุบัติการณ์สะสมและความถี่ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยรวมในกลุ่ม rifaximin ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) โดยในผู้ป่วยที่มีคะแนน Child–Pugh≥9 การได้รับ rifaximin ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับสูงขึ้น (P=0.007) ผลการศึกษาแสดงว่าการให้ rifaximin ขนาดต่ำช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้ายสามารถอยู่รอดได้นานขึ้น[116]

การศึกษาสหสถาบันแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยา rifaximin 600 มก. 2 ครั้งต่อวันต่อเนื่องเป็นเวลา 168 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ HE หลังทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 197 รายที่มีภาวะท้องมานที่ดื้อต่อการรักษา หรือการป้องกันภาวะเลือดออกจากการแตกของหลอดเลือดขอดซ้ำ พบว่า rifaximin ลดอุบัติการณ์การเกิด HE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.48) แต่ไม่มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิต[117]

ภาวะ acute decompensation (AD) และ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

> *"การประเมินเพื่อแยกภาวะ AD และ ACLF ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากช่วยบอกการพยากรณ์โรคและนำไปสู่การรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่มี ACLF มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมีโอกาสเสียชีวิตสูงในระยะเวลา 90 วัน"*

ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ที่มี acute decompensation (AD) หมายถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ท้องมาน HE เลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage) หรือติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial infection) หรือมีภาวะดังกล่าวร่วมกัน ในขณะที่ acute-on-chronic liver failure (ACLF) หมายถึงการที่มี AD ร่วมกับอวัยวะล้มเหลว (organ failure) ทั้งในตับหรือนอกตับ ส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังหรือตับแข็งอยู่เดิมมีโอกาสเสียชีวิตสูงในช่วงระยะเวลาสั้น คำนิยามของ ACLF ได้ถูกกำหนดและใช้แตกต่างกันตามการศึกษาในแต่ละทวีป เช่น เอเชียแปซิฟิก ยุโรปและอเมริกาเหนือ ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี AD จะมีโอกาสเกิด ACLF ได้ร้อยละ 30-50 การศึกษา PREDICT study พบว่าผู้ป่วย AD มีการดำเนินโรคได้ 3 รูปแบบ ได้แก่ 1). pre-ACLF หมายถึงผู้ป่วยที่มีการเกิด ACLF ภายในระยะเวลา 90 วัน มี systemic inflammation และอัตราการการเสียชีวิตระยะสั้นสูง 2). unstable decompensated cirrhosis หมายถึงผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมากกว่า 1 ครั้งขึ้นไปแต่ไม่เกิด ACLF และมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า pre-ACLF และ 3). stable decompensated cirrhosis หมายถึงผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยมากและมีอัตราการเสียชีวิตที่หนึ่งปีต่ำ[118]

ผู้ป่วยที่มี AD และ ACLF มีความแตกต่างกันหลายด้านทั้งลักษณะทางคลินิก systemic inflammation และความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic dysfunction) การศึกษา CANONIC study ที่รวบรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้านอนโรงพยาบาลทั้งสิ้น 1,343 ราย จาก 8 ประเทศในทวีปยุโรป พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและ 90 วันเท่ากับร้อยละ 5 และร้อยละ 14 ในผู้ป่วย AD และร้อยละ 34 และร้อยละ 51 ในผู้ป่วย ACLF ตามลำดับ[119] สอดคล้องกับการศึกษาที่ได้รับการสนับสนุนจากสมาคมโรคตับที่รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลตติยภูมิ 9 แห่งทั่วประเทศไทย พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันและ 90 วัน เท่ากับร้อยละ 25.5 และร้อยละ 32.8 ในผู้ป่วย AD ร้อยละ 57.5 และร้อยละ

67.4 ในผู้ป่วย ACLF[120] นอกจากนี้การศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้ข้อมูลและเลือดจาก CANONIC Study พบว่าระดับของ pro-inflammatory cytokines ตั้งต้น เช่น interleukin (IL)-6, IL-8 และ IL-1 receptor antagonists สูงกว่าในผู้ป่วยที่มี ACLF เมื่อเปรียบเทียบกับ AD นอกจากนี้ความรุนแรงของ ACLF จะสัมพันธ์สอดคล้องไปกับความรุนแรงของ systemic inflammation[121]

เนื่องจากผู้ป่วย ACLF มีโอกาสเสียชีวิตสูง ประกอบกับการขาดการรักษาหรือยาที่จำเพาะเจาะจง นอกเหนือจากการปลูกถ่ายตับ การวินิจฉัยและรักษาตั้งแต่เริ่มต้นก่อนที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงจาก AD เป็น ACLF จึงเพิ่มโอกาสสำเร็จในการรักษา ดังนั้นส่วนสำคัญในการรักษาจึงเป็นการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นมี AD และ ACLF รวมถึงการค้นหาผู้ป่วย AD ที่เสี่ยงสูงจะเกิด ACLF ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือ หรือการตรวจในการวินิจฉัยแยก 2 ภาวะนี้ แพทย์ต้องอาศัยเกณฑ์ต่างๆ และประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกเพื่อระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ข้อมูลจาก PREDICT study พบว่าการใช้ Chronic Liver Failure Consortium Acute-on-chronic Liver Failure score (CLIF-C ACLF) หรือ CLIF-C ACLF Development score (CLIF-C ACLF-D) ช่วยทำนายผู้ป่วย AD ที่มีความเสี่ยงสูงจะเกิด ACLF นอกจากนี้งานวิจัยหลายงานรวมถึงจากประเทศไทยได้เสนอระบบในการประเมินอัตราการเสียชีวิต เช่น CLIF-C acute decompensation (CLIF-C AD) score สำหรับผู้ป่วย AD หรือ CLIF-C organ failure (CLIF-C OF), CLIF-C ACLF, Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ACLF research consortium (AARC) score สำหรับผู้ป่วย ACLF[120]

คำถามที่ 2.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ acute decompensation (AD) หรือ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ควรวินิจฉัยได้รับการค้นหาสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 2.3.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AD หรือ ACLF ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อยทั้งสาเหตุในตับและนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะ spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ตับอักเสบจากการดื่มแอลกอฮอล์ ยาและสมุนไพร

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 82% เห็นด้วย 16% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

ข้อเสนอแนะที่ 2.3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AD หรือ ACLF ที่ตรวจไม่พบสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อย ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุที่พบรองลงไป ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ ซี ดี และอี, Wilson's disease, autoimmune hepatitis, ภาวะตับขาดเลือด และสาเหตุนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อการผ่าตัดที่ส่งผลต่อการทำงานของตับ โดยการเลือกตรวจควรพิจารณาให้เหมาะสมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละราย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 62% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 33%

คำอธิบาย

สาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นการเกิดภาวะ AD ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่ม ได้แก่ สาเหตุภายในตับ (hepatic insults) และสาเหตุภายนอกตับ (extrahepatic insults) ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลก โดยข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ในยุโรป พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยมักเกิดจาก สาเหตุภายนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และยา โดยเฉพาะยาในกลุ่มที่มีผลต่อจิตประสาท ส่วนสาเหตุภายในตับที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์[119, 122] สำหรับข้อมูลจากการศึกษาในเอเชีย พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยมักเกิดจากสาเหตุภายในตับ ได้แก่ การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี[123] การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีโดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชียใต้[124, 125] ยาที่มีผลต่อตับโดยตรง เช่น อาหารเสริมหรือสมุนไพร ยาต้านวัณโรค เป็นต้น[126] ส่วนสาเหตุภายนอกตับที่พบ ได้แก่ ภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร ซึ่งอาจส่งผลให้มีภาวะตับขาดเลือดหรือการติดเชื้อตามมา

ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยเกิดได้จากทั้งสาเหตุภายในตับและภายนอกตับ[127] โดยสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 50) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 21) ภาวะ SBP (ร้อยละ 14) ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 12) ส่วนข้อมูลจากอีกการศึกษาพบว่าสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย (ร้อยละ 53.6) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 22.7) ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 9.7) การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 2) และยา (ร้อยละ 0.9)[128]

สาเหตุอื่นๆ ที่พบได้ไม่บ่อย ประกอบด้วย สาเหตุภายในตับ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ ซี ดีและอี, Wilson's disease, autoimmune hepatitis, ภาวะตับขาดเลือด สาเหตุภายนอกตับ ได้แก่ การติดเชื้อรา ปรสิต ไวรัสชนิดอื่นๆ การผ่าตัดหรือได้รับการทำหัตถการที่เกี่ยวข้อง เช่น transarterial chemoembolization (TACE)

ตารางที่ 2.2 แนวทางการตรวจหาสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นภาวะ acute decompensation และภาวะ acute-on-chronic liver failure

ภาวะหรือโรค	วิธีการตรวจ
สาเหตุที่พบบ่อย	
การติดเชื้อแบคทีเรีย	การเพาะเชื้อในเลือด การตรวจน้ำในช่องท้อง การตรวจปัสสาวะ เสมหะ หรือเอกซเรย์ปอด ตามลักษณะที่บ่งชี้ทางคลินิก
ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	การตรวจ CBC การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน
การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี	HBsAg, anti-HBc IgM
ตับอักเสบจากการดื่มสุรา	ประวัติการดื่มสุรา ตรวจค่าการทำงานของตับ CBC
ยาและสมุนไพร	ประวัติการใช้ยา สมุนไพร ที่มีผลต่อตับ
สาเหตุที่พบไม่บ่อย	
สาเหตุในตับ	
การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ ซี ดีและอี	Serology of viral hepatitis
ตับอักเสบจากภูมิแพ้ตนเอง	ANA, SMA, IgG

ภาวะหรือโรค	วิธีการตรวจ
Wilson's disease	Slit lamp ดู KF ring, serum ceruloplasmin, 24-hr urine copper, การตรวจยีน ATP7B
ภาวะตับขาดเลือด	ประวัติโรคหัวใจ ภาวะความดันเลือดต่ำ ตรวจค่าการทำงานของตับ
สาเหตุนอกตับ	
การติดเชื้อรา ปรสิต ไวรัสชนิดอื่นๆ	การตรวจหาเชื้อ หรือเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจตามลักษณะบ่งชี้ทางคลินิก
การผ่าตัดหรือได้รับการทำหัตถการ	มีประวัติการผ่าตัดหรือการทำหัตถการที่เกี่ยวข้อง เช่น TACE

คำย่อ: CBC, complete blood count; ANA, anti-nuclear antibody; IgG, Immunoglobulin G; KF ring, Kayser Fleischer ring; TACE, transarterial chemoembolization

การประเมินพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะacute decompensation (AD) หรือ acute-on-chronic liver failure (ACLF)

> *"CLIF-C acute decompensation (CLIF-C AD) score, Model for End-stage Liver Disease (MELD) score และ MELD-Na สามารถพยากรณ์การเกิด acute-on-chronic liver failure (ACLF) และยังสามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตที่ 3, 6, 12 เดือนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ AD โดยมีความแม่นยำกว่า Child-Pugh score"*

CLIF-C AD score เป็นระบบคะแนนที่ใช้ในการพยากรณ์โรค มีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 100 คะแนน โดยคำนวณจาก 5 ปัจจัย ประกอบด้วย อายุ ระดับโซเดียมในเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด ครีเอตินีนและ INR[119] ส่วน MELD score เป็นระบบคะแนนที่ใช้ในการพยากรณ์โรค โดยคำนวณจาก 3 ปัจจัย ประกอบด้วย บิลิรูบิน ครีเอตินีนและ INR และมีการเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดอีก 1 ปัจจัย เข้าไปใน MELD-Na score

ข้อมูลจากการศึกษา CANONIC Study ในผู้ป่วยจำนวน 500 รายพบว่า CLIF-C AD score สามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตที่ 3, 6, 12 เดือนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ AD โดยมีความแม่นยำ (C-index) เท่ากับ 0.72, 0.70, 0.65 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าความแม่นยำของ MELD score และ MELD-Na score อย่างมีนัยสำคัญ โดย MELD score มีความแม่นยำ 0.63, 0.61, 0.58 ตามลำดับ ส่วน MELD-Na score มีความแม่นยำ 0.65, 0.63, 0.60 ตามลำดับ[119, 129]

ข้อมูลจากการประเมินภายนอก (external validation) ในผู้ป่วยจำนวน 225 รายในกลุ่มประเทศยุโรป พบว่า CLIF-C AD score สามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตที่ 3, 6, 12 เดือนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ AD โดยมีความแม่นยำ 0.74, 0.68, 0.66 ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่าง MELD-Na score โดย MELD-Na score มีความแม่นยำ 0.71, 0.65, 0.62 ตามลำดับ แต่สามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตที่ 3 เดือนได้ดีกว่า MELD score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย MELD score มีความแม่นยำ 0.64, 0.61, 0.59 ตามลำดับ[129]

ข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 707 รายในการศึกษา PREDICT พบว่า CLIF-C AD score, MELD score และ MELD-Na score สามารถพยากรณ์การเกิด ACLF ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับทรุดลง โดยมีค่าความแม่นยำเท่ากันที่ 0.70 ซึ่งดีกว่าการใช้ Child-Pugh score โดย Child-Pugh score มีความแม่นยำ 0.64 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลใน validation set ในผู้ป่วยจำนวน 364 ราย[118]

> *“EASL-CLIF-SOFA หรือ EASL-CLIF-C criteria หรือ AARC score หรือ NACSELD score เป็นเครื่องมือที่สามารถเลือกใช้ในการพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตระยะสั้น (น้อยกว่า 90 วัน) ได้ดีในผู้ป่วย ACLF”*

โรค ACLF เป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ. 2558-2563 พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 และ 90 วันเท่ากับร้อยละ 57.48 และ 67.44 ตามลำดับ[120] ดังนั้นการประเมินความรุนแรงของโรคจึงมีความสำคัญเพื่อแยกผู้ป่วยที่มีความรุนแรงแตกต่างกันเพื่อวางแผนการรักษา เพื่อรอให้ตับและอวัยวะต่างๆ ที่ล้มเหลวกลับมาทำงานได้ตามปกติได้ด้วยตัวเอง หรือโดยการปลูกถ่ายตับ หรือหากไม่สำเร็จก็ให้การรักษาประคับประคองในระยะสุดท้าย โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ ACLF คืออวัยวะต่างๆ ล้มเหลว ซึ่งการประเมิน

ความรุนแรงของโรคตับเรื้อรังตามมาตรฐานที่นิยมใช้ เช่น MELD, MELD-Na และ Child-Pugh score เป็นการประเมินความรุนแรงของโรคที่ไม่เหมาะสมกับลักษณะการดำเนินโรคของ ACLF[130] ดังนั้น กลุ่มแพทย์ที่สนใจเกี่ยวกับ ACLF จึงได้คิดค้นเครื่องมือที่ช่วยในการพยากรณ์โรค ACLF ที่ได้รับความนิยม 4 วิธี คือ EASL-CLIF-SOFA[119], EASL CLIF-C[131], AARC score[132] และ NACSELD score[133]

EASL-CLIF-SOFA และ EASL-CLIF-C เป็นเครื่องมือสำหรับการพยากรณ์โรคผู้ป่วย ACLF โดยกลุ่ม CANONIC study ของสมาชิกในสหภาพยุโรป[119, 131, 134] ทั้ง 2 เครื่องมือประกอบด้วยระดับบิลิรูบิน ครีเอตินีน ความรุนแรงของภาวะ HE ตามเกณฑ์ของ West Haven ความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย สัดส่วนของ PaO2/FiO2 กรณี EASL-CLIF-C จะนำปัจจัยด้านอายุของผู้ป่วยจำนวนเม็ดเลือดขาวในหลอดเลือดดำมาคำนวณ (สามารถคำนวณได้จาก https://www.efclif.com/) ทั้งนี้จะสังเกตเห็นได้ว่า EASL-CLIF-SOFA และ EASL-CLIF-C ACLF จะให้ความสำคัญกับการเกิดอวัยวะส่วนอื่นล้มเหลวร่วมด้วย จำนวนและความรุนแรงของอวัยวะล้มเหลวมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น การศึกษาชนิดการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัยจำนวน 50 เรื่อง[135] เพื่อทำนายอัตราการเสียชีวิตในระยะ 28 วันเปรียบเทียบระหว่าง EASL-CLIF-SOFA กับ EASL-CLIF-C พบว่าในงานวิจัยส่วนใหญ่ EASL-CLIF-SOFA สามารถทำนายอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นได้ดีว่า EASL-CLIF-C

AARC ACLF score เป็นเครื่องมือในการพยากรณ์โรคผู้ป่วย ACLF โดยกลุ่ม The APASL ACLF Research Consortium[132] การพยากรณ์จะประกอบด้วยข้อมูล 5 อย่าง ได้แก่ ระดับ lactate ระดับของภาวะ HE ค่า INR ระดับบิลิรูบิน และครีเอตินีน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามคะแนน ได้แก่ grade 1 (คะแนน 5-7) grade 2 (คะแนน 8-10) และ grade 3 (คะแนน 11-15) โดยอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 12.7, 44.5 และ 85.9 ตามลำดับ ทั้งนี้อัตราการเสียชีวิตที่แตกต่างกัน ช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาต่อไปได้ง่ายขึ้น กล่าวคือ grade 1 มีแนวโน้มสูงสุดที่จะรอดชีวิต ดังนั้นเพียงการรักษาประคับประคองมักจะเพียงพอ grade 2 มักจะต้องมีการติดตามเฝ้าระวังและประคับประคองผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และ grade 3 ควรจะต้องทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

NACSELD score เป็นเครื่องมือในการพยากรณ์โรคโดยกลุ่มแพทย์ในทวีปอเมริกาเหนือ[133] ซึ่งมีรูปแบบคล้ายคลึงกับ EASL-CLIF-C แต่จะมุ่งเน้นสนใจอวัยวะล้มเหลว 4 อวัยวะ คือ สมอง ไต ระบบไหลเวียนโลหิต และระบบการหายใจ เพื่อประเมินอัตราการเสียชีวิต ทั้งนี้ความแตกต่างของเกณฑ์ในการวินิจฉัยกับ EASL-CLIF-C ส่งผลให้ได้การพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาเปรียบเทียบ NACSELD score กับ EASL-CLIF-C[136] พบว่า NACSELD มีความแม่นยำในการทำนายอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันได้แม่นยำกว่า EASL-CLIF-C โดยมี overall accuracy (ร้อยละ 92.0 เปรียบเทียบกับร้อยละ 85.3, P<0.01), specificity (ร้อยละ 99.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 84.0, P <0.001),

positive predictive value (ร้อยละ 97.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 50.4, P<0.001) ที่สูงกว่า ในขณะที่ sensitivity (ร้อยละ 49.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 92.5, P< 0.001) และ negative predictive value (ร้อยละ 91.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 98.5, P<0.001) ต่ำกว่า จากข้อมูลการศึกษาวิจัยนี้แสดงว่า NACSELD ช่วยทำนายอัตราการเสียชีวิตผู้ป่วยในช่วง 28 วันได้ดี ส่วน EASL-CLIF-C ช่วยจำแนกผู้ป่วย ACLF ที่จะได้ประโยชน์จากการปลูกถ่ายตับได้ดี

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปคำจำกัดความของโรค ACLF ให้เป็นแบบเดียวกัน ทำให้มีความแตกต่างกันบ้างในการจำแนกและการพยากรณ์โรค สำหรับข้อมูลในประเทศไทยมีการศึกษาชนิดย้อนหลังในผู้ป่วย ACLF[120] โดยอ้างอิงตาม EASL-CLIF-C แยกจากกลุ่มผู้ป่วย AD (ไม่มีอวัยวะอื่นล้มเหลว) จำนวนกลุ่มละ 301 ราย พบว่าผู้ป่วย ACLF มีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันเท่ากับร้อยละ 57.48 และที่ 90 วันเท่ากับร้อยละ 67.44 ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย AD ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันเท่ากับร้อยละ 25.50 และที่ 90 วันเท่ากับร้อยละ 32.78 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.01) และการใช้เครื่องมือ EASL-CLIF-C มีความสามารถจำแนกในการแยกผู้ป่วย ACLF ได้ดี โดยมีค่า AUROCs ของอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน เท่ากับ 0.705 และที่ 90 วันเท่ากับ 0.709

คำถามที่ 2.4: อะไรเป็นผลกระทบของโรคร่วม รวมทั้งแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการเมแทบอลิกต่อโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 2.4.1: การดื่มแอลกอฮอล์ แม้ในปริมาณน้อย เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด decompensation มะเร็งตับ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยไม่จำกัดเฉพาะโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายงดดื่มแอลกอฮอล์

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 89% เห็นด้วย 11%

ข้อเสนอแนะที่ 2.4.2: การมีปัจจัยด้านเมแทบอลิกร่วมด้วย โดยเฉพาะเบาหวานในผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใด เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น จึงเป็นปัจจัยที่ควรคำนึงถึงด้วยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และควรให้การดูแลรักษาปัจจัยดังกล่าวร่วมด้วย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 79% เห็นด้วย 21%

คำอธิบาย

สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ การรักษาสาเหตุคือการหยุดดื่มแอลกอฮอล์ จะช่วยให้ชะลอการทรุดลงของภาวะตับแข็งได้ และทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพสูงกว่าผู้ป่วยที่ยังคงดื่มแอลกอฮอล์อยู่[137] หรือว่าการหยุดดื่มแอลกอฮอล์อาจทำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ที่มีภาวะ decompensation แล้ว ตับกลับมาทำงานได้ตามปกติ (recompensation) ได้[81] แต่ยังคงเป็นที่สงสัยว่าการดื่มแอลกอฮอล์จะส่งผลเสียในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่นด้วยหรือไม่

มีการศึกษาถึงผลของการดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากเหตุอื่นพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับเพิ่มขึ้น ทั้งในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี[138] และซี[139] รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับในผู้ป่วยตับคั่งไขมันอีกด้วย[140] แม้จะเป็นการดื่มในปริมาณที่ไม่มากก็ตาม นอกจากนี้ยังพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ในระดับ unhealthy alcohol use ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากหลากหลายสาเหตุ (ประเมินโดย Alcohol Use Disorders Identification Test-Concise (AUDIT-C) score ตั้งแต่ 4 ขึ้นไปในเพศชายและตั้งแต่ 3 ขึ้นไปในเพศหญิง)[141] เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด decompensation และอัตราการเสียชีวิตในระยะยาวมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ รวมทั้งในผู้ป่วยที่เคยมีการแตกของหลอดเลือดขอดมาแล้ว การไม่หยุดดื่มแอลกอฮอล์เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในระยะยาว[142] และการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานที่รวบรวมงานวิจัยมากกว่า 40 เรื่องทำการศึกษาถึงผลของการดื่มแอลกอฮอล์ต่อผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยรวมพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตแม้ดื่มในปริมาณไม่มากก็ตาม เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณ 25 กรัม/วัน เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความ

เจ็บป่วย 1.81 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.65 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์[143]

สำหรับปัจจัยด้านเมแทบอลิก เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง หรือกลุ่มอาการเมแทบอลิกร่วมในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ จะส่งผลต่อการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่นั้น มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี รวมทั้งการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานพบว่า การมีปัจจัยด้านเมแทบอลิกและตับคั่งไขมันร่วมด้วย เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะ decompensation และการเสียชีวิตมากขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มีภาวะดังกล่าว[144, 145] การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ พบว่าการมีปัจจัยด้านเมแทบอลิกร่วมด้วย เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด portal vein thrombosis[146] รวมถึงมีการศึกษาพบว่าการมีปัจจัยด้านเมแทบอลิกร่วมส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา rifaximin ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ minimal hepatic encephalopathy ลดลง[147] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหลายการศึกษาที่มุ่งประเด็นด้านผลของการมีโรคเบาหวานร่วมในผู้ป่วยโรคตับแข็ง พบว่าการมีเบาหวานเป็นโรคร่วมนั้นส่งผลในทางลบมากกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่มีเบาหวานร่วม เช่น เกิดภาวะ decompensation ได้บ่อยกว่า[148] เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตทั้งที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ และอัตราการเสียชีวิตโดยภาพรวม[149-151] และยังตอบสนองต่อยา NSBBs ในการลด HVPG ได้น้อยลงอีกด้วย[151]

บทที่ 3

ภาวะท้องมาน ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 3 ภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ท้องมาน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและมีความสำคัญในผู้ป่วยโรคตับแข็ง การเกิดพังผืดและการเสียสภาพของโครงสร้างตับ ส่งผลให้เกิดการคั่งของเลือดในหลอดเลือดดำที่ตับจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดท้องมาน ภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะบ่งบอกถึงการเสื่อมสภาพของตับที่รุนแรงขึ้นและมีอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง การศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 8.6 มีภาวะท้องมานร่วมด้วย และผู้ป่วยกลุ่มที่มีท้องมานมีอัตราการกลับมารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ 30 วัน มากกว่าคิดเป็นร้อยละ 14.6[152] นอกจากนี้ ผู้ป่วยท้องมานยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น spontaneous bacterial peritonitis (SBP) และภาวะ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ซึ่งเพิ่มโอกาสเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้[153]

การรักษาท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีเป้าหมายหลักในการลดการสะสมของน้ำในช่องท้องและควบคุมภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งส่วนใหญ่ใช้การจำกัดเกลือ การใช้ยาขับปัสสาวะ และการระบายน้ำในช่องท้อง (paracentesis) ในกรณีที่มีน้ำท้องมานปริมาณมาก การเฝ้าระวังและการรักษาอย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยยืดอายุและปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยท้องมานในตับแข็งในประเทศไทย

พยาธิกำเนิดภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

มีปัจจัยหลักสองประการที่เกี่ยวข้องกับการเกิดท้องมาน ได้แก่ ภาวะความดันพอร์ทัลสูง และการดูดกลับโซเดียมและน้ำในร่างกายที่มากเกินไป

1. ความดันในเส้นเลือดฝอยที่ตับสูง (elevated sinusoidal pressure)

การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างตับที่เกิดจากพังผืดในตับเป็นกลไกหลักที่ทำให้การต้านทานการไหลของเลือดในตับเพิ่มขึ้นส่งผลให้เกิดท้องมาน การสะสมของน้ำในช่องท้องจะไม่เกิดขึ้น หากความดันพอร์ทัลน้อยกว่า 8 มม.ปรอท และเมื่อความดันเพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับการลดลงของการขับโซเดียมในปัสสาวะ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของเซลล์สเตลเลต (stellate cells) และเซลล์เยื่อบุเส้นเลือดฝอยที่ตับ (liver sinusoidal endothelial cells) ก็มีบทบาทสำคัญ เซลล์สเตลเลตที่ถูก

กระตุ้นจะหดตัวและเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดในตับ การลดลงของไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด โดยเป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นความต้านทานภายในตับถึงร้อยละ 25[154]

2. การกระตุ้นการดูดกลับโซเดียมและน้ำ (sodium and water retention)

ความดันพอร์ทัลที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการสร้างสารกระตุ้นการเจริญเติบโตของหลอดเลือดเล็กในลำไส้ เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งกระตุ้นการพัฒนาของ portosystemic collaterals และเมื่อความดันพอร์ทัลสูงขึ้นอีก จะเกิดการสร้างไนตริกออกไซด์มากขึ้นในหลอดเลือดแดง splanchnic ทำให้เกิด splanchnic arterial vasodilatation จึงเพิ่มการไหลของเลือดในพอร์ทัล ทำให้ความดันพอร์ทัลเพิ่มมากขึ้น กระบวนการนี้จะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและระบบ renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไต และเกิดการขับน้ำออกน้อยลงเนื่องจากการหลั่งของ arginine vasopressin ซึ่งทำให้เกิดการบวมน้ำและท้องมาน

3. การอักเสบและภาวะ bacterial translocation

ปัจจุบันสันนิษฐานว่าการย้ายถิ่นของแบคทีเรีย เกี่ยวข้องกับความดันพอร์ทัลในโรคตับแข็ง การตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ถูกกระตุ้นจากสารที่เกิดจากแบคทีเรีย ทำให้เกิดการอักเสบในร่างกาย[155] นำไปสู่การขยายหลอดเลือดและการปล่อยสารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ และทำลายอวัยวะต่างๆ

การประเมินเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีท้องมาน

> *“ผู้ป่วยที่มีท้องมานควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อช่วยบ่งชี้ถึงสาเหตุที่เป็นไปได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรระลึกว่าอาจเกิดจาก mixed ascites ได้เช่นเดียวกัน”*

เป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะความดันพอร์ทัลสูงจากโรคตับแข็ง เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิดภาวะท้องมานโดยพบมากกว่าร้อยละ 80[156, 157] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจเกิดภาวะท้องมานจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยได้ (mixed ascites) เช่น โรคตับแข็งร่วมกับวัณโรคช่องท้อง หรือโรคตับแข็งร่วมกับมะเร็งแพร่กระจายมายังช่องท้อง (carcinomatosis peritonei) หรือภาวะท้องมานอาจมีสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคตับแข็งได้เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3.1 ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีท้องมานควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อหาสาเหตุของภาวะท้องมาน และนำไปสู่การวางแผนการรักษาต่อ[78, 158] เช่น ซักประวัติความเสี่ยงของโรคตับแข็ง (เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติโรคตับในครอบครัว ประวัติใช้ยาเสพติดหรือการได้รับเลือด) ตรวจร่างกายว่ามี chronic liver stigmata หรือไม่ ประวัติอาการหอบเหนื่อย นอนราบไม่ได้ ตรวจหัวใจและเส้นเลือดดำที่คอเพื่อช่วยแยกภาวะหัวใจล้มเหลว ประวัติไข้เรื้อรัง น้ำหนักลด ไอเรื้อรังที่อาจบ่งชี้ถึงวัณโรค หรือโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น โรคไต และอาการ หรือตรวจร่างกายที่บ่งชี้ภาวะมะเร็งแพร่กระจายมายังช่องท้อง เป็นต้น

ตารางที่ 3.1 สาเหตุที่พบบ่อยของภาวะท้องมาน[156, 157]

สาเหตุของภาวะท้องมาน	ร้อยละ
Cirrhosis	81.3-84.1
Mixed ascites	4.7
Malignancy	2.6-7.3
Congestive heart failure	2.7-3.3
Tuberculous peritonitis	0.7-6.7
Fulminant hepatic failure	0.7
Constrictive pericarditis	0.7
Nephrotic syndrome	0.7
Pancreatic ascites	0.4
Nephrogenous (“dialysis ascites”)	0.2
Others	3.9

นอกจากนั้น ควรตรวจร่างกายเพื่อประเมินปริมาณของสารน้ำในช่องท้องอีกด้วย โดยสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระดับ[78, 158] ได้แก่ ระดับ 1 (mild ascites) คือ ท้องมานที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการตรวจร่างกาย แต่ตรวจพบได้จากภาพรังสี เช่น อัลตร้าซาวนด์หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ เท่านั้น ระดับ 2 (moderate ascites) คือท้องมานที่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจร่างกาย เช่น shifting dullness หรือ fluid thrill และระดับ 3 (large ascites) คือท้องมานที่มากจนสามารถมองเห็นได้จากผนังหน้าท้องที่มีการโป่งตึง

คำถามที่ 3.1: ผู้ป่วยที่มีท้องมานที่ได้รับการเจาะตรวจน้ำในท้องควรส่งตรวจอะไรบ้าง

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.1: ผู้ป่วยที่มีท้องมานเป็นครั้งแรก ควรได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องทุกราย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุมเห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 83% เห็นด้วย 12% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานอยู่เดิม หากมีการทรุดลงของผู้ป่วยไม่ว่าอาการใดหรือมีน้ำในช่องท้องมากขึ้น แม้จะรับประทานยาขับปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอแล้ว ควรได้รับการเจาะและส่งตรวจสารน้ำในช่องท้องเพิ่ม

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุมเห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.3: ผู้ป่วยที่มีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือมีเกล็ดเลือดต่ำ ไม่ถือเป็นข้อห้ามของการเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง และโดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขความผิดปกติของค่าเหล่านี้ก่อนทำหัตถการ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 40% เห็นด้วย 36% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 19% ไม่เห็นด้วย 5%

ข้อเสนอแนะที่ 3.1.4: เมื่อเจาะน้ำในช่องท้องแล้ว ควรส่งตรวจนับและแยกชนิดเซลล์ ตรวจค่าแอลบูมิน และโปรตีนในน้ำเจาะท้องด้วยทุกครั้ง แต่การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ให้พิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 72% เห็นด้วย 20% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานเป็นครั้งแรก ควรได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องทุกราย[78, 159] รวมถึงผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานอยู่เดิม ก็ควรได้รับการเจาะตรวจสารน้ำในช่องท้องเมื่อมีข้อบ่งชี้[160] ดังแสดงในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 ข้อบ่งชี้ของการเจาะตรวจสารน้ำในช่องท้อง[160]

ข้อบ่งชี้ในการเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง
1. ผู้ป่วยที่มีท้องมานเป็นครั้งแรก
2. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน และได้รับการรักษาตัวในรพ.ด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม
3. ผู้ป่วยที่มีท้องมาน ร่วมกับมีอาการแสดงที่เกิดขึ้นใหม่อย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่ ● ไข้ ● ปวดท้อง หรือตรวจได้กดเจ็บบริเวณท้อง ● ท้องมานมากขึ้นจากเดิมที่เคยคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะ ● ค่าการทำงานของตับทรุดลง (deterioration of liver function) ● Acute kidney injury ● Hepatic encephalopathy ● Leukocytosis

การเจาะตรวจน้ำในช่องท้องนั้นเป็นหัตถการที่มีความปลอดภัยสูง มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ ข้อห้ามสัมบูรณ์ (absolute contraindication) ของการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องเพียงอย่างเดียว คือการที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะ fibrinolysis หรือ disseminated intravascular coagulation ชัดเจน[159, 160] ส่วนข้อห้ามสัมพัทธ์ (relative contraindication) นั้น หมายถึงไม่ควรเจาะน้ำในช่องท้องแบบ blind paracentesis แต่อาจพิจารณาทำได้หากทำโดยใช้อัลตร้าซาวนด์ช่วยกำหนดตำแหน่ง ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีลำไส้โป่งพองท้องตึงมาก เคยมีประวัติผ่าตัดช่องท้องหรือประวัติผ่าตัดทางนรีเวชที่อาจมีพังผืดในช่องท้องมาก และมีการติดเชื้อที่ผิวหนังตำแหน่งที่จะเจาะ

ส่วนการที่ผู้ป่วยมีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือมีเกล็ดเลือดต่ำ ไม่ถือเป็นข้อห้ามของการเจาะท้อง และไม่จำเป็นต้องให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขความผิดปกติของค่าเหล่านี้ก่อนทำหัตถการ[78, 159-161] ยกเว้นหากมีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับภาวะยูรีเมีย (uremia) และต้องการทำการเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (large volume paracentesis, LVP) อาจพิจารณาให้ desmopressin ก่อนการเจาะระบาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีประวัติเลือดออกผิดปกติมาก่อนหน้า[78] และเมื่อทำการเจาะสารน้ำในช่องท้องออกมาแล้ว สามารถส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมได้หลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3 แต่ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องส่งตรวจทุกอย่างในผู้ป่วยทุกราย ควรพิจารณาเลือกส่งตรวจเพิ่มเติมให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย[78]

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานแบบ uncomplicated ascites มักมีเม็ดเลือดขาวในน้ำเจาะท้องไม่เกิน 100-250/ลบ.มม. เป็น mononuclear cell หรือ mesothelial cell เด่นมากกว่า neutrophil มีค่า serum-ascites albumin gradient (SAAG) มากกว่าหรือเท่ากับ 1.1 กรัม/ดล. และมีปริมาณโปรตีนในน้ำเจาะท้องน้อยกว่า 2.5 กรัม/ดล. สำหรับผู้ป่วย mixed ascites ที่มีเหตุอื่นของท้องมานมาซ้ำเติมในผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นมักไม่ทำให้ค่า SAAG เปลี่ยนแปลง แต่อาจทำให้ปริมาณโปรตีนในน้ำเจาะท้องเปลี่ยนจากน้อยกว่า 2.5 กรัม/ดล.เป็นมากกว่า 2.5 กรัม/ดล. เช่น ในกรณี mixed ascites จากโรคตับแข็งร่วมกับมะเร็งแพร่กระจายมายังช่องท้อง หรือโรคตับแข็งร่วมกับวัณโรคช่องท้อง เป็นต้น

ตารางที่ 3.3 ตัวอย่างการพิจารณาส่งสารน้ำในช่องท้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

ควรพิจารณาหรือส่งตรวจทุกครั้ง (routine)	เลือกส่งตามความเหมาะสมตามสาเหตุที่คิดถึง (optional)
Cell count and differential	Gram stain and culture bacteria กรณีสงสัยการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง
Total protein	Culture for Mycobacterium tuberculosis และ adenosine deaminase activity (ADA) กรณีสงสัย Tuberculous peritonitis
Albumin (โดยควรส่ง serum albumin ภายในวันเดียวกันร่วมด้วย)	Cytology หากสงสัยภาวะ carcinomatosis peritonei
	Glucose และ lactate dehydrogenase (LDH) กรณีสงสัย secondary bacterial peritonitis
	Carcinoembryonic antigen (CEA) และ alkaline phosphatase (ALP) กรณีสงสัย secondary bacterial peritonitis
	Triglyceride กรณีสงสัย chylous ascites

คำถามที่ 3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน ควรบริโภคเกลือปริมาณเท่าใด

ข้อเสนอแนะที่ 3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน แนะนำให้มีการจำกัดเกลือในระดับปานกลางปริมาณไม่เกิน 5 กรัมต่อวัน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 68% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

การจำกัดการบริโภคเกลือเพิ่มความสำเร็จในการควบคุมภาวะท้องมานควบคู่กับการให้ยาขับปัสสาวะ จากการศึกษาพบว่าปริมาณเกลือที่แนะนำให้บริโภคอยู่ระหว่าง 80-120 มิลลิโมลต่อวัน หรือเท่ากับ 4.6-6.9 กรัมต่อวัน[81] ในทางปฏิบัติให้แนะนำผู้ป่วยจำกัดการบริโภคเกลืออยู่ในระดับปานกลาง คือไม่เกิน 5 กรัมต่อวัน หรือเท่ากับ 1 ช้อนชา ไม่แนะนำให้จำกัดเกลือแบบเข้มงวด เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยมีจำกัดการรับประทานอาหารมากเกินไป และทำให้ได้รับพลังงานไม่เพียงพอ นอกจากนั้นพบว่าทำให้เกิดภาวะโซเดียมต่ำและ acute kidney injury (AKI) ในผู้ที่ได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย[162] จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 30 เท่านั้น[163] ที่จำกัดการบริโภคเกลือตามคำแนะนำ ดังนั้นการให้คำแนะนำและการติดตามอย่างใกล้ชิดจึงมีความสำคัญมาก โดยคำแนะนำของสมาคมโรคตับยุโรป[81] แนะนำให้จำกัดการบริโภคเกลือในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานระดับ 2 และ 3 ส่วนคำแนะนำของสมาคมโรคตับอเมริกา[78] และเอเชียแปซิฟิก[164] แนะนำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน

คำถามที่ 3.3: การเริ่มยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานควรใช้ยาขับปัสสาวะอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.3.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานครั้งแรกตั้งแต่ระดับ 2 ควรได้รับยาขับปัสสาวะ spironolactone ขนาดเริ่มต้น 50-100 มก./วัน อาจให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide ได้ ขนาดเริ่มต้น 20-40 มก./วัน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

ข้อเสนอแนะที่ 3.3.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานยาวนานหรือกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะ 2 ชนิดร่วมกันตั้งแต่ต้น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 1%

คำอธิบาย

การจำกัดการบริโภคเกลือเพียงอย่างเดียวทำให้น้ำในช่องท้องหายไปร้อยละ 10[165] ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีท้องมาน ปริมาณมาก (ตั้งแต่ระดับ 2) จำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะ เนื่องจากการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone system เป็นกลไกหลักของการเกิดภาวะท้องมาน ดังนั้น การให้ยาขับปัสสาวะ spironolactone ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง aldosterone ที่ท่อไตส่วนปลาย ส่งผลต่อการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและการขับโพแทสเซียม จึงเป็นยาหลักที่แนะนำ โดยยาออกฤทธิ์เต็มที่ในวันที่ 3 หลังเริ่มยา หากผู้ป่วยมีภาวะเต้านมโต (gynecomastia) จากยาขับปัสสาวะ

spironolactone สามารถใช้ยา amiloride ซึ่งออกฤทธิ์ตำแหน่งเดียวกันทดแทน แต่จะมีประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะด้อยกว่า[166] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มก./วัน ปรับจนถึงขนาดสูงสุด 400 มก./วัน โดยบริหารยาให้วันละ 1 ครั้งในช่วงเช้า

ยาขับปัสสาวะอีกกลุ่ม คือ loop diuretics ได้แก่ furosemide และยา torsemide กลไกการออกฤทธิ์คือการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมบริเวณท่อไตส่วน Henle's loop เป็นยาขับปัสสาวะอันดับสองที่ใช้ร่วมกันกับ spironolactone ในกรณีที่ผู้ป่วยมีท้องมานยาวนาน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการดูดกลับโซเดียมที่ไตมากขึ้น ขนาดยาเริ่มต้น 40 มก./วัน ปรับจนถึงขนาดสูงสุด 160 มก./วัน โดยบริหารยาให้วันละ 1 ครั้งในช่วงเช้า สำหรับคนไทยสามารถเริ่มยาขนาดที่ต่ำกว่าคือ spironolactone 50 มก./วันและ furosemide 20 มก./วันได้

สำหรับผู้ป่วยที่มีท้องมานท้องครั้งแรก แนะนำให้เริ่มด้วยยา spironolactone[167] หากไม่ตอบสนองให้เพิ่มยา furosemide หรือหากไม่ตอบสนองต่อยา furosemide สามารถใช้ยา torsemide ได้ซึ่งออกฤทธิ์ยาวกว่าและมีฤทธิ์ขับปัสสาวะได้มากกว่า[168]

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานมานาน หรือเป็นซ้ำแนะนำให้ใช้ยาสองตัวร่วมกันตั้งแต่เริ่มต้น โดยจากการศึกษาพบว่าการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าและมีภาวะโพแทสเซียมสูงน้อยกว่าการเริ่มยาเพียงชนิดเดียวและเพิ่มยาอีกชนิดเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง[169, 170]

คำถามที่ 3.4: ผู้ป่วยท้องมานที่รับประทานยาขับปัสสาวะ ควรได้รับการติดตามอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.4.1: ผู้ป่วยท้องมานที่รับประทานยาขับปัสสาวะ ควรได้รับการประเมินอาการตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก ตรวจระดับการทำงานของไต เกลือแร่โซเดียมและโพแทสเซียมเป็นระยะ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 72% เห็นด้วย 23% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 1%

ข้อเสนอแนะที่ 3.4.2: ควรหยุดยาขับปัสสาวะกรณีมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ระดับโซเดียมน้อยกว่า 120-125 มิลลิโมลต่อลิตร, acute kidney injury, hepatic encephalopathy และตะคริวรุนแรง หรือหยุดยาขับปัสสาวะ furosemide กรณีโพแทสเซียมน้อยกว่า 3 มิลลิโมลต่อลิตร หรือหยุดยา spironolactone กรณีโพแทสเซียมมากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่มีท้องมานควรได้รับการประเมินอาการและอาการแสดงของน้ำในช่องท้อง น้ำหนักตัว สัญญาณชีพโดยเฉพาะความดันโลหิต ผลการทำงานของไต ระดับโซเดียมและโพแทสเซียม ในแง่การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ กรณีไม่มีขาบวมร่วมด้วย น้ำหนักตัวควรลดลง 0.5 กก./วัน กรณีมีขาบวมร่วมด้วย น้ำหนักตัวควรลดลง 1 กก./วัน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษากล่าวคือน้ำหนักลดลงน้อยกว่า 0.8 กก.ในระยะเวลา 4 วัน และปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงน้อยกว่าที่ได้รับประทานคือน้อยกว่า 78 มิลลิโมลต่อวัน หรือสัดส่วนปริมาณโซเดียมต่อโพแทสเซียมในปัสสาวะน้อยกว่า 1 ถือว่าไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะให้ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น แต่หากปริมาณโซเดียมในปัสสาวะมากกว่าที่รับประทาน หรือสัดส่วนปริมาณโซเดียมต่อโพแทสเซียมในปัสสาวะมากกว่า 1 แสดงว่ายังไม่จำกัดการบริโภคเกลือ แนะนำให้ผู้ป่วยจำกัดการบริโภคเกลือ

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะเกิดขึ้นได้บ่อยร้อยละ 19-33[169] ส่งผลให้ต้องหยุดหรือปรับลดขนาดยาลงถึงร้อยละ 50[170] ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ ระดับโซเดียมต่ำ ระดับโพแทสเซียมต่ำหรือสูง หรือภาวะ AKI, hepatic encephalopathy (HE) หรือตะคริวรุนแรง และภาวะเต้านมโตที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา spironolactone[171] นอกจากนั้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated พบได้ตะคริวร้อยละ 56-68[172] สำหรับการรักษาตะคริว มีหลายวิธี ได้แก่ การหยุดยาขับปัสสาวะ การให้แอลบูมิน และการให้ยา เช่น baclofen[173], ยา methocarbamol[174], อาหารเสริม taurine[175] และการจิบน้ำแตงกวาดอง[176]

สำหรับภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ที่แนะนำให้หยุดยาขับปัสสาวะชั่วคราว ได้แก่ ระดับโซเดียมน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร ภาวะ AKI, HE และตะคริวรุนแรง หรือหยุดยาขับปัสสาวะ furosemide กรณีโพแทสเซียมน้อยกว่า 3 มิลลิโมลต่อลิตร หรือหยุดยา spironolactone กรณีโพแทสเซียมมากกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร

คำถามที่ 3.5: ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานชนิด refractory ascites ควรได้รับยาขับปัสสาวะต่อหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.5: ผู้ป่วย refractory ascites ส่วนใหญ่มักต้องลดขนาดยาขับปัสสาวะลง หรือหยุดยาในกรณีนี้ควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพมากกว่า เช่น การทำ large-volume paracentesis หรือ transjugular intrahepatic portosystemic shunt หรืออาจพิจารณาใช้ยาอื่นที่มีข้อมูลว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น midodrine

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 39% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11% ไม่เห็นด้วย 4% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

ภาวะท้องมานชนิด refractory ascites คือภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักหรือเกิดภาวะท้องมานขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากการเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมาก[177, 178] โดยแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ diuretic resistant (ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการจำกัดเกลือและยาขับปัสสาวะ spironolactone และ furosemide) และ diuretic intolerant (กรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะ) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

1. ผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะ ทั้ง spironolactone 400 มก./วัน และ furosemide 160 มก./วัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และจำกัดโซเดียมในอาหารน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน
2. น้ำหนักตัวลดลงน้อยกว่า 0.8 กก.ในระยะเวลา 4 วัน และปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงน้อยกว่าที่ได้รับประทานไป
3. เกิดภาวะท้องมานภายใน 4 สัปดาห์ หลังจากเจาะน้ำในท้อง
4. เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะ เช่น HE, AKI หรือระดับโซเดียมต่ำ ระดับโพแทสเซียมต่ำหรือสูง หรือตะคริว

Refractory ascites พบได้ร้อยละ 5-10 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน ซึ่งบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50[179] โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาขับปัสสาวะ การให้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูงมากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องลดขนาดหรือหยุดยาขับปัสสาวะ ในกรณีดังกล่าวควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นที่จะมีประสิทธิภาพมากกว่า เช่น การเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (large-volume paracentesis, LVP) หรือ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)[81, 178, 180] หรืออาจพิจารณายากลุ่มอื่นที่มีข้อมูลในการศึกษาว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เช่น midodrine เป็นต้น

คำถามที่ 3.6: ผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการทำ large-volume paracentesis (LVP) ควรได้รับสารแอลบูมินหรือสารน้ำทดแทนเช่นไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.6: ผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการทำ LVP ควรได้รับแอลบูมินทางหลอดเลือดดำในขนาด 6 ถึง 8 กรัมต่อลิตรของน้ำในท้องที่เจาะออก ในกรณีที่เจาะระบายน้ำในช่องท้องมากกว่า 5 ลิตร แต่ถ้าเจาะระบายน้ำในช่องท้องน้อยกว่า 5 ลิตรอาจพิจารณาให้สารน้ำอื่นๆ ชนิด colloids ทดแทนได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 72% เห็นด้วย 19% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

การเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมากหรือ LVP คือเจาะระบายน้ำในช่องท้องมากกว่า 5 ลิตร เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยที่มีท้องมานชนิด refractory ascites อย่างไรก็ตามอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ได้แก่ post-paracentesis circulatory dysfunction (PPCD) ซึ่งพบได้ร้อยละ 15-20 เนื่องจากการลด effective arterial

blood volume และการกระตุ้นของ vasoconstrictor และ anti-natriuretic factors ส่งผลทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและเกิด dilutional hyponatremia นอกจากนั้นยังส่งผลให้มีการเพิ่มของระดับ catecholamine และระดับ renin ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะท้องมาน หากเป็นมากขึ้นจะเกิดภาวะ hepatorenal syndrome (HRS) รวมทั้งส่งผลต่อการลดลงของอัตราการรอดชีวิต โดยภาวะนี้สามารถป้องกันด้วยการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำในขนาด 6 ถึง 8 กรัมต่อลิตรของน้ำในท้องที่เจาะออกในกรณีที่เจาะระบายน้ำในช่องท้องมากกว่า 5 ลิตรโดยแนะนำให้ภายหลังจากการเจาะน้ำเสร็จ แต่หากเจาะระบายน้ำในช่องท้องน้อยกว่า 5 ลิตร สามารถพิจารณาให้สารน้ำอื่น เช่น colloids ทดแทนหรือแอลบูมินก็ได้[78, 81, 180]

คำถามที่ 3.7: ผู้ป่วยที่ refractory ascites รายใดที่ควรได้รับการรักษาด้วย transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

ข้อเสนอแนะที่ 3.7: ผู้ป่วยที่ refractory ascites ที่ควรพิจารณาการรักษาด้วย TIPS เช่น ผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับและไม่มีข้อห้ามในการทำ TIPS ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ควรทำ TIPS ได้แก่ อายุมากกว่า 70 ปี หรือมีค่าการทำงานของตับที่ไม่ดี หรือมีภาวะ hepatic encephalopathy รวมถึงมีโรคร่วมอื่น ที่เป็นข้อห้าม

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 47% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

TIPS เป็นวิธีการรักษาเพื่อแก้ไขภาวะความดันพอร์ทัลสูง ซึ่งมีผลในการลดภาวะท้องมานโดยใช้เวลาในการตอบสนองนาน 3 ถึง 6 เดือนในผู้ป่วย refractory ascites[786] ผลจากการศึกษาพบว่า TIPS สามารถรักษาท้องมานชนิด refractory ascites ได้ดีกว่าการรักษาโดยวิธี LVP อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TIPS ต้องระวังการเกิด HE ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ดังนั้นการเลือกผู้ป่วย

ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ โดยทั่วไปมักพิจารณาทำ TIPS ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการรอรับการปลูกถ่ายตับ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ควรทำ TIPS ได้แก่ อายุมากกว่า 70 ปี หรือมีค่าการทำงานของตับที่ไม่ดี (MELD score>18 หรือซีรั่มบิลิรูบิน >3 มก./ดล.หรือเกล็ดเลือด <75,000/ลบ.มม.) หรือมีภาวะ HE รวมถึงมีโรคร่วมอื่นๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะความดันเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension) มะเร็งตับ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ตับ (portal vein thrombosis)[78, 81, 180, 181]

คำถามที่ 3.8: ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic hydrothorax ควรรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 3.8: ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic hydrothorax แนะนำให้เริ่มรักษาด้วยการจำกัดเกลือและยาขับปัสสาวะ โดยแนะนำให้เจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย ไม่แนะนำให้ใส่สายเพื่อระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น อาจจะพิจารณาทำ TIPS และส่งต่อผู้ป่วยเพื่อประเมินการปลูกถ่ายตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

คำอธิบาย

ภาวะ hepatic hydrothorax คือภาวะที่มีน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอดมากกว่า 500 มล. ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความดันพอร์ทัลสูง ความชุกของ hepatic hydrothorax ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเท่ากับร้อยละ 4-16 โดยส่วนใหญ่พบที่ปอดข้างขวา และมักพบในผู้ป่วยที่มีท้องมานร่วมด้วย[78, 182, 183] ทั้งนี้แนะนำให้เจาะน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นครั้งแรก หรือมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเฉพาะข้างซ้าย โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีภาวะท้องมานร่วมด้วย หรือในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ acute decompensation โดยแนะนำให้ส่งน้ำตรวจปริมาณเม็ดเลือดขาวเพื่อประเมินการติดเชื้อ และปริมาณแอลบูมินและโปรตีน เพื่อนำมาใช้คำนวณ

ค่า serum-pleural albumin gradient (SPAG) โดยค่า SPAG ที่มากกว่า 1.1 กรัม/ดล. บ่งชี้ว่าน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดน่าจะเกิดจากภาวะ hepatic hydrothorax สำหรับจากสาเหตุอื่น เช่น การติดเชื้อโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคปอด และมะเร็ง มักจะมีค่า SPAG ต่ำกว่า 1.1 กรัม/ดล. และระดับโปรตีนของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมักจะน้อยกว่า 2.5 กรัม/ดล. ในภาวะ hepatic hydrothorax[184]

เช่นเดียวกับการรักษาภาวะท้องมาน การรักษา hepatic hydrothorax แนะนำให้เริ่มจากการจำกัดบริโภคเกลือและให้ยาขับปัสสาวะ หากผู้ป่วยมี hepatic hydrothorax ร่วมกับท้องมานที่มีขนาดใหญ่ แนะนำให้ทำ LVP ร่วมกับการให้สารละลายแอลบูมินทางหลอดเลือดดำ จะช่วยลดอาการหอบเหนื่อยและช่วยเพิ่ม total lung capacity ให้กับผู้ป่วย hepatic hydrothorax[185] สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการหายใจหอบเหนื่อยจาก hepatic hydrothorax แนะนำให้เจาะระบายน้ำในช่องเยื้อหุ้มปอด ถึงแม้ว่าในอดีตจะแนะนำให้จำกัดการระบายน้ำออกไม่เกิน 1 ลิตร เพื่อป้องกันการเกิด re-expansion pulmonary edema แต่จากการศึกษาภายหลังพบว่าจำนวนน้ำที่ระบายออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดไม่สัมพันธ์กับการเกิด re-expansion pulmonary edema และสามารถระบายออกได้ถึง 3 ลิตร แต่ต้องมีการเฝ้าระวังอาการของผู้ป่วย หากมีอาการแน่นหน้าอกหรือไอมากขึ้น ควรหยุดทันที[186] ทั้งนี้มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 14-25 ที่แม้ได้รับการยาขับปัสสาวะอย่างเต็มขนาดแล้ว ยังมีอาการเหนื่อยหอบและจำเป็นต้องได้รับการเจาะระบายน้ำออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นระยะซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า refractory hepatic hydrothorax[184, 187] โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใส่สายเพื่อระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (chest tube insertion) ในผู้ป่วย refractory hepatic hydrothorax เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AKI การติดเชื้อ และภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax)[188] ในระยะหลังได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ indwelling tunneled pleural catheter (ITPC) พบว่าทำให้เกิดการผนึกของเยื่อหุ้มปอด (spontaneous pleurodesis) ประมาณร้อยละ 30 อย่างไรก็ตามพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนด้านการติดเชื้อได้มากกว่าร้อยละ 10 และมีอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้อง ITPC ประมาณร้อยละ 2.5[189-191] การใช้ ITPC อาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory hepatic hydrothorax แต่ต้องคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และไม่แนะนำสำหรับผู้ป่วยทุกราย

การรักษาด้วยวิธี TIPS เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยที่มี refractory hepatic hydrothorax โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาประมาณร้อยละ 70-75 และมีอัตราการเสียชีวิตในช่วง 30-45 วันหลังการทำ TIPS ประมาณร้อยละ 20 โดยอายุมาก ค่าซีรั่มครีเอตินีนสูงก่อนทำ TIPS และโรคตับที่รุนแรงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหลังทำ TIPS[192, 193] ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาส่งต่อเพื่อประเมินการปลูกถ่ายตับแทน เนื่องจากการปลูกถ่ายตับจะช่วยรักษาภาวะ hepatic hydrothorax ให้หายขาดได้ และจากการศึกษาพบว่าการที่ผู้ป่วยมี hepatic hydrothorax ไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน หรืออัตราการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับ[194-196]

คำถามที่ 3.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการรักษาด้วยการให้เกลือแกงหรือลดการบริโภคเกลือ

ข้อเสนอแนะที่ 3.9.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะท้องมานหรือบวมแนะนำให้ลดการบริโภคเกลือและจำกัดการบริโภคน้ำเปล่า และไม่แนะนำให้ใช้เม็ดเกลือแกง (salt tablet)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่แสดงความเห็น 4%

ข้อเสนอแนะที่ 3.9.2: สำหรับกรณีที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีปริมาณน้ำในร่างกายต่ำแนะนำให้ใช้สารละลายชนิดคริสตัลลอยด์ หรือสารละลายแอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 5 ทางหลอดเลือดดำ คู่กับการหยุดยาขับปัสสาวะ และ/หรือยาระบาย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ คือภาวะที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง[197] โดยแบ่งตามระดับความรุนแรงเป็นเล็กน้อย, ปานกลาง และรุนแรงตามระดับโซเดียมในเลือดที่ 126–135, 120–125 และ <120

มิลลิโมล/ลิตรตามลำดับ และมีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 49, 22 และ 6 ตามลำดับ[184] ทั้งนี้พบว่าระดับโซเดียมที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และเป็นหนึ่งในเหตุผลที่นำคะแนน MELD-Na มาใช้ในการจัดลำดับผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับในประเทศสหรัฐอเมริกา[198] ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือชนิดที่มีปริมาณน้ำในร่างกายต่ำ (hypovolemic hyponatremia) ปริมาณน้ำในร่างกายปกติ (euvolemic hyponatremia) และปริมาณน้ำในร่างกายสูง (hypervolemic hyponatremia) ซึ่งชนิดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือชนิดที่มีปริมาณน้ำในร่างกายสูง ซึ่งมักพบร่วมกับภาวะท้องมานและบวม สำหรับชนิดที่มีปริมาณน้ำในร่างกายต่ำสามารถพบได้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป หรือมีภาวะท้องร่วงจากยาระบาย

การวินิจฉัยแยกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ เป็นชนิดที่มีปริมาณน้ำในเลือดต่ำ สูง หรือปกติมีความสำคัญ เนื่องจากแนวทางการรักษาแตกต่างกัน ถ้าเป็นชนิดปริมาณน้ำในร่างกายต่ำ การรักษาหลักคือการหยุดยาขับปัสสาวะ และ/หรือยาระบาย ร่วมกับการให้สารละลายชนิดคริสตัลลอยด์หรือสารละลายแอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 5 ทางหลอดเลือดดำ[199] ถ้าเป็นภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดปริมาณน้ำในร่างกายปกติ ในหาสาเหตุและรักษาตามสาเหตุ ซึ่งไม่ได้กล่าวถึง ณ ที่นี้เนื่องจากพบได้น้อย สำหรับกรณีระดับโซเดียมในเลือดต่ำร่วมกับมีปริมาณน้ำในร่างกายสูง โดยเฉพาะในกรณีที่มีระดับโซเดียมในเลือดที่ 120-125 มิลลิโมล/ลิตร แนะนำให้จำกัดการบริโภคน้ำเปล่าไม่เกิน 1 ลิตรต่อวัน ร่วมกับลดหรือหยุดยาขับปัสสาวะ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติจริงนั้นการจำกัดน้ำทำได้ยาก และจากการศึกษาชนิดย้อนหลังพบว่าได้ผลการรักษาเพียงร้อยละ 30 ซึ่งไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการจำกัดน้ำ และยังอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะขาดสารอาหารอีกด้วย สำหรับการให้น้ำเกลือความเข้มข้นร้อยละ 0.9 พบว่าทำให้ท้องมานรุนแรงขึ้นได้และไม่ช่วยในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ สำหรับการให้เกลือแกงชนิดเม็ด ไม่มีการศึกษาเพียงพอที่จะสนับสนุนให้ใช้รักษาโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[200] จะใช้เฉพาะกรณีที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 120 มิลลิโมล/ลิตร ร่วมกับมีอาการจากระดับโซเดียมในเลือดต่ำหรือในกรณีกำลังจะเข้ารับการปลูกถ่ายตับ และต้องมีการเฝ้าระวังใกล้ชิดไม่ให้ระดับโซเดียมในเลือดขึ้นเร็วเกินไป (> 8-10 มิลลิโมล/ลิตร) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด osmotic demyelination syndrome[78] นอกจากนี้ยังพบว่าการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำช่วยเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำในระยะยาวช่วยลดอัตราการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานร่วมด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับผลของแอลบูมินต่อการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำยังมีน้อย จึงไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้โดยทั่วไป[201-203]

คำถามที่ 3.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำควรได้รับการรักษาด้วย vasopressin receptor 2 (V2) antagonist (tolvaptan) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร สามารถพิจารณาให้การรักษาด้วยยา tolvaptan ได้ โดยเริ่มที่ขนาด 15 มก./วัน และเพิ่มขนาดขึ้นตามการตอบสนองของระดับโซเดียมได้ถึง 60 มก./วัน โดยระยะเวลาในการรักษาไม่เกิน 30 วัน ในขณะให้ยา tolvaptan ในระยะแรก ผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อเฝ้าระวังระดับโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 44% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 14% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 3%

คำอธิบาย

Tolvaptan เป็นยากลุ่ม vasopressin receptor 2 (V2) antagonist แบบรับประทาน ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์กรอาหารและยาให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร หรือระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร ร่วมกับมีอาการและไม่ตอบสนองต่อวิธีการรักษาแบบอื่น ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 15 มก./วัน โดยสามารถปรับขนาดเพิ่มขึ้นได้ทุก 24 ชม. หากระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นไม่ถึง 5 มิลลิโมล/ลิตร ใน 24 ชม.จนถึงขนาดสูงสุดที่ 60 มก./วัน หากระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มสูงเกิน 12 มิลลิโมล/ลิตรใน 24 ชม.ให้หยุดยา 1 วัน หรือลดขนาดยาลงหรือให้ผู้ป่วยดื่มน้ำเปล่ามากขึ้น ระยะเวลาการรักษาด้วย tolvaptan ไม่เกิน 30 วัน โดยในช่วง 1-4 วันแรกของการเริ่มยา ผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อติดตามระดับโซเดียมในเลือดไม่ให้ขึ้นสูงเร็วเกินไป และเฝ้าระวังผลข้างเคียงอื่นที่อาจเกิดจากยา คำแนะนำของการให้ยา tolvaptan มาจากการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม พบว่าการใช้ยา tolvaptan ช่วยเพิ่มระดับ

โซเดียมในเลือดและเพิ่มการขับน้ำทางปัสสาวะได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และช่วยให้ระดับโซเดียมในเลือดกลับมาเป็นปกติได้ถึงร้อยละ 41 หลังการรักษา 4 วัน เมื่อเทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มยาหลอก อย่างไรก็ตามหลังจากหยุดยา tolvaptan ได้ 7 วัน ระดับโซเดียมในเลือดจะต่ำลงจนอยู่ระดับใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการกระหายน้ำ และปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น สำหรับผลข้างเคียงที่ร้ายแรง และอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก[204-206] เนื่องจากยา tolvaptan ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A ในตับ จึงต้องระมัดระวังการให้ยาที่มีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 3A ร่วมกับยา tolvaptan

คำถามที่ 3.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานควรได้รับสารแอลบูมินทางหลอดเลือดดำเป็นประจำหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.11: ปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับสารแอลบูมินทางหลอดเลือดดำเป็นประจำ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 29% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

คำอธิบาย

ท้องมานเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในโรคตับแข็งระยะ decompensated ซึ่งผู้ป่วยนี้มักมี arterial splanchnic vasodilatation เกิดการกระตุ้นของ renin-angiotensin-aldosterone และระบบ sympathetic นำไปสู่ภาวะน้ำและเกลือในร่างกายเกิน[207] นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมีระดับแอลบูมินที่ต่ำลง และการทำหน้าที่ของแอลบูมินที่ผิดปกติไป[207] แอลบูมินมีคุณสมบัติเป็นทั้ง oncotic และ non-oncotic เช่น antioxidants และ detoxification[207] มีการศึกษาของการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำระยะยาว ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated หลายการศึกษา[208-210] ซึ่งแต่ละการศึกษามีปัจจัยที่เหมือนและต่างกันในหลายประเด็น เช่น ขนาดของแอลบูมิน ระยะเวลาที่ให้ และรูปแบบที่ว่าเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดหรือแบบเปิด (open-label

study) การศึกษาชื่อ ANSWER study[208] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบเปิด ให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ ขนาด 40 กรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วย 40 กรัม ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบว่าการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำช่วยลดอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 38 ลดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะ SBP, AKI และ HE เป็นต้น[208] ซึ่งผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาแบบเปิดของ Pascoli และคณะฯ[209] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาชื่อ MACHT study[210] ซึ่งเป็นแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปิด ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ที่รอการปลูกถ่ายตับด้วยการให้ยา midodrine และแอลบูมินทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับ midodrine และยาหลอก พบว่าการได้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำไม่ช่วยเพิ่มอัตรารอดชีวิตและไม่ช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน[210] จึงเป็นที่มาของการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานหลายการศึกษา[207, 211-215] การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานระยะแรก[211] พบว่าแอลบูมินทางหลอดเลือดดำช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง แต่การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานระยะหลัง[207, 213-215] พบว่าการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำระยะยาวในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต[207, 212-215] โดยการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำระยะยาวอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อน[207, 211, 213-215] เช่น ท้องมาน ซึ่งข้อสรุปนี้ยังต้องการการศึกษาต่อไป แต่การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำปริมาณมากในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) ได้[215]

คำถามที่ 3.12: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานสามารถให้ยา non-selective beta-blockers (NSBBs) ได้หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 3.12.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน ไม่ถือเป็นข้อห้ามสำหรับการให้ยา NSBBs

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 53% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

ข้อเสนอแนะที่ 3.12.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานชนิด refractory ascites หรือมี spontaneous bacterial peritonitis สามารถให้ยา NSBBs ได้ แต่ควรพิจารณาในขนาดที่ไม่เกิน propranolol 80 มก./วัน หรือเทียบเท่าและพิจารณาลดหรือหยุดยา NSBBs หากผู้ป่วยมีค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) <65 มม.ปรอท หรือมี acute kidney injury

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 46% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ยา non-selective beta-blockers (NSBBs) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่มีความเสี่ยงสูง ทั้งเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ที่ไม่เคยมีเลือดออกมาก่อน (primary prophylaxis) และเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร (secondary prophylaxis)[216, 217] รวมการให้ NSBBs ในผู้ป่วยที่มี clinically significant portal hypertension (CSPH) สามารถชะลอการเกิดภาวะ decompensation ได้[218] ถึงอย่างไรก็ดีกลไกการออกฤทธิ์ของยา NSBBs ในการลดภาวะความดันพอร์ทัลนั้น มีทั้งการทำให้เกิด splanchnic vasoconstriction (beta-2 blockade) และการลด cardiac output (beta-1 blockade) ซึ่งผลจากการลด cardiac output นี้ อาจทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด hepatorenal syndrome หรือ HRS-AKI อยู่แล้ว จึงเป็นที่กังวลในเวชปฏิบัติว่าในผู้ป่วยที่มีท้องมานสามารถให้ยา NSBBs ได้หรือไม่

มีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานโดยทั่วไป การได้รับยา NSBBs มีผลลดอัตราการเสียชีวิตในระยะยาวจากเหตุต่างๆ ได้ โดยมี hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.55-0.59[219-221] นอกจากนี้การศึกษาข้างต้นยังพบว่าแม้จะพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยท้องมานชนิด refractory ascites การให้ NSBBs ก็ยังได้ประโยชน์เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าที่มุ่งศึกษาผลของ NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานแล้วโดยเฉพาะ มีหนึ่งการศึกษา

แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ carvedilol กับการทำ EVL เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดหลอดอาหารครั้งแรก ซึ่งผู้ป่วยราวครึ่งหนึ่งของการศึกษานี้มีท้องมานอยู่แล้วตั้งแต่แรก[222] การศึกษาดังกล่าวพบว่าการให้ยา carvedilol ลดการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดหลอดอาหารครั้งแรกได้ดีกว่า EVL และเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (HR=0.66)[223] จากข้อมูลดังกล่าวจึงอนุมานได้ว่ายา NSBBs ยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีข้อบ่งชี้ แม้จะมีท้องมานร่วมด้วยก็ตาม

อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ป่วย refractory ascites อาจต้องเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ NSBBs เป็นพิเศษ โดยเริ่มแรกมีการศึกษาแบบย้อน พบว่าในผู้ป่วย refractory ascites การใช้ NSBBs ร่วมด้วยอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น[224] จึงทำให้มีการศึกษาและมีความระมัดระวังในการใช้ NSBBs ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมากขึ้น แต่การศึกษาในภายหลังหลายการศึกษากลับพบว่าผลไม่ได้เป็นไปในทางเดียวกัน การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานในปี พ.ศ. 2562 พบว่า NSBBs ไม่ได้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย refractory ascites[225] จึงไม่ถือเป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว แต่อาจพิจารณาให้ด้วยความระมัดระวังและแนะนำขนาด propranolol ไม่เกิน 80 มก./วัน หรือเทียบเท่า[216] นอกจากนี้การศึกษาแบบย้อนหลัง ยังพบเพิ่มเติมว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน แม้จะมี SBP ร่วมด้วย หรือ ACLF ร่วมด้วย การให้ NSBBs ยังคงได้ประโยชน์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ NSBBs มีอัตราการรอดชีพที่ 28 วันโดยไม่ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ NSBBs อย่างมีนัยสำคัญ หากมีค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย ≥65 มม.ปรอท แต่ในผู้ป่วยที่มีค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย <65 มม.ปรอทนั้น ระยะเวลาการรอดชีพที่ 28 วันโดยไม่ต้องรับการปลูกถ่ายตับไม่แตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ NSBBs[226]

บทที่ 4

Spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อแบคทีเรีย

บทที่ 4 Spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อแบคทีเรีย

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) เป็นการติดเชื้อของน้ำในช่องท้องแบบปฐมภูมิ เนื่องจากเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียโดยไม่มีสาเหตุตั้งต้นมาจากอวัยวะในช่องท้อง ซึ่งต่างจากการติดเชื้อทุติยภูมิซึ่งหมายถึง การติดเชื้อโดยมีเหตุจากโรคในช่องท้อง เกิดการอักเสบหรือติดเชื้อ หรืออาจมีการแตกทะลุของลำไส้ เช่น ไส้ติ่งอักเสบ แผลเปปติกทะลุ หรือ colonic diverticulitis เป็นต้น

ระบาดวิทยาและความสำคัญของปัญหา

SBP เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน ข้อมูลจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติพบว่า ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2556 พบผู้ป่วยที่มีท้องมานประมาณร้อยละ 8.6 จากจำนวนผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รับการรักษาในโรงพยาบาลในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิด SBP มีความเสี่ยงในการเกิด hospital readmission ภายใน 30 วันหลังจำหน่ายผู้ป่วย[152] มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะท้องมาน พบว่ามีความชุกของ SBP ร้อยละ 10-30[227] โดยมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 10-46[228] นอกจากนี้พบว่าโดยเฉลี่ยครึ่งหนึ่งของ SBP เกิดในขณะผู้ป่วยโรคตับแข็งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล[229] ความชุกของ SBP ในคลินิกผู้ป่วยนอกพบได้ประมาณร้อยละ 1.5-3.5 อาการและอาการแสดงของ SBP ได้แก่ ไข้ ปวดท้อง ท้องเสีย หรือติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยจะถูกรับไว้ในโรงพยาบาล นอกจากนี้ผู้ป่วย SBP จำนวนหนึ่งอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการน้อยมากที่ไม่จำเพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ซึมลง หรือตรวจพบปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงขึ้น หรือมีการทำงานของไตที่ลดลง

กลุ่มย่อยของ SBP

ในเวชปฏิบัติ อาจพบผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัย SBP แบบไม่ตรงตามคำนิยาม เนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อการวินิจฉัยและรักษา โดยมีการแบ่งกลุ่มย่อยของ SBP ตามผลตรวจน้ำในช่องท้อง ผลการเพาะเชื้อ และลักษณะทางคลินิก ออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่[81]

1 **SBP (culture-positive)** หมายถึง ผู้ป่วย SBP ที่ได้รับการเจาะน้ำในช่องท้องและตรวจพบเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลในสารน้ำจากช่องท้องตั้งแต่ 250 เซลล์/ลบ.มม. ขึ้นไปร่วมกับการเพาะเชื้อพบแบคทีเรียในสารน้ำ โดยไม่มีเหตุให้สงสัยการติดเชื้อทุติยภูมิ[230]

2 **Culture-negative neutrocytic ascites (CNNA)** หรือ culture-negative SBP หมายถึง ผู้ป่วย SBP ที่ได้รับการเจาะสารน้ำในช่องท้องและตรวจพบเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลในน้ำในช่องท้องตั้งแต่ 250 เซลล์/ลบ.มม. ขึ้นไป แต่ตรวจเพาะเชื้อไม่พบแบคทีเรียในสารน้ำ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเกิดจากเทคนิคการส่งตรวจที่ไม่ดี เชื้อมีปริมาณน้อย หรือผู้ป่วยอาจได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนการส่งตรวจ

3 **Monomicrobial bacterascites** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะน้ำในช่องท้องและตรวจพบมีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลน้อยกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. แต่ผลการตรวจเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรีย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาเริ่มยาปฏิชีวนะหากมีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งชี้ถึงการอักเสบหรือการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง หากไม่มีอาการดังกล่าวแนะนำให้ทำการเจาะน้ำจากช่องท้องอีกครั้ง เนื่องจากภาวะดังกล่าวสามารถหายเองได้

4 **Polymicrobial bacterascites** หมายถึง ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ SBP ที่ได้รับการตรวจสารน้ำในช่องท้อง พบปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลน้อยกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. แต่ผลการตรวจเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด ในกรณีนี้ควรคิดถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นจากการเจาะสารน้ำในช่องท้อง ได้แก่ needle perforation เนื่องจากจำนวนแบคทีเรียที่พบมากกว่า 1 ชนิดจากผลเพาะเชื้อเป็นไปได้ยากที่จะเกิดจากภาวะ SBP แต่มักจะเกิดในกรณีมีการแตกทะลุของลำไส้

5 **Secondary peritonitis** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะน้ำในช่องท้องพบปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลมากกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. และผลการตรวจเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด ในกรณีนี้ควรคิดถึงภาวะการติดเชื้อทุติยภูมิ ซึ่งหมายถึง การติดเชื้อสารน้ำในช่องท้องโดยมีเหตุจากการอักเสบของอวัยวะในช่องท้อง ซึ่งอาจเป็นการติดเชื้อรุนแรง จนมีการแตกทะลุของอวัยวะภายใน เช่น ไส้ติ่งอักเสบ แผลเปปติกทะลุ หรือ colonic diverticulitis เป็นต้น

คำถามที่ 4.1: การรักษา spontaneous bacterial peritonitis (SBP) จำเป็นต้องครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่ต้นหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.1: ควรเริ่มยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำให้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัย SBP หรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง (ไข้ นิวโตรฟิลของน้ำในช่องท้อง ≥250 เซลล์/ลบ.มม.)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 75% เห็นด้วย 21% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.2: ยาปฏิชีวนะที่ควรพิจารณาให้เป็นตัวแรกในผู้ป่วย community-acquired SBP ได้แก่ยา กลุ่ม 3rd generation cephalosporins เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5-7 วัน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 77% เห็นด้วย 23%

ข้อเสนอแนะที่ 4.1.3: ผู้ป่วย nosocomial SBP หรือ healthcare-associated SBP หรือมีภาวะ severe sepsis หรือ shock ควรพิจารณาเริ่มให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 25% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่แสดงความเห็น 1%

คำอธิบาย

การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมตั้งแต่แรกช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี SBP ได้หลักการในการเลือกยาปฏิชีวนะควรเลือกยาที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่มีโอกาสก่อให้เกิด SBP แต่ในอีกมุมหนึ่งก็ควรคำนึงถึงการเกิดภาวะเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในอนาคต จากข้อมูลการศึกษาพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิด SBP ที่พบบ่อย ได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 43) *Klebsiella* species (ร้อยละ 14) และ *Streptococcus* species (ร้อยละ 9.8)

การพิจารณาเลือกยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นไปได้ (empirical antibiotic) ควรคำนึงถึง ชนิดของการติดเชื้อ (community-acquired, healthcare-associated และ nosocomial SBP) ความรุนแรงของการติดเชื้อ และการดื้อยาปฏิชีวนะในพื้นที่นั้นๆ ในผู้ป่วย community-acquired SBP แนะนำให้เริ่มให้ยากลุ่ม 3rd generation cephalosporins ได้แก่ ceftriaxone ขนาด 2 ก./วัน หรือ cefotaxime 4-6 ก./วัน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ[231] โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 70-75 อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย nosocomial SBP หรือ healthcare-associated SBP มีภาวะ severe sepsis หรือ shock[232] ควรพิจารณาเริ่มยาปฏิชีวนะที่คลุมเชื้อดื้อยา เช่น piperacillin/tazobactam หรือ carbapenem ชนิดเดียว หรือให้ร่วมกับยา daptomycin, vancomycin หรือ linezolid และระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะควรให้อย่างน้อย 5-7 วัน[233] และควรปรับลดยาปฏิชีวนะลง (de-escalation) เมื่อได้ผลทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial sensitivity test) นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นที่สามารถเลือกใช้ได้ เช่น ciprofloxacin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา cephalosporin ได้ อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้ไม่ควรเลือกให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoroquinolone เพื่อป้องกัน SBP เนื่องจากจะมีโอกาสไม่ตอบสนองต่อยา

เนื่องจากการเพาะเชื้อแบคทีเรียอาจไม่สามารถส่งตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล อีกทั้งผลการตรวจนั้นมีโอกาสเป็นลบลวงได้ ดังนั้นสามารถตรวจติดตามน้ำในช่องท้องที่ 48 ชม. หลังเริ่มยาปฏิชีวนะ เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาปรับยา หากปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 ควรพิจารณาปรับยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมเชื้อมากขึ้น และตรวจค้นหา secondary peritonitis อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามน้ำในช่องท้อง หากผลการตรวจความไวจากการเพาะเชื้อแบคทีเรียนั้นกลับมาว่าตอบสนองดีต่อยาปฏิชีวนะ และผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น

คำถามที่ 4.2: แอลบูมินมีบทบาทในการรักษา spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.2: แนะนำให้รักษา SBP โดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการให้แอลบูมินขนาด 1.5 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ภายใน 6 ชม. หลังวินิจฉัย SBP ตามด้วยขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ในวันที่ 3 โดยพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด hepatorenal syndrome ข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ มีระดับบิลิรูบิน >4 มก./ดล. หรือซีรั่มครีเอตินีน >1 มก./ดล. หรือ BUN >30 มก./ดล.

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 75% เห็นด้วย 23% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

แอลบูมินเป็นโปรตีนที่สังเคราะห์จากตับโดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 21 วัน โดยหน้าที่สำคัญ คือการควบคุม oncotic pressure ขนส่งสารต่างๆ เช่น ฮอร์โมน กรดไขมัน ยาและโลหะหนัก ตลอดจนช่วยในการกำจัดอนุมูนอิสระ[234] จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งส่วนใหญ่มีการสร้างแอลบูมินลดลงและมีรูปร่างที่ผิดปกติ ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้ป่วย[235]

ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มพบว่าการรักษา SBP ด้วยยา cefotaxime ร่วมกับแอลบูมินขนาด 1.5 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ภายใน 6 ชั่วโมงหลังวินิจฉัย SBP ตามด้วยขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ในวันที่ 3 สามารถลดอัตราการเสียชีวิตทั้งในระหว่างนอนโรงพยาบาลและที่ 3 เดือนหลังการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้แอลบูมินยังสามารถชะลอการเสื่อมของไต[236] อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการปกปิด (double-blind study) และมีผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้นที่ได้ประโยชน์จากแอลบูมิน ได้แก่ มีระดับบิลิรูบิน >4 มก./ดล. หรือซีรั่มครีเอตินีน >1 มก./ดล. หรือ BUN >30 มก./ดล.

คำถามที่ 4.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) สำหรับการเกิด spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

ข้อเสนอแนะที่ 4.3: ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการเกิด SBP แบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงใน 2 กรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยโรคตับแข็งและมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ควรให้ยา ceftriaxone ขนาด 1 ก./วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-7 วัน
- ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมาน และมีระดับโปรตีนในน้ำในท้องน้อยกว่า 1.5 ก./ดล. ร่วมกับมีการทำงานของไตผิดปกติ (ซีรั่มครีเอตินีน >1.2 มก./ดล. หรือ BUN >25 มก./ดล. หรือซีรั่มโซเดียม <130 มิลลิโมล/ลิตร) หรือมีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child -Pugh score >9 ร่วมกับบิลิรูบิน >3 มก./ดล.) ควรพิจารณาให้ยา norfloxacin หรือ ciprofloxacin ชนิดรับประทานระยะยาวในรายที่เหมาะสม

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งและมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน มีโอกาสเกิด SBP หรือการติดเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 10-60 โดยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B/C จะมีโอกาสติดเชื้อสูงกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A[237, 238] การศึกษาวิเคราะห์อภิมานซึ่งรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม 5-12 การศึกษา พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะระยะสั้นเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ส่วนมากให้ยา norfloxacin แบบรับประทาน) สามารถลดอัตราการเกิด SBP การติดเชื้อแบคทีเรีย การเกิดเลือดออกซ้ำ และการเสียชีวิตลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[237, 239] โดยการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา norfloxacin ทางปาก กับยา ceftriaxone ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยโรคตับแข็งรุนแรงที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน 111 ราย พบว่ายา ceftriaxone สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ดีกว่า โดยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกัน[240] อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีการป้องกันด้วยยาปฏิชีวนะ แต่ยังคงพบการติดเชื้อได้ประมาณหนึ่งในห้าของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจโดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ตับแข็ง Child-Pugh C, hepatic encephalopathy (HE) และการทำหัตถการ เช่น การใส่ nasogastric tube, Sengstaken-Blakemore tube และ orotracheal tube[241]

นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีท้องมานและมีระดับโปรตีนในน้ำในช่องท้องน้อยกว่า 1.5 ก./ดล. ร่วมกับมีการทำงานของไตผิดปกติ (ซีรั่มครีเอตินีน >1.2 มก./ดล. หรือ BUN >25 มก./ดล. หรือซีรั่มโซเดียม <130 มิลลิโมล/ลิตร) หรือการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child -Pugh score>9 ร่วมกับบิลิรูบิน >3 มก./ดล.) มีโอกาสเกิด SBP ร้อยละ 20-60 ในระยะเวลา 1 ปี[242] การศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า การให้ยาปฏิชีวนะ norfloxacin สามารถลดการเกิด SBP และ hepatorenal syndrome อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีประโยชน์ต่อการรอดชีวิต[242, 243] อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยา norfloxacin ในการป้องกันการเกิด SBP แบบปฐมภูมิ อาจลดลงเมื่อเวลาผ่านไป และเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา แบคทีเรียแกรมบวก และ *Clostridioides difficile* เพิ่มมากขึ้น[244] ตลอดจนอาจมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงเกี่ยวกับเส้นเอ็นจากยากลุ่ม quinolones ดังนั้นควรเลือกให้ยา norfloxacin ระยะยาวเพื่อป้องกัน SBP แบบปฐมภูมิเฉพาะ ในผู้ป่วยที่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รอการปลูกถ่ายตับ เป็นต้น

การติดเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

โรคตับแข็ง เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล ประมาณร้อยละ 32-40 โดยพบทั้งการติดเชื้อตั้งแต่แรกรับและที่เกิดขึ้นระหว่างนอนโรงพยาบาล[245, 246] ซึ่งการติดเชื้อในโรงพยาบาลส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นสูงขึ้น[247] การศึกษาความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วโลก[247] ในทวีปเอเชียพบ SBP และปอดอักเสบ (pneumonia) มากที่สุด (ร้อยละ 35 และร้อยละ 28 ตามลำดับ) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) พบร้อยละ 19 การติดเชื้อแบคทีเรียที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous bacteremia) พบร้อยละ 5 การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนพบร้อยละ 7 การติดเชื้อตำแหน่งอื่นพบร้อยละ 11 การติดเชื้อที่ไม่ใช่ SBP เพิ่มอัตราต่อการเสียชีวิตเท่ากับ 3.75 และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 และ 12 เดือนเท่ากับร้อยละ 30 และร้อยละ 63 ตามลำดับ[248] การติดเชื้อที่ไม่ใช่ SBP เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด acute-on-chronic liver failure (ACLF) นอกจากนี้ภาวะติดเชื้อ (sepsis) ยังทำให้การไหลเวียนเลือดผิดปกติ ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ตับ จากการขาดออกซิเจน (hypoxia) ส่งผลให้การทำงานของตับทรุดลง

การติดเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อในชุมชน (community-acquired) การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสถานบริการสุขภาพ (healthcare-associated) เกิดภายใน 48 ชม. หลังจากนอนโรงพยาบาลและการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (nosocomial) เกิดหลังจากนอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 48 ชม. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเกิดจากเชื้อในโรงพยาบาลมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25-48 เนื่องจากมักเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพ (multi-drug resistant, MDR)[81] จากการศึกษาชนิดแบคทีเรียที่พบบ่อย ได้แก่ *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* เป็นต้น[247] มีการศึกษารายงานความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพสูงถึงร้อยละ 34 ขึ้นกับที่ตั้งทางภูมิศาสตร์ โดยความชุกสูงที่สุดพบในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะประเทศอินเดีย[247]

คำถามที่ 4.4: การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอื่น นอกเหนือจาก spontaneous bacterial peritonitis จำเป็นต้องครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกรับหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.4: แนะนำให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกรับในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกรณีที่เป็นการติดเชื้อที่อาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น ภาวะช็อกจากการติดเชื้อหรือเป็นการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสถานพยาบาล โดยควรพิจารณายาปฏิชีวนะให้เหมาะสมตามข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยา

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 65% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการติดเชื้อรุนแรง[238] โดยเชื้อดื้อยาส่งผลโดยตรงต่อผลของการพยากรณ์โรค ประสิทธิภาพในการรักษา อัตราการเสียชีวิตและค่าใช้จ่ายในการรักษา[249] ปัจจุบันเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก โดยอัตราการติดเชื้อดื้อยามีความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคของโลก ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยาในระดับสูงโดยมีการดื้อต่อยากลุ่ม 3rd generation cephalosporin และ quinolone โดยส่วนใหญ่เชื้อดื้อยามักพบในการติดเชื้อจากในสถานพยาบาลแต่ก็สามารถพบในการติดเชื้อจากชุมชนได้[250] โดยทั่วโลกมีรายงานพบการติดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รักษาในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 34 และการติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคตับแข็งถึงร้อยละ 50[251] การพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและรวดเร็วมีผลอย่างยิ่งต่อผลการรักษา และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย นอกจากนี้การควบคุมและป้องกันเชื้อดื้อยาเป็นสิ่งที่สำคัญเพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อดื้อยา

คำถามที่ 4.5: แอลบูมินมีบทบาทในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ นอกเหนือจาก spontaneous bacterial peritonitis (SBP) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.5: ไม่มีหลักฐานว่าแอลบูมินมีประโยชน์ในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียนอกเหนือจาก SBP

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 75% เห็นด้วย 25%

คำอธิบาย

การติดเชื้อแบคทีเรียเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นบ่อยในโรคตับแข็ง เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นจะส่งผลให้เกิดปัญหาหลายอย่างตามมาได้ เช่น acute kidney injury, HE, ACLF และมีโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น แอลบูมินช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและไตวายเฉียบพลันในภาวะ SBP แต่สำหรับภาวะติดเชื้อแบคทีเรียนอกเหนือจาก SBP มีรายงานจากการวิเคราะห์อภิมาน 2 การศึกษา[252, 253] ที่รายงานตรงกันว่าผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียนอกเหนือจาก SBP ที่ได้รับแอลบูมิน ไม่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของไต รวมถึงอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับแอลบูมิน แต่อาจทำให้เกิดน้ำท่วมปอดขึ้นได้[252, 253]

คำถามที่ 4.6: ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 4.6: ยาลดกรดกลุ่ม PPI เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 47% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 8% ไม่เห็นด้วย 4% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

ยา proton pump inhibitor (PPI) เป็นยายับยั้งการหลั่งของกรดในกระเพาะอาหาร ใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหาร โรคกรดไหลย้อน ผู้ป่วยโรคตับแข็งมักพบปัญหาเลือดออกในกระเพาะอาหารจากแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ภาวะ portal hypertensive gastropathy รวมถึงการแตกของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยโรคตับแข็งจึงมีความจำเป็นต้องได้รับยา PPI ซึ่งมีผลลดปริมาณของกรดในกระเพาะอาหาร แต่อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในทางเดินอาหาร ส่งผลให้เกิดภาวะ bacteria translocation และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด SBP และการติดเชื้อ มีรายงานการวิเคราะห์อภิมาน 5 การศึกษา[254-258] พบว่าการใช้ PPI เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด SBP และการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็ง แม้ว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาประเภท case-control และ cohort การใช้ยา PPI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาถึงความจำเป็นและผลเสียที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งมีน้ำในช่องท้อง[254]

บทที่ 5

Acute kidney injury และ Hepatorenal syndrome

บทที่ 5 Acute kidney injury และ Hepatorenal syndrome

Acute kidney injury (AKI) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถให้การวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ International Club of Ascites (ICA)[259] คือการที่มีระดับครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล.จากระดับครีเอตินีนเดิมภายใน 48 ชม. หรือมีระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากระดับครีเอตินีนเดิมหรือคาดการณ์ว่าเกิดขึ้นภายใน 7 วัน โดยภาวะไตวายเฉียบพลันแบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

ระดับ 1

หมายถึง ระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. หรือมากกว่า หรือเท่ากับ 1.5 ถึง 2 เท่าจากระดับครีเอตินีนเดิม

- **ระดับ 1a** หมายถึง ระดับครีเอตินีนน้อยกว่า 1.5 มก./ดล.
- **ระดับ 1b** หมายถึง ระดับครีเอตินีนมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล.

ระดับ 2

หมายถึง ระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ถึง 3 เท่าจากระดับครีเอตินีนเดิม

ระดับ 3

หมายถึง ระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าจากระดับครีเอตินีนเดิม หรือระดับครีเอตินีนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. ร่วมกับระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. หรือเริ่มมีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy)

ไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล[260, 261] การเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตขณะรักษาในโรงพยาบาลและที่ 30 และ 90 วัน[261-264] และพบอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับของภาวะไตวายสูงขึ้นเช่นเดียวกัน[263, 264]

Hepatorenal syndrome (HRS) เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดไต (renal vasoconstriction) ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง[265] การวินิจฉัยภาวะ HRS-AKI ประกอบด้วยการเกิดไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ ICA[259]

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องที่ไม่ตอบสนองต่อการหยุดยาขับปัสสาวะและการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน เป็นระยะเวลา 2 วัน และผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะช็อก ไม่ใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไต เช่น ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) เป็นต้น รวมถึงไม่มีโรคไตอื่น (เช่น ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก./วัน หรือพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 50 ตัวต่อ high power field ในกรณีที่มีพยาธิสภาพที่ไต หรือตรวจอัลตราซาวด์พบลักษณะไตผิดปกติ เช่น ท่อไตอุดตัน) โดย HRS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายในผู้ป่วยโรคตับแข็ง พบได้ร้อยละ 12–43 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี AKI ทั้งหมด[263, 266] มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 32-57[263, 267, 268] และเพิ่มโอกาสเสียชีวิตที่ 90 วัน 2.8 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี AKI จากสาเหตุ pre-renal[263]

คำถามที่ 5.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ acute kidney injury (AKI) ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุของภาวะ AKI อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI แนะนำให้พิจารณาตรวจหาสาเหตุของภาวะ AKI โดยการตรวจปัสสาวะและอัลตราซาวด์ของระบบทางเดินปัสสาวะ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำมาก
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 18% ไม่เห็นด้วย 1%

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI อาจส่งตรวจระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในปัสสาวะเพื่อช่วยการวินิจฉัยแยกภาวะ acute tubular necrosis หากสามารถส่งตรวจได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 30% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 17% ไม่เห็นด้วย 5% ไม่แสดงความเห็น 2%

ข้อเสนอแนะที่ 5.1.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดภาวะ AKI ควรได้รับการประเมินหาสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ การใช้ยาที่มีผลต่อไต การติดเชื้อ การขาดสารน้ำ การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร การได้รับยาขับปัสสาวะปริมาณมาก การทำ large volume paracentesis โดยไม่มีการชดเชยสารน้ำที่สูญเสียไปด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำที่เพียงพอ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 81% เห็นด้วย 19%

คำอธิบาย

ภาวะ AKI ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่

1 **ความผิดปกติจากสาเหตุก่อนไต (pre-renal)** ส่งผลให้การไหลเวียนโลหิตที่มาเลี้ยงไตลดลง ซึ่งสาเหตุเกิดจากการสูญเสียสารน้ำในร่างกายจากการได้ยาระบาย การได้ยาขับปัสสาวะมากเกินไป การเจาะน้ำในท้องออกปริมาณมากโดยไม่ได้มีการให้สารน้ำทดแทน การใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และภาวะ HRS หรือ HRS-AKI โดยโรคในกลุ่มนี้จะไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพที่ไต และหากได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที การทำงานของไตสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการคั่งของเส้นเลือดดำไต (renal vein congestion) ซึ่งสามารถเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ abdominal compartment syndrome จากการมีน้ำในท้องปริมาณมาก โดยมีการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและได้รับการวินิจฉัย HRS พบว่าการเจาะระบายน้ำในท้องช่วยเพิ่มค่าการทำงานไตและปริมาณปัสสาวะได้[269] อย่างไรก็ตามยังขาดหลักฐานสนับสนุนเพียงพอที่จะแนะนำการเจาะระบายน้ำในท้องเพื่อช่วยการทำงานไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2 **ภาวะความผิดปกติที่เกิดที่ไต (intra-renal)** ได้แก่

2.1 ภาวะ acute tubular necrosis (ATN) มีสาเหตุจากการติดเชื้อหรือภาวะช็อก การได้รับสารที่เป็นพิษต่อไตทั้งจากภายในร่างกาย เช่น bile cast nephropathy ในผู้ที่มีระดับบิลิรูบินสูงมาก หรือจากภายนอก เช่น การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside หรือการได้รับสารทึบรังสี (contrast media) เป็นต้น

2.2 ภาวะไตอักเสบจากโรคของโกลเมอรูลัส (glomerulonephritis) ได้แก่ IgA nephropathy หรือ membranoproliferative glomerulonephritis ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

2.3 ภาวะไตอักเสบแบบ acute interstitial nephritis พบในผู้ที่ใช้ยาบางชนิด ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone หรือ penicillin หรือยา proton pump inhibitor

3 **การอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (post-renal obstruction)**

สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ATN (ร้อยละ 35), prerenal ที่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำและไม่ได้เกิดจาก HRS (ร้อยละ 32) และ HRS (ร้อยละ 20)[270] การวินิจฉัยสาเหตุของการเกิด AKI จำเป็นต้องส่งตรวจปัสสาวะ (urinalysis) ตรวจทางเคมีของปัสสาวะ (urine chemistry) และตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เพื่อหาตะกอนในปัสสาวะ (urine sediment) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคไต เช่น การตรวจพบ tubular cast ในผู้ป่วย ATN หรือการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (red blood cell cast) หรือโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคโกลเมอรูลัส นอกจากนี้ควรทำการส่งตรวจอัลตราซาวด์ของระบบทางเดินปัสสาวะเพื่อหาความผิดปกติทางโครงสร้าง และการอุดตันของทางเดินปัสสาวะด้วย

การวิเคราะห์ทางเคมีของปัสสาวะ ได้แก่ การส่งตรวจค่าสัดส่วนการขับโซเดียมของไต (fractional excretion of sodium, FENa) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี AKI จากสาเหตุ prerenal รวมถึง HRS มักได้ค่าต่ำกว่าร้อยละ 1 แต่มีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยภาวะ HRS ต่ำ (ค่าความจำเพาะร้อยละ 14) เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งมักตรวจพบค่า FENa ต่ำกว่าร้อยละ 1 ได้บ่อยไม่ว่าผู้ป่วยจะมีกลไกการเกิด AKI แบบใด[271] การส่งตรวจสัดส่วนการขับยูเรียของไต (fractional excretion of urea, FEUrea) อาจช่วยในการแยก prerenal AKI ออกจาก ATN ได้ โดยเฉพาะในผู้ที่ได้ยาขับปัสสาวะเนื่องจากการใช้ยาขับปัสสาวะไม่มีผลต่อการขับยูเรียออกจากร่างกาย โดยพบว่าค่า FEUrea จะสูงในภาวะ ATN และต่ำกว่าในผู้ที่มี prerenal AKI[272] นอกจากนี้การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) อาจใช้ช่วยในการวินิจฉัยแยกภาวะนี้ได้ ซึ่งตัวบ่งชี้ที่มีการศึกษามาก ได้แก่ การตรวจระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในปัสสาวะ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การถูกทำลายของเซลล์ท่อไต โดยพบว่า NGAL มีค่าสูงในผู้ป่วยมีภาวะ ATN ในขณะที่ค่า NGAL จะต่ำในกรณีของผู้ที่มีภาวะ prerenal AKI และสูงเล็กน้อยในผู้ที่มีภาวะ HRS[273] การศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานรวบรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 1,129 รายพบว่าการตรวจ NGAL ช่วยในการแยกผู้ป่วยที่มีภาวะ ATN ออกจากผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากสาเหตุอื่นได้ โดยมี AUROC เท่ากับ 0.89[274] อย่างไรก็ตามการตรวจ NGAL ยังไม่ถือเป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะ ATN เนื่องจากค่าที่ใช้ยังมีความแตกต่างกันระหว่างการศึกษา และยังขาดค่ามาตรฐานที่ใช้ในการแปลผล รวมถึงการตรวจนี้ยังไม่สามารถตรวจได้ในหลายโรงพยาบาล นอกจากนี้ค่า NGAL ยังอาจสูงขึ้นได้ในกรณีที่มีเม็ดเลือดขาวในทางเดินปัสสาวะ ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ[275] ซึ่งอาจทำให้เกิดผลบวกลวงได้

แนวทางการตรวจหาสาเหตุภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็ง สรุปได้ดังนี้[276-278]

1 สืบค้นยาที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ประจำรวมถึงยาที่ผู้ป่วยซื้อรับประทานเอง ควรลดขนาดยาหรือหยุดการใช้ยาขับปัสสาวะ หยุดการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตทุกชนิด หยุดการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง หรือยากลุ่ม NSAIDs

2 ประเมินภาวะขาดสารน้ำ ถ้ามีควรพิจารณาการให้สารน้ำทดแทนชนิด crystalloids หรือการให้แอลบูมิน หรือการให้เลือดและองค์ประกอบของเลือดในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

3 พิจารณาตรวจหาการติดเชื้อแบคทีเรียและนำไปสู่การรักษาอย่างรวดเร็ว โดยแนะนำให้ทำการตรวจน้ำในช่องท้องเพื่อหาภาวะ spontaneous bacterial peritonitis (SBP) เพาะเชื้อในเลือด เพาะเชื้อในปัสสาวะ และเอกซเรย์ทรวงอก และหากสงสัยการติดเชื้อสามารถพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะก่อนได้

4 สำหรับการตรวจเจาะระบายน้ำในช่องท้องเพื่อลดความดันในช่องท้องในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะไตวายเพื่อหวังให้การทำงานของไตดีขึ้นยังมีข้อมูลสนับสนุนไม่เพียงพอ การเจาะระบายน้ำในช่องท้องออกสามารถทำได้ในผู้ป่วยที่มีน้ำในท้องมากจนท้องบวมตึง มีอาการไม่สุขสบายและควรให้ร่วมกับแอลบูมินทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันการเกิดระบบไหลเวียนเลือดบกพร่องจนนำไปสู่การทำงานของไตแย่ลง[78, 81, 279]

คำถามที่ 5.2: การให้สารละลายแอลบูมินร่วมกับสารน้ำเพิ่มปริมาตร (volume expander) ทางหลอดเลือดดำช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ acute kidney injury (AKI) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.2: การทำงานของไตที่ดีขึ้นหลังจากการให้แอลบูมินขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน เป็นเวลาติดต่อกัน 2 วัน ใช้ในการวินิจฉัยแยก pre-renal AKI จาก hepatorenal syndrome-AKI

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดจากสาเหตุก่อนไต หรือ pre-renal AKI ซึ่งเป็นผลจากจากการสูญเสียสารน้ำหรือเลือด[270] นอกจากการหยุดยาขับปัสสาวะแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองดีต่อการให้สารน้ำเพิ่มปริมาตร ซึ่งอาจจะเป็นสารละลายชนิดคริสตัลลอยด์ แอลบูมิน หรือเลือด สำหรับชนิดของสารน้ำที่ให้ขึ้นกับสาเหตุที่คาดว่าจะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุก่อนไต โดยถ้าภาวะขาดน้ำเกิดจากอาการท้องร่วงหรือได้รับยาขับปัสสาวะที่มากเกินไป แนะนำให้ใช้สารละลายชนิดคริสตัลลอยด์ หรือสารละลายแอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 5 ในกรณีที่ไตวายเกิดจากเลือดออกในทางเดินอาหารและมีค่าฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 ก./ดล. แนะนำให้เลือด และแนะนำให้ใช้แอลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 20-25 หากสงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อหรืออาจจะเป็น HRS-AKI หรือไม่มีอาการ และอาการแสดงทางคลินิกที่ชัดเจนถึงภาวะขาดน้ำ[280] ซึ่งในปี พ.ศ. 2558 องค์กร ICA แนะนำให้แอลบูมินขนาด 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน เป็นเวลาติดต่อกัน 2 วัน โดยที่ขนาดต่อวันไม่เกิน 100 กรัม ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 และ 3 (มีซีรั่มครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าจากเดิม) หากหลังได้รับแอลบูมินแล้วซีรั่มครีเอตินีนลดลงมาที่ระดับค่าที่สูงไม่เกิน

0.3 มก./ดล. จากค่าเดิม ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ pre-renal AKI[277, 278] แต่ถ้าซีรั่มครีเอตินีนไม่ลดลงหลังจากได้รับแอลบูมิน โดยไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือทางรังสีที่บ่งบอกถึงความผิดปกติที่โครงสร้างของไต และไม่ได้มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ ให้ถือว่าภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นเกิดภาวะ HRS-AKI ในกรณีที่มีข้อจำกัดการเข้าถึงสารละลายแอลบูมิน อาจพิจารณาให้สารละลายชนิดคริสตัลลอยด์ตามความเหมาะสม

คำถามที่ 5.3: การให้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินมีบทบาทในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS-AKI) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.3: การใช้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ HRS-AKI โดยสามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้น ระดับครีเอตินีนในซีรั่มลดลง

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 30% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 3%

คำอธิบาย

มีข้อมูลจากการศึกษาสหสถาบันขนาดใหญ่แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 3 การศึกษา[281-283] ถึงประโยชน์ของการใช้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินในการรักษาภาวะ HRS-AKI เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับแอลบูมิน พบว่าการใช้ยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินสามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้น ผู้ป่วยมีระดับครีเอตินีนในซีรั่มลดลง มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจาก HRS-AKI ร้อยละ 23-34 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13-17 ที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่ลดระยะเวลาการปลอดการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation-free survival) และระยะเวลาการรอดชีวิต ดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 ประสิทธิผลของยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินในการรักษาภาวะ HRS-AKI

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มศึกษา/กลุ่มควบคุม	ประสิทธิผล			
			ระดับครีเอตินีนในซีรั่ม	HRS reversal	ระยะเวลาปลอดการปลูกถ่ายตับ	อัตราการรอดชีวิต
Boyer T.[281]	196	Terlipressin 1 มก. ทุก 6 ชม ร่วมกับแอลบูมิน	ลดลง 1.1 มก./ดล.*	ร้อยละ 23.7	เฉลี่ย 23.8 วัน	ที่ 90 วัน ร้อยละ 57.7
		ยาหลอกร่วมกับแอลบูมิน	ลดลง 0.6 มก./ดล.	ร้อยละ 15.2	เฉลี่ย 20.7 วัน	ที่ 90 วัน ร้อยละ 54.5
Sanyal A.[282]	112	Terlipressin 1 มก. ทุก 6 ชม ร่วมกับแอลบูมิน	ลดลง 0.7 มก./ดล.*	ร้อยละ 34*	ที่ 180 วัน ร้อยละ 13	ที่ 180 วัน ร้อยละ 42.9
		ยาหลอกร่วมกับแอลบูมิน	ลดลง 0 มก./ดล.	ร้อยละ 13	ที่ 180 วัน ร้อยละ 9	ที่ 180 วัน ร้อยละ 37.5
Wong F.[283]	300	Terlipressin 1 มก. ทุก 6 ชม ร่วมกับแอลบูมิน		ร้อยละ 32*	ที่ 90 วัน ร้อยละ 77	ที่ 90 วัน ร้อยละ 49
		ยาหลอกร่วมกับแอลบูมิน		ร้อยละ 17	ที่ 90 วัน ร้อยละ 71	ที่ 90 วัน ร้อยละ 55

*P<0.05

ขนาดของยา terlipressin ควรเริ่มให้ในขนาด 0.5-1 มก.ทุก 4-6 ชม. ทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้แอลบูมิน 1 ก./น้ำหนักตัว 1 กก. ในวันแรก หลังจากนั้นให้ในขนาด 20-40 ก./วัน ทางหลอดเลือดดำ โดยผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ผลที่เกิดขึ้นจากอวัยวะขาดเลือดจากฤทธิ์ของยา terlipressin ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดท้อง ท้องอืด ปลายนิ้วดำ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด นอกจากนั้นยังพบภาวะน้ำท่วมปอดจากการให้แอลบูมินได้ ซึ่งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจาก terlipressin สามารถลดลงได้หากให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง โดยเริ่มต้นในขนาด 2 มก./วัน และค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นทุก 1-2 วัน (แต่ไม่เกิน 12 มก./วัน) จนระดับครีเอตินีนในซีรั่มลดลง พบว่าสามารถลดผลข้างเคียงลงได้จากร้อยละ 62 เหลือร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแบบ bolus โดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง[284]

คำถามที่ 5.4: การให้ยา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมินมีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI เทียบเท่ากับยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมินหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.4: การให้ยา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมินมีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการ HRS-AKI เทียบเท่ากับยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมิน ในแง่การเพิ่มการหายจาก HRS-AKI และลดอัตราการเสียชีวิต

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60% เห็นด้วย 28% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 8% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

ยาบีบหลอดเลือด norepinephrine ร่วมกับการให้แอลบูมิน สามารถใช้รักษา HRS-AKI ได้ โดยขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ เริ่มด้วย 0.5 มก./ชม. และปรับเพิ่มขึ้นได้ครั้งละ 0.5 มก./ชม. ทุก 4 ชม. ขนาดมากที่สุด 3 มก./ชม.[285] โดยมีเป้าหมายให้ค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (mean arterial blood pressure) >10 มม. ปรอทของค่าตั้งต้นหรือให้ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 200 มล. ใน 4 ชม. การให้ยาอาจต้องให้ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก เนื่องจากต้องให้ยาผ่านทางหลอดเลือดดำใหญ่และต้องอาศัยการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

จากการศึกษาอภิมาน Cochrane database ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 7 เรื่อง ประชากรทั้งสิ้น 306 ราย พบว่ายา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมิน มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต (RR=0.98, 95% CI=0.88-1.08) และการหายของ HRS ไม่แตกต่างกับยา terlipressin ร่วมกับแอลบูมิน[286] และเมื่อประเมินเรื่องความปลอดภัยของยา พบว่า terlipressin ไม่ได้เพิ่มการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจชนิดรุนแรงมากกว่ายาบีบหลอดเลือดอื่น (RR=0.88, 95% CI=0.13-5.98) แต่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรง เช่น อาการปวดท้อง และท้องเสีย (RR=3.50, 95% CI=1.19-10.27) ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานที่ผ่านมา[287-289]

ทั้งนี้จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายล่าสุดในปี พ.ศ. 2565 พบว่ายา terlipressin ร่วมกับแอลบูมิน มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต (RR=0.89, 95% CI=0.76-1.04) และเพิ่มการหายจาก HRS (RR=1.13, 95% CI=0.94-1.34) ไม่แตกต่างจากยา norepinephrine ร่วมกับแอลบูมิน[290] อย่างไรก็ตามการศึกษาของยา norepinephrine ในการรักษา HRS มีจำนวนการศึกษาน้อย ขนาดของประชากรในการศึกษาน้อยกว่า และความแน่นอนของหลักฐานด้อยกว่าการศึกษาของยา terlipressin ดังนั้นการให้ NE ร่วมกับแอลบูมินจึงจัดเป็นยาลำดับสองรองจากยา terlipressin ในการรักษา HRS จากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย[291]

คำถามที่ 5.5: ผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS) ที่ได้รับการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ควรมีการตรวจติดตามระหว่างการรักษาเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 5.5: ผู้ป่วย HRS ที่ได้รับการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือดควรมีการตรวจติดตามระหว่างการรักษาด้วยซีรั่มครีเอตินีน ซีรั่มโซเดียม ปริมาณปัสสาวะต่อวัน ความดันโลหิต และอาการทางคลินิก เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยา

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 74% เห็นด้วย 23% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 3%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยกลุ่มอาการ HRS ที่ได้รับการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ควรได้รับการตรวจติดตามด้วยซีรั่มครีเอตินีน ซีรั่มโซเดียม ปริมาณปัสสาวะต่อวัน และความดันโลหิต ในระหว่างการรักษา โดยเฉพาะซีรั่มครีเอตินีน ซึ่งใช้เป็นค่าบ่งชี้หลักของการตอบสนองต่อการรักษา การตรวจติดตามประเมินหลังการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือดและแอลบูมิน มีแนวทางดังนี้

1 การตรวจติดตามดูแนวโน้มการตอบสนองของการรักษา

1.1 การตรวจติดตามหลังได้ยา terlipressin

ควรตรวจประเมินที่วันที่ 3 ของการรักษา โดยถ้าระดับซีรั่มครีเอตินีนลดลงมากกว่าร้อยละ 25 และค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (mean arterial blood pressure) เพิ่มขึ้น 5-10 มม.ปรอท ถือว่ามีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษา ให้พิจารณาให้ยาในขนาดเดิมต่อ แล้วประเมินการตอบสนองการรักษาเป็นระยะ ถ้าตรวจพบว่าระดับซีรั่มครีเอตินีนลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 เมื่อเทียบกับระดับพื้นฐาน ให้พิจารณาค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจาก 1 มก. ทุก 4-6 ชม. เป็น 2 มก. ทุก 4-6 ชม. โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 8-12 มก./วัน (สำหรับการให้แบบ bolus) และไม่เกิน 12 มก./วัน (สำหรับการให้แบบ

ต่อเนื่อง) โดยพิจารณาให้ยาไม่เกิน 14 วัน แต่ถ้าตรวจพบว่าระดับซีรั่มครีเอตินีนไม่ลดลงให้พิจารณาหยุดใช้ยา[278] มีการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin ได้แก่ ค่าบิลิรูบินก่อนการรักษาน้อยกว่า 10 มก./ดล. ค่าซีรั่มครีเอตินีนน้อยกว่า 5 มก./ดล. และมีการเพิ่มขึ้นของ mean arterial blood pressure มากกว่า 5-10 มม.ปรอท[281, 292-294]

1.2 การตรวจติดตามหลังได้ยา norepinephrine ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง

การตรวจประเมินหลังจากเริ่มยาขนาด 0.5 มก./ชม. ให้พิจารณาว่ามีการเพิ่มระดับ mean arterial pressure มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท และ/หรือปริมาณปัสสาวะออกมากกว่า 50 มล./ชม. อย่างน้อย 4 ชม. หรือไม่[278] ถ้าได้ตามเป้าหมายดังกล่าว ให้ยาขนาดเดิมต่อแล้วประเมินการตอบสนองของยาเป็นระยะๆ แต่ถ้าไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาเพิ่มขนาด 0.5 มก./ชม. ทุก 4 ชม. โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 3 มก./ชม.

2 การประเมินการตอบสนองหลังเสร็จสิ้นการรักษาด้วยสารบีบหลอดเลือดและแอลบูมิน[276, 277]

- การตอบสนองสมบูรณ์ (full response) คือระดับซีรั่มครีเอตินีนลดลงกลับสู่ระดับพื้นฐานหรือใกล้เคียงระดับพื้นฐานโดยน้อยกว่า 0.3 มก./ดล. จากระดับพื้นฐาน
- การตอบสนองไม่สมบูรณ์ (partial response) คือระดับซีรั่มครีเอตินีนลดลงแต่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. จากระดับพื้นฐาน
- ไม่ตอบสนอง (no response) คือระดับซีรั่มครีเอตินีนไม่ลดลงหลังการรักษา

3 การเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการรักษา

ผลข้างเคียงที่อาจจะพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ terlipressin หรือ norepinephrine คือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการขาดเลือด ไม่ว่าจะเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะขาดเลือดของทางเดินอาหาร และภาวะขาดเลือดของนิ้วมือและเท้า ซึ่งหากมีอาการดังกล่าวควรหยุดการใช้ยา นอกจากนี้จากการศึกษา CONFIRM study พบว่าการให้ terlipressin อาจพบผลข้างเคียงอื่น เช่น ระบบหายใจล้มเหลวจากน้ำท่วมปอด ดังนั้นควรประเมินและหยุดการใช้ยา terlipressin และแอลบูมินเมื่อพบว่ามีอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน[278, 283] กล่าวโดยสรุป แนวทางการตรวจเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการได้รับยาบีบหลอดเลือด ควรได้รับการตรวจประเมินอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเบื้องต้นเป็นระยะ ได้แก่

- อาการเจ็บแน่นหน้าอก หากตรวจพบควรหยุดยาและประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG)
- ปลายมือปลายเท้าเย็น ชีด ควรหยุดยา

- ปวดท้องเฉียบพลัน อาจเกิดจากลำไส้ขาดเลือด ควรหยุดยาและประเมิน bowel sound
- อาการหายใจหอบเหนื่อย ควรหยุดยา ประเมิน breath sound วัด oxygen saturation พิจารณาส่งตรวจเอกซเรย์ปอด

คำถามที่ 5.6: ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS) ควรหยุดการให้สารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) เมื่อใด

ข้อเสนอแนะที่ 5.6: ควรหยุดการให้สารบีบหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มอาการ HRS เมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองสมบูรณ์ หรือเมื่อให้สารบีบหลอดเลือดจนถึง 14 วันแล้วผู้ป่วยยังไม่ตอบสนองต่อยา หรือเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการให้สารบีบหลอดเลือด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำมาก
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9% ไม่เห็นด้วย 5%

คำอธิบาย

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาการหยุดสารบีบหลอดเลือดที่เหมาะสม จากการศึกษา CONFIRM study ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษายา terlipressin ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ HRS มีการให้สารบีบหลอดเลือดระยะเวลาสูงสุด 14 วัน[295] อย่างไรก็ตามจึงมีคำแนะนำการหยุดให้สารบีบหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มอาการ HRS โดยสามารถแบ่งเป็น 4 กรณี[76, 78, 278] ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองสมบูรณ์ ควรหยุดสารบีบหลอดเลือดหลังจากมีการตอบสนองสมบูรณ์ หรือระดับครีเอตินีนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล.อย่างน้อย 24 ชั่วโมง
2. ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองไม่สมบูรณ์ ให้สารบีบหลอดเลือดต่อเนื่องได้ไม่เกิน 14 วัน
3. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ควรหยุดสารบีบหลอดเลือดหลังจากได้รับยาปริมาณสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ประมาณ 4 วัน[78]

4 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการให้สารบีบหลอดเลือด เช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะลำไส้ขาดเลือด เป็นต้น ควรหยุดการให้สารบีบหลอดเลือดทันที

คำถามที่ 5.7: การบำบัดทดแทนไตมีบทบาทในผู้ป่วยกลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.7: ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ที่ชัดเจนในการรักษาภาวะ HRS-AKI ด้วยการบำบัดทดแทนไต อาจพิจารณาเป็น bridging therapy ในผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 39% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12%

คำอธิบาย

มีข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดเล็กจำนวน 2 การศึกษา[296, 297] พบว่าไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย HRS-AKI ความเห็นโดยผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้พิจารณาใช้เป็น bridging therapy ในผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ[298] ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตยังไม่ทราบชัดเจน แนะนำให้เริ่มทำตั้งแต่ในระยะแรก โดยมีข้อมูลพบว่า ผู้ป่วย HRS-AKI ที่มีระดับครีเอตินีนในซีรั่มมากกว่า 5 มก./ดล. มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงโดยไม่จำเป็น[283, 299, 300] นอกจากนั้นยังมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าการเริ่มการบำบัดทดแทนไตตั้งแต่ในระยะแรกสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้[301]

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประโยชน์ของการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี hemodialysis หรือ continuous renal replacement therapy (CRRT) ในผู้ป่วย HRS-AKI โดยทั่วไป CRRT มีข้อดีกว่าในกรณีที่ผู้ป่วยมีระบบการหมุนเวียนโลหิตที่ไม่คงที่หรือมีภาวะ severe hyponatremia

คำถามที่ 5.8: การปลูกถ่ายตับมีบทบาทในการรักษากลุ่มอาการ hepatorenal syndrome (HRS)-AKI หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 5.8: การปลูกถ่ายตับมีบทบาทสำคัญในการรักษากลุ่ม HRS-AKI ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ร่วมกับแอลบูมิน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 39% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7%

คำอธิบาย

การรักษาหลักของกลุ่มอาการ HRS-AKI หรือ HRS ได้แก่ การให้ยาบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ร่วมกับแอลบูมิน[278] แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมานที่รวบรวมการศึกษาวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 14 เรื่อง พบว่ามีอัตรารอดชีวิตร้อยละ 34.6 และอัตราหายของ HRS (HRS reversal) ร้อยละ 42.8[302] โดยเฉพาะการศึกษาระยะหลัง ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ไม่พบว่าการรักษา HRS ด้วยยาบีบหลอดเลือดและแอลบูมินเพิ่มอัตรารอดชีวิตและอัตราหายของ HRS[302] จึงสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยาบีบหลอดเลือดร่วมกับแอลบูมินไม่ได้ช่วยให้ผู้ป่วยอาการกลับมาเป็นปกติ[302] การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดในกลุ่มอาการ HRS ถ้าผู้ป่วยนั้นมีความพร้อมของการปลูกถ่ายตับ[278]

การศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมานของรายงานผู้ป่วย HRS ที่ได้รับการทำปลูกถ่ายตับจำนวน 20 เรื่อง[303] พบว่าภายหลังปลูกถ่ายตับ กลุ่มอาการ HRS มีโอกาสหายได้ร้อยละ 83.4 แต่ภายหลังปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วย HRS มีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ไม่ได้มี HRS 1.29 เท่า และแนวโน้มที่ผู้ป่วย HRS จะมีโอกาสเสียชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี ภายหลังปลูกถ่ายตับสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้มี HRS[303]

บทที่ 6

ภาวะความดันพอร์ทัลสูงและหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 6 ภาวะความดันพอร์ทัลสูงและหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) คือ ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) โดยเป็นผลที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งเป็นกลไกหลักที่ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดอาการแทรกซ้อนทางคลินิก โดยวิธีมาตรฐานในการประเมินความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลนั้นทำโดยการวัดค่า hepatic venous pressure gradient (HVPG) จากการศึกษาพบว่าหากค่า HVPG อยู่ระหว่าง 6-9 มม.ปรอท จัดเป็นภาวะความดันพอร์ทัลสูงแบบไม่รุนแรง แต่หากค่า HVPG มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอทนั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร (esophageal varies) และภาวะแทรกซ้อนอื่นของโรคตับแข็ง เช่น ท้องมานและ hepatic encephalopathy จึงมีการกำหนดคำนิยามผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีค่า HVPG มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท ว่ามี clinically significant portal hypertension (CSPH) สำหรับอุบัติการณ์ของภาวะ CSPH ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ที่ไม่มีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารนั้นเท่ากับร้อยละ 50-60 โดยทั่วไป การวินิจฉัยภาวะ CSPH ในผู้ป่วย compensated advanced chronic liver disease (cACLD) สามารถทำได้โดยการวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement, LSM) ร่วมกับระดับเกล็ดเลือด โดยหากค่า LSM <15 กิโลพาสคาลและระดับเกล็ดเลือด >150,000/ลบ.มม. สามารถตัดภาวะ CSPH ออกได้ และในผู้ป่วยโรคตับเรื้องรังที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ หรือแอลกอฮอล์ หรือตับคั่งไขมันที่ไม่มีภาวะอ้วน การตรวจพบค่า LSM ≥25 กิโลพาสคาลนั้นสามารถวินิจฉัยภาวะ CSPH ได้ หรือในทางคลินิกนั้นหากตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือพบ portosystemic collaterals จากการตรวจทางรังสีวิทยาแสดงว่าผู้ป่วยรายนั้นมีภาวะ CSPH แล้ว[217, 304]

ปัญหาหลักทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เป็นผลโดยตรงจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง ได้แก่ หลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร สำหรับอุบัติการณ์ของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นขึ้นกับระยะของโรค ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วไปพบอุบัติการณ์ของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารประมาณร้อยละ 50 โดยหากอยู่ในระยะ compensated พบอุบัติการณ์ของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารประมาณร้อยละ 30-40 และเพิ่มเป็นร้อยละ 85 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ในแง่ของการดำเนินโรคนั้นพบว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated

มีอัตราการเกิดหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขึ้นใหม่เท่ากับร้อยละ 7-8 ต่อปี และมีอัตราการเปลี่ยนแปลงจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารจากขนาดเล็กเป็นขนาดใหญ่เท่ากับร้อยละ 10-12 ต่อปี สำหรับการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นพบได้ร้อยละ 10-15 ต่อปี โดยอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคตับแข็ง ขนาดและลักษณะของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร (เช่น การพบ red wale marks) ซึ่งการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารเป็นภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่สำคัญในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เนื่องจากผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 15-25 นอกจากนั้นหากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมจะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารนั้นเท่ากับร้อยละ 60 ภายใน 1-2 ปีหลังจากการเกิดเลือดออกครั้งแรก ดังนั้นการป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร รวมถึงการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารแล้วจึงมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง

คำถามที่ 6.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารด้วยการทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD)

ข้อเสนอแนะที่ 6.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ควรพิจารณาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารทุกราย ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated สมควรที่จะได้เข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเช่นกัน แต่ในรายที่มีค่า liver stiffness measurement <20 กิโลปาสคาล และระดับเกล็ดเลือด >150,000/ลบ.มม. แพทย์อาจพิจารณางดเว้นการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นไปก่อนได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งถึงแม้จะมีลักษณะของความดันพอร์ทัลสูงจากการตรวจร่างกายหรือจากทางรังสีวิทยา แต่เกณฑ์มาตรฐาน (reference standard) ในการวินิจฉัยหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร คือการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD) เพื่อการวินิจฉัยและแบ่งระดับความรุนแรงของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร โดยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการแตกและเลือดออก ได้แก่ หลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่มีขนาดใหญ่ (>5 มม.) หรือหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขนาดเล็กแต่มีรอย red wales สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นแต่ไม่พบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นระยะ (ทุก 1-3 ปี)

ในสถานพยาบาลที่มีเครื่องวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีค่าความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement, LSM) <20 กิโลปาสคาล และระดับเกล็ดเลือด >150,000/ลบ.มม. มีน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่านั้นที่ตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่มีขนาดใหญ่ หรือหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่ต้องการการรักษา[217, 304, 305] ดังนั้นสามารถงดเว้นการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปก่อนได้ และติดตามค่าความยืดหยุ่นของตับและระดับเกล็ดเลือดเป็นประจำทุกปี เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งมีค่า LSM >20 กิโลปาสคาลหรือระดับเกล็ดเลือด <150,000/ลบ.มม. จึงส่งเข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร

สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับยา non-selective beta-blockers (NSBBs) อยู่แล้วหรือในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีหลักฐานว่ามี CSPH เช่น portosystemic collaterals จากการตรวจทางรังสีวิทยานั้นไม่จำเป็นต้องเข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารและสามารถพิจารณาให้รับประทานยา NSBBs ได้เลย

คำถามที่ 6.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งรายใดควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง

ข้อเสนอแนะที่ 6.2: ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ clinically significant portal hypertension (CSPH) ทุกรายควรพิจารณาให้ NSBBs เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง โดยพิจารณาให้ยา carvedilol เป็นยาตัวแรก

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 39% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ CSPH ทุกรายควรพิจารณาให้ยา NSBBs เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง จากข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มพบว่ายา NSBBs สามารถลดโอกาสการเกิดภาวะ decompensation ได้ดีกว่ายาหลอก (HR=0.51, 95% CI=0.26-0.97, P=0.0412)[103] โดยเมื่อพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์และการบริหารยา พบว่ายา carvedilol เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการลดความดันพอร์ทัลและมีการบริหารยาที่ง่ายกว่ายา propranolol อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ยา carvedilol ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน โดยเฉพาะในผู้ป่วย refractory ascites

ตารางที่ 6.1 การบริหารยา non-selective beta-blockers (NSBBs) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งและความดันพอร์ทัลสูง

ยา	ขนาดในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะท้องมาน	ขนาดในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน	เป้าหมายการรักษา
Propranolol	20–160 มก. วันละ 2 ครั้ง	20–80 มก. วันละ 2 ครั้ง	เพิ่มยาจน heart rate 55–60 ครั้ง/นาที โดยที่ systolic BP ≥90 มม.ปรอท
Nadolol*	20–160 มก. วันละ 1 ครั้ง	20–160 มก. วันละ 2 ครั้ง	เพิ่มยาจน heart rate 55–60 ครั้ง/นาที โดยที่ systolic BP ≥90 มม.ปรอท
Carvedilol	6.25–12.5 มก. วันละ 1 ครั้ง	ควรหลีกเลี่ยง	systolic BP ≥90 มม.ปรอท

*ยา nadolol ไม่มีในประเทศไทย

คำถามที่ 6.3: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) แต่ไม่สามารถให้ได้ เช่น มีข้อห้ามหรือเกิดผลข้างเคียง มีแนวทางการรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.3: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา NSBBs ได้ควรพิจารณาการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น เพื่อตรวจคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร โดยเฉพาะในกรณีค่า liver stiffness measurement ≥20 กิโลปาสคาลหรือเกล็ดเลือด ≤150,000/ลบ.มม. หากตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขนาดใหญ่ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธี endoscopic variceal ligation (EVL)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 65% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

จากข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะในกลุ่มที่สาเหตุของโรคได้รับการรักษาเป็นอย่างดีแล้ว พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าความยืดหยุ่นของตับน้อยกว่า 20 กิโลปาสคาล และระดับเกล็ดเลือด >150,000/ลบ.มม. มีโอกาสตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารความเสี่ยงสูงได้เพียงร้อยละ 0-1.3 ภายในระยะเวลา 5 ปี[306] จึงสามารถงดเว้นการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อตรวจคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในกรณีไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว ผู้ป่วยควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น และหากพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขนาดใหญ่และผู้ป่วยที่ไม่สามารถเริ่มยา NSBBs หรือไม่สามารถทนต่อยาได้ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธี endoscopic variceal ligation (EVL) หากตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารขนาดเล็กแนะนำให้ตรวจคัดกรองโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นระยะ

คำถามที่ 6.4: ผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลัน (acute variceal bleeding) ควรได้รับการดูแลรักษาทั่วไปอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.4: ผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลันควรได้รับการดูแลรักษาทั่วไป ด้วยยาลดความดันพอร์ทัล ยาปฏิชีวนะ และให้เลือดให้ระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 7-9 กรัม/ดล.

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 72% เห็นด้วย 28%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่อาการเบื้องต้นสงสัยภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร ในกรณีที่สามารถทำได้ควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นจนอาการคงที่เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคและให้การรักษา โดยควรได้รับการส่องกล้องภายในระยะเวลา 12 ชม. (อย่างไรก็ตามในประเทศไทยอาจมีข้อจำกัดในแง่ของความพร้อมของบุคลากรและเครื่องมือสำหรับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น)[307] สำหรับการประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกโดยสัญญาณชีพของผู้ป่วยนั้นต้องระวังเพราะผู้ป่วยอาจได้รับยา NSBBs รวมทั้งอาจมีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนของเลือดที่เกิดขึ้นในภาวะตับแข็ง สำหรับการพยากรณ์โรคผู้ป่วยควรได้รับการประเมินโอกาสการเสียชีวิตด้วย Child-Pugh score หรือ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score[308]

การรักษาเบื้องต้น ในกรณีผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคหัวใจควรให้สารน้ำชนิด crystalloids และให้เลือดหากระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7 ก./ดล. โดยพยายามรักษาให้ระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 7-9 ก./ดล.[309] สำหรับสารประกอบของเลือดชนิดอื่น เช่น fresh frozen plasma (FFP) และ recombinant factor

VIIa นั้นไม่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์[310] สำหรับผู้ป่วยที่เลือดออกรุนแรงและมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และหากผู้ป่วยมีโรคหัวใจร่วมด้วยควรได้รับเลือดหากระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 ก./ดล. สำหรับการรักษาจำเพาะ ผู้ป่วยควรได้รับยาที่ออกฤทธิ์ลดความดันพอร์ทัล เช่น terlipressin หรือ somatostatin หรือ octreotide เป็นระยะเวลา 5 วัน[311] และผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะ เช่น ceftriaxone หรือยากลุ่ม quinolones[240] และในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการสำลัก เช่น สับสน หรือเลือดออกปริมาณมาก ควรพิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันการสำลัก ในกรณีที่ไม่สามารถทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นได้ควรพิจารณาใส่ Sengstaken-blakemore tube เพื่อควบคุมภาวะเลือดออกระหว่างรอส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่สามารถส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นได้

คำถามที่ 6.5: แนวทางการรักษาด้วยการส่องกล้อง (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลันเป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.5: ผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารควรได้รับการรักษาโดยวิธี endoscopic variceal ligation (EVL) สำหรับหลอดเลือดขอดที่กระเพาะอาหารควรได้รับการรักษาโดยวิธี cyanoacrylate injection และนัดผู้ป่วยกลับมารักษาจนหลอดเลือดขอดยุบหาย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 68% เห็นด้วย 25% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารควรได้รับการรักษาโดยวิธี EVL โดยผลจากการศึกษาแสดงว่าการรักษาโดยวิธี EVL ได้ผลดีกว่าการรักษาโดย endoscopic sclerotherapy ในแง่ของการลดอัตราการเลือดออกซ้ำ การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา และการเสียชีวิต[312] โดยในแต่ละครั้งของการรักษาการใช้ยางรัดมากกว่า 6 เส้น ไม่ได้มีประโยชน์มากกว่าใช้ 6 เส้น[313] สำหรับการรักษาโดยวิธี hemostatic spray อาจมีบทบาทชั่วคราวระหว่างรอการรักษาจำเพาะ แต่ข้อมูลการศึกษายังไม่มีมากและยังไม่ได้ใช้กันแพร่หลายในประเทศไทย[314] ในกรณีของเลือดออกจากหลอดเลือดขอดกระเพาะอาหาร ควรประเมินตำแหน่งด้วย Sarin classification เพื่อเลือกวิธีการรักษา[315] โดยหากเลือดออกจากหลอดเลือดขอดกระเพาะอาหารชนิด gastroesophageal varices (GOV) 1 สามารถรักษาโดยวิธี EVL หรือ cyanoacrylate injection สำหรับเลือดออกจาก GOV2 ควรรักษาด้วย cyanoacrylate injection[316] การรักษาโดยการใส่ fully-covered esophageal metallic stent เป็นระยะเวลา 14 วันนั้นเป็นทางเลือกทางหนึ่งในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่ไม่สามารถห้ามเลือดด้วย EVL ได้ โดยประสิทธิภาพพบว่าสามารถห้ามเลือดได้มากกว่าร้อยละ 95 แต่อาจพบภาวะแทรกซ้อนได้มากถึงร้อยละ 36 เช่น การเกิดเลือดออกซ้ำ แผลที่หลอดอาหาร หรือ stent เลื่อนตำแหน่ง[317] นอกจากนั้นมีข้อมูลว่าการใช้ endoscopic ultrasound (EUS) ร่วมกับ coil และ cyanoacrylate มีประโยชน์ในการรักษาหลอดเลือดขอดกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นวิธีที่มีค่าใช้จ่ายสูงและไม่ได้แพร่หลาย จึงยังไม่ได้จัดเป็นการรักษาที่มาตรฐาน[318] ในกรณีของเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารตำแหน่งอื่น (ectopic varices) แนะนำการรักษาขั้นต้นด้วยวิธีการฉีด cyanoacrylate[304]

คำถามที่ 6.6: บทบาทของ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) และการรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.6: ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมของบุคลากรและเครื่องมือ สามารถพิจารณาการทำ TIPS ในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกซ้ำหลังจากได้รับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยวิธีนี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ TIPS และการปลูกถ่ายตับ อาจพิจารณาส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาการรักษาด้วย portosystemic shunt surgery ในรายที่ไม่มีข้อห้ามในการรักษา

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี (สำหรับ TIPS) และ ระดับต่ำ (สำหรับ shunt surgery)
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 8% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) เป็นหัตถการทางหลอดเลือดเพื่อลดความดันในเส้นเลือดดำพอร์ทัลด้วยการสร้างทางเชื่อมและใส่ stent จาก intrahepatic portal vein มายัง hepatic vein หรือ inferior vena cava ซึ่งการใส่ stent ชนิด polytetrafluoroethylene (PTFE)-covered stent นั้นให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ stent ชนิด bare stent[319]

บทบาทของ TIPS ในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารเฉียบพลัน ได้แก่[217]

1 เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory variceal bleeding) ทั้งในกรณีของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และทางเดินอาหารส่วนอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา balloon tamponade และการรักษาโดยการส่องกล้อง

2 การเกิดเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดขอดในระยะแรกหรือภายใน 5 วัน (early recurrent variceal bleeding) หลังการรักษาด้วยยาและการรักษาโดยการส่องกล้อง

3 Pre-emptive TIPS หมายถึงการทำ TIPS ภายใน 24-72 ชม. ในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่

- ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C 10-13 คะแนน หรือ
- ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B 8-9 คะแนนที่มี active bleeding ขณะส่องกล้องทางเดินอาหารเบื้องต้น (initial endoscope) หรือมี HVPG มากกว่า 20 มม.ปรอท

4 การป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ (secondary prophylaxis) ในกรณีผู้ป่วยเกิดเลือดออกซ้ำแม้ว่าจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยยา NSBBs และการรักษาโดยการส่องกล้องแล้ว

ทั้งนี้ก่อนการพิจารณาการทำ TIPS ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินการสภาพร่างกายอย่างละเอียด ได้แก่ การทำงานของตับและไต การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) และการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) การประเมิน MELD score การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของตับ และอาจพิจารณาการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) ในกรณีที่มีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง (pulmonary arterial hypertension)[320] เพื่อตรวจว่า ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการทำ TIPS หรือไม่ โดย absolute contraindications ของการทำ TIPS ได้แก่[321]

- ภาวะหัวใจล้มเหลว (ระยะ C หรือ D หรือมี ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 50)
- ภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูงแบบรุนแรง (mean pulmonary artery pressure >45 มม.ปรอท)

- ภาวะ hepatic encephalopathy (HE) แบบรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (severe uncontrolled HE)
- การติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled systemic infection or sepsis)
- ภาวะตับทรุดรุนแรง (severe and progressive liver failure)
- Child-Pugh score ≥14 หรือ MELD score >30 ที่ไม่มีแผนการปลูกถ่ายตับในระยะเวลาอันใกล้[304]

นอกจากนั้น relative contraindications ในการทำ TIPS ได้แก่[321]

- ท่อน้ำดีอุดตันที่ไม่ได้รับการรักษา (untreated biliary obstruction)
- Uncorrectable severe polycystic liver disease
- หลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือหลอดเลือดดำ hepatic vein อุดตัน
- มีเนื้องอกตับขวางตำแหน่งการทำ TIPS
- MELD score >18 (ในกรณีการทำ TIPS แบบไม่เร่งด่วนหรือ elective TIPS ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน)

สำหรับผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดกระเพาะอาหารชนิด GOV2 และ isolated gastric varices (IGV) 1 หรือเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารตำแหน่งอื่นในกรณีที่ผู้ป่วยมี gastrorenal shunt หรือ splenorenal shunt ร่วมด้วย นอกจาก TIPS แล้วอาจพิจารณาการรักษาโดยวิธี balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) เป็นอีกหนึ่งทางเลือก

บทบาทการรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหาร ได้แก่ การผ่าตัด portosystemic shunt surgery และการปลูกถ่ายตับ โดยการปลูกถ่ายตับนั้นควรพิจารณาเมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้และได้รับการประเมินอย่างเหมาะสมเท่านั้น หากผู้ป่วยไม่สามารถทำ TIPS และไม่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายตับ แนะนำส่งต่อสถาบันที่มีความพร้อมเพื่อทำ surgical shunt ซึ่งมีหลายเทคนิคการผ่าตัดขึ้นอยู่กับการประเมินของศัลยแพทย์[322-324]

คำถามที่ 6.7: ผู้ป่วยเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาแล้ว ควรได้รับการรักษาต่ออย่างไรเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ

ข้อเสนอแนะที่ 6.7: การรักษาหลักเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร ได้แก่ การให้ยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBBs) ร่วมกับการทำ endoscopic variceal ligation (EVL)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 77% เห็นด้วย 21% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำ ดังนั้นควรเริ่มให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำทันทีหลังจากควบคุมภาวะเลือดออกได้หรือภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ โดยการรักษาหลัก ได้แก่ การให้ยากลุ่ม NSBBs (propranolol หรือ carvedilol) ร่วมกับการทำ EVL[325] ในรายที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งสามารถให้การรักษาเพียงวิธีเดียว ได้แก่ ยากลุ่ม NSBBs อย่างเดียว หรือ EVL อย่างเดียว สำหรับรายที่ยังเกิดเลือดออกซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา NSBBs ร่วมกับการทำ EVL ควรพิจารณารักษาด้วย TIPS[217, 304] นอกจากนั้นอาจสามารถพิจารณา TIPS เป็นการรักษาวิธีแรกเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีข้อบ่งชี้อื่นในการรักษาด้วย TIPS อยู่แล้ว เช่น มี refractory ascites

คำถามที่ 6.8: แนวทางการรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกจาก portal hypertensive gastropathy (PHG) เป็นอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 6.8: แนวทางการรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกจาก PHG ประกอบไปด้วยยา non-selective beta-blockers (NSBBs), argon plasma coagulation (APC) และ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) โดยพิจารณาเลือกใช้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 46% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 1%

คำอธิบาย

Portal hypertensive gastropathy (PHG) เป็นความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่พบในผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูง โดยสามารถทำให้เกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง สำหรับการรักษาภาวะเลือดออกเฉียบพลันจาก PHG นั้นโดยทั่วไปไม่แตกต่างจากการรักษาภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร[324] ได้แก่ การให้สารน้ำเบื้องต้น การให้ยาลดความดันพอร์ทัล และยาปฏิชีวนะ สำหรับการรักษาด้วยการส่องกล้องที่แนะนำได้แก่ วิธี argon plasma coagulation (APC) และการให้ยา NSBBs เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำเมื่อเลือดหยุดดีแล้ว และผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่ สำหรับการรักษาภาวะเลือดออกเรื้อรังจาก PHG ประกอบไปด้วยการให้ธาตุเหล็กเสริมเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางร่วมกับการให้ยา NSBBs ในกรณีที่ไม่สามารถหยุดเลือดได้ด้วยการให้การรักษาข้างต้น สามารถพิจารณาการรักษาด้วย TIPS หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้าม หรือการ

ผ่าตัด surgical shunt ในกรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ TIPS[322, 323] สำหรับการปลูกถ่ายตับจะพิจารณาในกรณีผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังที่เข้าเกณฑ์ปลูกถ่ายตับและไม่มีข้อห้ามการปลูกถ่ายตับ[323]

สำหรับการป้องกันการเกิดเลือดออกครั้งแรก (primary prophylaxis) จาก PHG นั้น สามารถเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม NSBBs ในรายที่มี PHG ชนิดรุนแรง (severe PHG) หรือหากผู้ป่วยตรวจพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารร่วมด้วย เนื่องจากเป็นลักษณะที่บ่งชี้ถึงภาวะ CSPH

บทที่ 7

Hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 7 Hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

Hepatic encephalopathy (HE) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติทางสมองที่พบในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน (type A) ผู้ที่มี portosystemic shunt (type B) และผู้ป่วยโรคตับแข็ง (type C) ในแนวทางเวชปฏิบัตินี้จะกล่าวเฉพาะ HE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเท่านั้น โดยอาการของผู้ป่วยมักแสดงออกทางความผิดปกติทางระบบประสาท หรืออาการทางจิตเวชได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่แสดงอาการจนถึงไม่รู้สึกตัว โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการง่วงซึมหรือสับสน อาจเกิดขึ้นที่บ้านหรือขณะนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยบางรายอาจมีบุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง หรือพฤติกรรมแปลกประหลาด เช่น ก้าวร้าว เอะอะโวยวาย การตรวจร่างกายมักพบความผิดปกติในการรับรู้ (cognitive) การรู้สติ (consciousness) และการเคลื่อนไหว (motor) เช่น asterixis[326, 327]

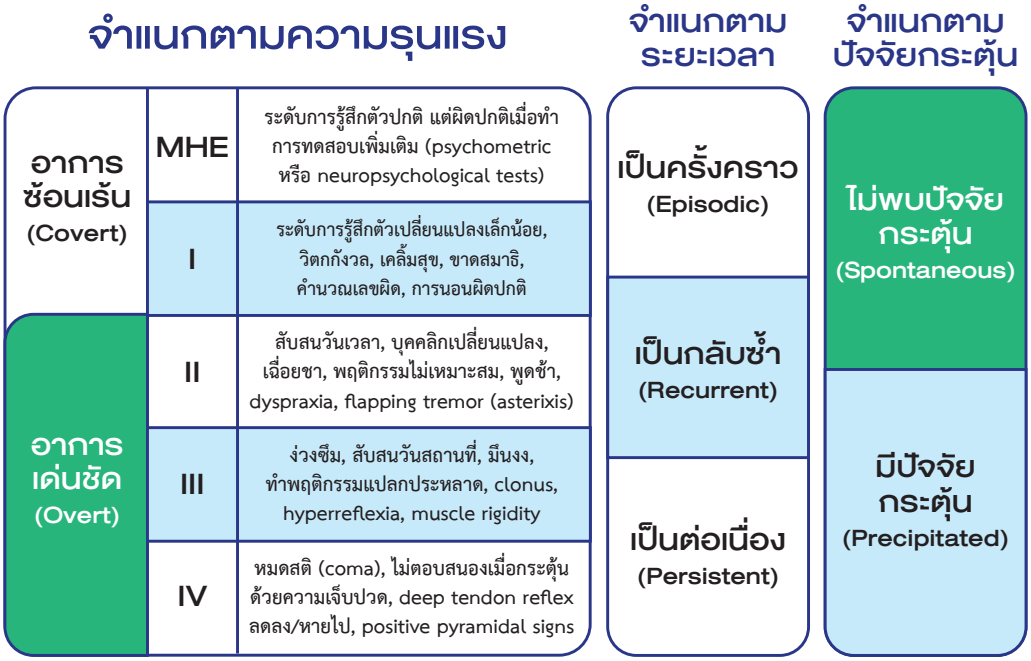
การจำแนกความรุนแรงของ HE นิยมใช้การแบ่งตามเกณฑ์ West Haven Criteria อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติพบว่าสามารถแยกภาวะ minimal HE และ HE ระดับที่ 1 ออกจากกันได้ยาก เนื่องจากมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง ต้องใช้การทดสอบทาง psychometric และ neuropsychological ที่ยุ่งยาก และมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ทับซ้อนกันอยู่ ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรเรียก minimal HE และ HE ระดับที่ 1 ว่า covert HE ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะสับสน หรือซึมชัดเจนเรียกว่า overt HE โดยสามารถแบ่ง overt HE ตามความรุนแรงตาม West Haven Criteria เป็น HE ระดับที่ 2-4 และสำหรับผู้ป่วยวิกฤติที่มี HE ระดับที่ 3-4 ควรแบ่งความรุนแรงเพิ่มเติมด้วย Glasgow coma scale เพื่อให้สามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยได้ดีขึ้น[328] นอกจากนี้ควรแยกลักษณะการดำเนินโรค HE ว่าเป็นแบบ episodic หรือแบบ recurrent (เกิดขึ้นซ้ำมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งภายใน 6 เดือน) หรือแบบ persistent (มีอาการคงอยู่ตลอดไม่กลับสู่ภาวะปกติระหว่างช่วงที่มีการเกิดซ้ำของ OHE[326, 327] แสดงในรูปที่ 7.1

ระบาดวิทยา

ความชุกของ overt HE จะพบเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคตับแข็งที่เพิ่มขึ้น โดยพบได้ร้อยละ 10-14 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วไป[328, 329] และร้อยละ 16-25 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B และ C[330, 331] ความชุกของ covert HE จากการวินิจฉัยโดย psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของตับแข็ง โดยพบได้ร้อยละ 27, 42 และ 60 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A, B และ C ตามลำดับ[332] สำหรับ overt HE พบว่าอุบัติการณ์สะสมของการเกิด overt HE ครั้งแรกเท่ากับร้อยละ 5-25 ภายใน 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยโรคตับแข็ง โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบซี และแอลกอฮอล์ อายุมาก มวลกล้ามเนื้อน้อย มีโรคเบาหวาน และที่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นของตับแข็งร่วมด้วย[327, 333]

ความสำคัญ และพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี overt HE ถือว่ามีพยากรณ์โรคไม่ดี มีโอกาสเกิด overt HE ซ้ำร้อยละ 40 ในเวลา 1 ปี และมีอัตรารอดชีวิตประมาณร้อยละ 40 และ 20 ที่ 1 ปี และ 3 ปี ตามลำดับ[334] โดยภาวะ overt HE จะส่งผลกระทบโดยตรงต่อผู้ป่วย ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง อัตรานอนโรงพยาบาลภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบโดยอ้อมต่อครอบครัวและผู้ดูแลอย่างมาก ตลอดจนเพิ่มค่าใช้จ่ายในระบบสาธารณสุขโดยรวม[326, 327]



รูปที่ 7.1: การจำแนกความรุนแรงและชนิดของภาวะ hepatic encephalopathy

การวินิจฉัยและการประเมินอื่นๆ

การวินิจฉัยภาวะ overt HE อาศัยอาการแสดงทางคลินิกเป็นสำคัญโดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจพิเศษ โดยลักษณะผู้ป่วยควรมีตับแข็งระดับค่อนข้างรุนแรง และ/หรือมี portosystemic shunt ผู้ป่วยสามารถมีอาการแสดงทางระบบประสาทหลากหลายตามระดับความรุนแรงของโรค ซึ่งความผิดปกติทาง motor ที่พบได้บ่อยคือ อาการสั่นกระพือ (flapping tremor หรือ asterixis) อย่างไรก็ตามการตรวจพบ flapping tremor ไม่ได้มีความจำเพาะต่อภาวะ HE (สามารถพบได้ในภาวะอื่น เช่น uremia) ทั้งนี้อาการแสดงทางระบบประสาทที่พบน้อยในภาวะ HE ได้แก่ extrapyramidal dysfunction, hepatolenticular degeneration, myelopathy, seizure, focal neurological deficits และ involuntary movements โดยการจำแนกลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของ overt HE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งมักอ้างอิงตาม West Haven Criteria สรุปในรูปที่ 7.1

การวินิจฉัยภาวะ overt HE จึงต้องใช้ข้อมูลจากซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และรังสีวิทยาที่เหมาะสม เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะอื่นที่สามารถทำให้มีอาการคล้ายกัน (ตารางที่ 7.1) ภาวะ overt HE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งมักมีปัจจัยกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ (โดยเฉพาะ spontaneous bacterial peritonitis, SBP) เลือดออกในทางเดินอาหาร โพแทสเซียมต่ำ ภาวะเลือดเป็นด่าง ท้องผูก ยานอนหลับ การขาดน้ำ และการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป การสืบค้นหาปัจจัยกระตุ้นและรีบทำการแก้ไขมีความสำคัญมาก

ตารางที่ 7.1 การวินิจฉัยแยกโรคซึมสับสนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

กลุ่มโรค	ชื่อโรค
แอลกอฮอล์	Intoxication, withdrawal, seizure
ความผิดปกติทางโภชนาการ	Wernicke's encephalopathy
ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์	Hyponatremia, hypernatremia, hypercalcemia
ความผิดปกติของน้ำตาล	Hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactic acidosis
ผลจากยา	Benzodiazepines, neuroleptics, opioids
การติดเชื้อ	Sepsis, CNS infection
ความผิดปกติของสมอง	Chronic subdural hematoma, stroke
ภาวะอื่นๆ	Organ failure, systemic inflammatory response syndrome, psychiatric disorders, non-convulsive epilepsy

คำถามที่ 7.1: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติ การตรวจซีรั่มแอมโมเนียมีประโยชน์ในการวินิจฉัย hepatic encephalopathy (HE) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.1: ไม่แนะนำการวินิจฉัย HE ด้วยการตรวจวัดการเพิ่มขึ้นระดับซีรั่มแอมโมเนีย

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 28% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

HE เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของระบบประสาทที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง กลไกหนึ่งของการเกิดโรค ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับซีรั่มแอมโมเนีย ซึ่งแอมโมเนียสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าไปในเซลล์สมองทำให้เกิด HE[335] มีการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของซีรั่มแอมโมเนียสัมพันธ์กับความรุนแรงของ HE อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับซีรั่มแอมโมเนียไม่มีความจำเพาะกับ HE เนื่องจากสามารถพบได้ในภาวะ encephalopathy ชนิดอื่นได้โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรคตับแข็ง เช่น ภาวะ sepsis encephalopathy[336] หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งบางรายสามารถพบระดับซีรั่มแอมโมเนียสูงแม้ว่าจะหายจากภาวะ HE แล้ว[337] นอกจากนี้พบว่าระดับซีรั่มแอมโมเนียในอาสาสมัครสุขภาพปกติและผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่มีภาวะ HE มีค่าที่หลากหลายโดยไม่มีอาการทางคลินิก[338] ด้วยหลักฐานข้อมูลการศึกษาดังกล่าวจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ซีรั่มแอมโมเนียในการวินิจฉัย HE อย่างไรก็ตามระดับของซีรั่มแอมโมเนียอาจมีประโยชน์ในการช่วยคัดผู้ป่วยออก โดยระดับซีรั่มแอมโมเนียที่ปกติ สามารถใช้ในการคัดภาวะ HE ออกได้โดยมีค่า negative predictive value เท่ากับร้อยละ 48.6[339, 340] ประโยชน์อื่นของซีรั่มแอมโมเนีย ได้แก่ ระดับซีรั่มแอมโมเนียสูงช่วยพยากรณ์ความจำเป็นในการต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคตับและการเสียชีวิต[341] แต่ไม่มีประโยชน์ในการตรวจติดตามซีรั่มแอมโมเนียในขณะทำการรักษา HE[342]

คำถามที่ 7.2: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติ การตรวจทางรังสีวิทยา มีประโยชน์ในการวินิจฉัย hepatic encephalopathy (HE) หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.2: การวินิจฉัย HE ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติไม่มีประโยชน์ แต่อาจจะมีประโยชน์ช่วยแยกโรคในสมองอื่นๆ ในกรณีที่ประวัติหรือการตรวจร่างกายไม่สามารถแยกโรคได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 58% เห็นด้วย 39% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 3%

คำอธิบาย

การตรวจลักษณะทางรังสีวิทยาของสมองด้วยวิธีการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองไม่มีความจำเพาะในการวินิจฉัย HE ชนิดที่มีสติสัมปชัญญะผิดปกติ เช่น อาจจะพบสมองบวมทั่วๆ ในผู้ป่วย HE บางราย[343] การตรวจทางรังสีดังกล่าวมีประโยชน์เพื่อวินิจฉัยโรคที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนโครงสร้างของสมอง[344] เช่น เลือดออกในสมองชนิด intracerebral hemorrhage หรือ subdural hematoma ที่อาจพบในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตามการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองชนิด structural MRI สามารถวินิจฉัยการเกิด portosystemic shunt ได้ โดยพบ bilateral symmetric pallidal hyperintensities ใน T1-weighted MR ในขณะที่ T2-weighted images ปกติ[345, 346] ทั้งนี้ลักษณะสัญญาณ MR ที่ผิดปกติดังกล่าวจะพบมากขึ้นหลังการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) หรือหายไปหลังการปลูกถ่ายตับ ด้วยเหตุผลดังกล่าวการตรวจ MR จึงไม่สามารถใช้วินิจฉัย HE ได้

สำหรับผู้ป่วย minimal HE (มีสติสัมปชัญญะปกติ) การตรวจด้วยเทคนิคพิเศษอาจจะช่วยวินิจฉัยได้ เช่น การตรวจโดย MR spectroscopy ซึ่งเป็นวิธีการตรวจวัดสัญญาณของสาร metabolite ชนิดต่างๆ ที่สะสมอยู่ในสมอง เพื่ออธิบายปรากฏการณ์และพยาธิสภาพของการเกิดโรคในสมอง มีหลายการศึกษาพบว่าการตรวจ proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (1H

NMR) มีประโยชน์ในการวินิจฉัย HE[347-349] และการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานพบว่าการตรวจด้วยเครื่อง MR spectroscopy สามารถวินิจฉัยแยก minimal HE ออกจากไม่มี HE ได้[350] คือพบว่า parietal lobe เป็นตำแหน่งที่พบความเปลี่ยนแปลงที่มีความจำเพาะกับ HE พบการลดระดับของ myoinositol และ choline ในขณะที่การเพิ่มขึ้นของสัดส่วน glutamine ต่อ glutamate มีความสัมพันธ์กับ HE

คำถามที่ 7.3: การตรวจหาและแก้ไขปัจจัยส่งเสริมการเกิด hepatic encephalopathy (HE) มีประโยชน์ในการป้องกันและรักษา overt HE หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 7.3: การตรวจหาและแก้ไขปัจจัยส่งเสริมการเกิด HE มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการป้องกันและรักษา overt HE

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 74% เห็นด้วย 26%

คำอธิบาย

การตรวจหาและแก้ไขปัจจัยส่งเสริมการเกิด HE เป็นขั้นตอนเบื้องต้นของการรักษา overt HE และช่วยลดการเกิด HE ซ้ำจากปัจจัยส่งเสริมที่สามารถรักษาและป้องกันได้ โดยหากได้รับการแก้ไขปัจจัยดังกล่าวสามารถรักษา overt HE ให้หายได้ประมาณร้อยละ 90[351] โดยปัจจัยส่งเสริมที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อโดยเฉพาะ SBP ภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหาร อาการท้องผูก ภาวะขาดน้ำ ความผิดปกติของของอิเล็กโทรไลต์ ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย โดยพบว่าประมาณร้อยละ 73 ของผู้ป่วยมีปัจจัยส่งเสริมมากกว่า 1 ปัจจัย[352-354] จากผลของการศึกษาแบบไปข้างหน้าพบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ติดเชื้อแบคทีเรียเกิด HE[355] ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหาร นอกจากการรักษาสาเหตุของการเกิดเลือดออกแล้ว การให้ยา lactulose และการล้างลำไส้สามารถป้องกันการเกิด HE ได้[356, 357] จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาไปข้างหน้าพบว่า

การเพิ่มการขับถ่ายอุจจาระด้วยการให้ยาระบายทั้งกลุ่ม polyethylene glycol และ/หรือ lactulose สามารถทำให้ผู้ป่วย HE มีอาการดีขึ้นภายใน 24 ชม.และสามารถลดระยะเวลานอนโรงพยาบาลได้[358]

คำถามที่ 7.4: ยา lactulose มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษา overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.4: ยา lactulose มีประโยชน์ในการรักษา overt HE

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 86% เห็นด้วย 14%

คำอธิบาย

ยา lactulose เป็นยาระบายที่ไม่ถูกดูดซึมในลำไส้เล็ก เพิ่มความเป็นกรดในลำไส้ ลดการดูดซึมและการสร้างแอมโมเนีย จึงเป็นยาตัวแรกที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา overt HE ร่วมกับการรักษาปัจจัยที่ทำให้เกิด ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานก่อนหน้านี้แสดงว่า lactulose ไม่มีประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญใน overt HE[359] แต่การศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานต่อมาที่รวบรวมงานวิจัยจำนวนเพิ่มขึ้นพบว่าการให้ยา lactulose มีประโยชน์ในการรักษา overt HE[360] ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ เช่น เลือดออกจากทางเดินอาหาร การติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง ภาวะ hepatorenal syndrome และภาวะตับวาย รวมถึงอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย HE ชนิดเฉียบพลันอีกด้วย โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากยา lactulose แต่อาจพบผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น ท้องเสีย ท้องอืด ลมในท้องและคลื่นไส้

การให้ยา lactulose ชนิดรับประทาน แนะนำให้ขนาด 15-45 มล.ทุก 2-6 ชม. โดยค่อยๆ ปรับขนาดเพื่อให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระ 2-3 ครั้งต่อวันหรือจนกว่าภาวะ overt HE จะดีขึ้น การให้ยา lactulose ในปริมาณที่มากเกินไปอาจทำให้ผู้ป่วยท้องเสีย ขาดสารน้ำและเกลือแร่ผิดปกติ ไตวาย และเกิดภาวะ overt HE ขึ้นอีกได้และไม่แนะนำให้ lactulose ทางการสวนทวาร

คำถามที่ 7.5: การรักษาอื่นร่วมกับ lactulose (เช่น rifaximin, ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น, แอลบูมิน, probiotics, branched-chain amino acid, l-ornithine l-aspartate และ liver support system) มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษา overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.5: การรักษาอื่นที่ใช้ร่วมกับ lactulose และมีประโยชน์เพิ่มขึ้นในการรักษา overt HE ได้แก่ ยา rifaximin และการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11% ไม่เห็นด้วย 4% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

การรักษาอื่นที่ใช้ร่วมกับ lactulose ในการรักษา overt HE ที่มีประโยชน์ ได้แก่

1 **ยา rifaximin** เป็นยาปฏิชีวนะชนิดออกฤทธิ์กว้าง ถูกดูดซึมในลำไส้น้อยมาก ทำให้ลดจำนวนแบคทีเรียที่ผลิตแอมโมเนียในลำไส้ใหญ่ ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานพบว่ายา rifaximin มีประโยชน์ในการรักษา overt HE ให้หายและอาจช่วยลดการเสียชีวิตได้[361] และมีการศึกษาที่แสดงว่าการให้ rifaximin ร่วมกับ lactulose ช่วยเพิ่มโอกาสการหายของ overt HE ลดเวลานอนโรงพยาบาลและเพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้[362]

2 **แอลบูมิน** ผลจากการวิเคราะห์อภิมานที่รวบรวมผลจากการศึกษารวม 4 งานวิจัยพบว่าการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำมีประโยชน์ในการรักษา overt HE เพิ่มขึ้นจากการรักษามาตรฐานและลดการเกิด overt HE ได้[363] แต่เนื่องจากแอลบูมินมีราคาสูง จึงแนะนำให้ใช้ในกรณีการรักษามาตรฐานไม่ได้ผลหรือมีข้อบ่งชี้อื่นเท่านั้น

สำหรับการรักษาโดย BCAA ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็นชนิดโซ่แบบแยกสาขา ได้แก่ valine, leucine และ isoleucine พบว่ามีปริมาณลดลงในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่ง BCAA เป็นตัวช่วยในการกำจัดแอมโมเนียของกล้ามเนื้อ ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมานพบว่าสามารถลดอาการของ overt HE ได้ แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต[364]

การรักษาที่ไม่พบประโยชน์ชัดเจนในการรักษา overt HE ได้แก่ probiotics, fecal microbiota transplantation (FMT), สังกะสี (zinc), l-ornithine l-aspartate (LOLA) และ liver support system โดยมีข้อมูลเพิ่มเติมดังนี้

- Probiotics ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมาน ไม่พบประโยชน์ในการรักษา overt HE อย่างมีนัยสำคัญ[365]
- FMT จนถึงปัจจุบันยังไม่พบประโยชน์ในการรักษา overt HE อย่างมีนัยสำคัญ
- สังกะสี ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมาน ไม่พบประโยชน์ในการรักษา overt HE อย่างมีนัยสำคัญ แต่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ขาดสังกะสี[366]
- LOLA เป็นโปรตีนที่ช่วยการขับแอมโมเนียออกจากเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ ผลการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมาน ไม่พบประโยชน์ของการให้ LOLA มากกว่าการรักษาตามมาตรฐาน[367]
- Liver support system ผลการศึกษาพบว่าในการรักษา overt HE ของผู้ป่วยโรคตับจะช่วยลดอาการของ overt HE แต่ไม่พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิต[368, 369]

คำถามที่ 7.6: Lactulose มีประโยชน์หรือไม่ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.6: แนะนำให้ lactulose เพื่อเป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ overt HE

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

คำอธิบาย

ผลจากการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เคยมีภาวะ overt HE พบว่าการให้ lactulose ช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ HE เมื่อเทียบกับการไม่ให้ยาในการป้องกัน (มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20 และร้อยละ 47 ตามลำดับในช่วงมัธยฐานการติดตาม 14 เดือน)[334] โดยไม่มีความแตกต่างในแง่ของการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่นนอกจาก HE และอัตราการเสียชีวิต การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานรวบรวมการศึกษาจำนวน 2 การศึกษาและผู้ป่วย 298 รายพบว่าการให้ lactulose ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ HE ได้โดยมีค่า relative risk ในผู้ที่ได้ยาเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ยารักษาเท่ากับ 0.442[370]

แนะนำให้เริ่ม lactulose มื้อละ 30-45 มล.วันละ 3 ครั้ง หลังจากนั้นปรับยาโดยมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระนิ่มวันละ 2-3 ครั้ง โดยอาจพิจารณาหยุดการให้ยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ในผู้ป่วยบางราย หากการทำงานของตับและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยดีขึ้น หรือภาวะ HE นั้นถูกกระตุ้นจากสาเหตุที่ได้รับการแก้ไขแล้วและคาดว่าจะไม่เกิดขึ้นอีก

คำถามที่ 7.7: การรักษาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกับ lactulose (เช่น rifaximin, ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น, แอลบูมิน, probiotics, branched-chain amino acid, l-ornithine l-aspartate และการรักษาทางโภชนาการ) ทำให้มีประโยชน์เพิ่มขึ้นหรือไม่ ในการป้องกันการกลับซ้ำของ overt hepatic encephalopathy (HE)

ข้อเสนอแนะที่ 7.7: การให้ rifaximin ร่วมกับ lactulose มีประโยชน์ในการช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของ HE ในผู้ป่วยที่เกิด HE ที่เกิดขึ้นโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 53% เห็นด้วย 44% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 3%

คำอธิบาย

การใช้ rifaximin มีประโยชน์ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ HE โดยจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าการให้ rifaximin ขนาด 550 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการหายจากการกลับเป็นซ้ำของ HE แล้วพบว่าการให้ rifaximin ช่วยลดโอกาสการเป็นซ้ำของโรคในช่วง 6 เดือนเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 22 และ 46 ตามลำดับ)[371] นอกจากนี้ยังมีผลในแง่ของการลดการนอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องของ HE[371] และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย[372] โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนมาก (ร้อยละ 91) ได้รับการรักษาด้วย lactulose ควบคู่ไปด้วย ดังนั้นจึงแนะนำการให้ rifaximin ร่วมกับ lactulose ในการช่วยลดการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่เกิด HE ที่เกิดขึ้นโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานพบว่าการใช้ rifaximin ร่วมกับ lactulose ลดการกลับเป็นซ้ำของ HE เทียบกับ lactulose อย่างเดียวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า relative risk ในผู้ที่ได้ยาเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ยารักษาเท่ากับ 0.54 โดยไม่มีผลต่อโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย[373] ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะ HE

ในปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่มากเพียงพอที่จะสนับสนุนการรักษาอื่นๆ ได้แก่ probiotics, LOLA, โภชนบำบัด, การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำระยะยาวและ FMT ควบคู่ไปกับการให้ lactulose และ/หรือ rifaximin ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ HE โดยสรุปผลการศึกษาที่มีในปัจจุบันได้ดังนี้

การให้ probiotics จากการศึกษาแบบเปิดเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับ probiotics อย่างเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับ lactulose หรือไม่ได้รับยาป้องกัน พบว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ HE ในกลุ่มที่ได้ probiotics ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน แต่ไม่สูงกว่ากลุ่มที่ได้ lactulose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[374] อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการให้ probiotics ชนิด VSL#3 ไม่ลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ HE แต่ช่วยลดการนอนรพ.ด้วย HE หรือจากภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งอื่นได้เมื่อเทียบกับยาหลอก[375] ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ของการใช้ probiotics ร่วมกับ lactulose ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ HE

LOLA จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ LOLA มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของภาวะ HE ในช่วง 6 เดือนน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 12 และร้อยละ 28 ตามลำดับ)[376] ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการศึกษาประโยชน์ของการใช้ LOLA เปรียบเทียบกับ lactulose หรือการใช้ร่วมกับ lactulose ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ HE

การให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งควบคู่ไปกับการให้ lactulose จากการศึกษาแบบสุ่มพบว่ามีประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ และอัตราการเข้ารับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย HE ได้เมื่อเทียบกับการให้ lactulose เพียงอย่างเดียว[377] ในขณะที่การให้ BCAA นั้น หลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าไม่ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของ HE[378] นอกจากนี้การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานรวบรวมผลจากการศึกษาขนาดเล็ก 2 การศึกษาพบว่าการให้สังกะสีไม่ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของ HE[366]

การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำระยะยาว จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดเล็กศึกษาการให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เคยมีภาวะ HE โดยมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย lactulose และ rifaximin พบว่าการให้แอลบูมินช่วยทำให้ความผิดปกติของการรับรู้และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นได้[379]

การรักษาโดยวิธี FMT จากการศึกษาแบบเปิดขนาดเล็กในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 20 รายที่มีภาวะ HE กลับเป็นซ้ำและได้รับ lactulose ร่วมกับ rifaximin โดยทำการสุ่มกลุ่มละ 10 รายให้ได้รับ FMT ร่วมกับการรักษามาตรฐาน พบว่าการให้ FMT ลดจำนวนครั้งของการเกิด HE ในช่วงเวลา 5 เดือนได้

เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน (6 ครั้งและไม่เกิดตามลำดับ)[380] อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยกลุ่ม FMT ได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมก่อนทำ FMT ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปผลได้ว่าผลการศึกษานี้เกิดจากการทำ FMT อย่างเดียวหรือไม่ ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อยจึงควรมีการทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

คำถามที่ 7.8: ควรให้การป้องกัน overt hepatic encephalopathy (HE) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่เคยเกิด overt HE มาก่อนในกรณีใดบ้างและทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 7.8: การให้ lactulose ทางปากหรือทางสายยางในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร สามารถป้องกันการเกิด overt HE ได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 39% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7%

คำอธิบาย

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารทำให้ระดับแอมโมเนียในเลือดเพิ่มขึ้น และสามารถกระตุ้นให้เกิด overt HE ได้[381] การศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมาณรวบรวมผู้ป่วย 200 รายจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมชนิดไม่ปกปิด 2 การศึกษา พบว่าการให้ lactulose สามารถป้องกันการเกิด overt HE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับการไม่ให้การรักษา (ร้อยละ 7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 28) โดยไม่มีผลต่ออัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยและไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารกลับซ้ำเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ lactulose[357, 382, 383] การรักษาอื่นๆ ที่มีข้อมูลว่าสามารถช่วยป้องกันการเกิด overt HE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ได้แก่ mannitol[384], polyethylene glycol[385], rifaximin[386] และ LOLA[387]

คำถามที่ 7.9: จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะ minimal hepatic encephalopathy (HE) ในทุกรายหรือไม่และอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 7.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการคัดกรองภาวะ minimal HE โดยการใช้ animal naming test และยืนยันการวินิจฉัยภาวะ minimal HE โดยใช้ psychometric test อย่างใด อย่างหนึ่ง สำหรับการรักษาให้รักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย HE โดยใช้ lactulose หรือ rifaximin เป็นต้น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

คำอธิบาย

ภาวะ minimal HE และ covert HE เป็นรูปแบบหนึ่งของ HE ที่อาการไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติด้านการรับรู้ การตอบสนองต่อสิ่งเร้าและพฤติกรรม โดยพบว่าภาวะนี้สัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานและการขับขี่ยานพาหนะที่ลดลง การเกิดปัญหาการนอนหลับและการหกล้ม รวมถึงส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติที่ลดลง[388] นอกจากนั้นพบว่าภาวะนี้สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพที่สั้นลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด overt HE ในอนาคต[389] โดยพบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 20-80 ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง[390] การศึกษาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 27 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated[391] แนวทางการวินิจฉัยภาวะนี้ยังไม่มี gold standard แต่สามารถรวบรวมวิธีการในการวินิจฉัยภาวะนี้ได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ psychometric test และ neurophysiological test โดย psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) เป็นการทดสอบที่ได้รับการศึกษามากที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[392] ซึ่งเป็นการใช้แบบทดสอบจำนวน 5 แบบทดสอบ ใช้เวลาประมาน 20-30 นาที จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงไม่สามารถทำได้ง่ายในเวชปฏิบัติทั่วไป

ดังนั้นในปัจจุบันคำแนะนำสากลปัจจุบันจึงแนะนำให้คัดกรองโดยการทำ animal naming test ซึ่งเป็นการใช้ผู้ป่วยบอกชื่อสัตว์ต่างๆ ให้ได้มากที่สุดในเวลา 60 วินาที โดยจำนวนชื่อสัตว์ที่ผู้ป่วยบอกได้น้อยกว่า 15 หรือ 22 ตัว เป็นค่าที่แนะนำในการคัดกรองภาวะนี้[326, 391] สำหรับการใช้ Encephal App ซึ่งเป็นการทดสอบทาง psychometric ผ่านทางการใช้ smartphone นั้น การศึกษาในผู้ป่วยไทยพบว่ามีความไวและความจำเพาะที่ไม่สูง ดังนั้นจึงยังไม่ได้แนะนำให้นำมาใช้ในการคัดกรอง[393]

สำหรับการรักษาภาวะ minimal HE นั้นไม่แตกต่างจากการรักษา overt HE โดยการรักษาหลักที่มีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ในแง่การเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วยและลดอัตราการเกิด overt HE ภายหลัง ได้แก่การใช้ lactulose และ rifaximin[394]

บทที่ 8

ภาวะโภชนาการและการดูแลทั่วไป ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 8 ภาวะโภชนาการและการดูแลทั่วไปในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

โรคตับแข็ง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของร่างกายหลายระบบ จึงสามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาหลายอย่าง การป้องกันและประเมินภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งจึงเป็นสิ่งที่สำคัญ นอกเหนือจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันพอร์ทัลสูง แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาการดูแลรักษาโรคตับแข็งดังนี้

- **การรักษาสุขภาพทั่วไปของผู้ป่วยโรคตับแข็ง** ประกอบด้วยการได้รับวัคซีนที่เหมาะสม การแนะนำให้หยุดหรือหลีกเลี่ยงแอลกอฮอล์และบุหรี่ รวมถึงการประเมินความเสี่ยงและป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

- **การให้โภชนาการอย่างเหมาะสม** เป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมากต่อผู้ป่วยโรคตับแข็ง พบว่าโรคตับแข็งทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) ได้ถึงร้อยละ 20-60[395, 396] ซึ่งส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการคัดกรองและการให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม รวมถึงการแนะนำกิจกรรมทางกาย (physical activity) อย่างเพียงพอจึงมีความสำคัญ[397]

- **การดูแลอาการที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต** ของผู้ป่วยโรคตับแข็งเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ปวด หายใจไม่สะดวก (breathlessness) ตะคริว (muscle cramps) การนอนที่ผิดปกติ (sleep disturbance และ daytime sleepiness) กลุ่มอาการทางจิตอารมณ์ (psychological symptoms) ได้แก่ ภาวะซึมเศร้าและภาวะวิตกกังวล และ sexual dysfunction มากที่สุด[172] เนื่องจากอาการดังกล่าวมีความไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นการเฝ้าระวังและติดตามจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

- **การป้องกันการบาดเจ็บซ้ำเติมของตับ** ประกอบด้วยการหลีกเลี่ยงสารพิษที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อตับ (hepatotoxin) ได้แก่ การปรับขนาดยาให้เหมาะสม การหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารเสริมหรือสารประกอบที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของตับมากขึ้น รวมถึงแนะนำการใช้ยาแก้ปวดในขนาดที่เหมาะสมได้แก่ acetaminophen (ขนาดยาไม่เกิน 2,000 มก./วัน)[398, 399] และไม่แนะนำการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกราย[399]

- **การตรวจคัดกรองเฝ้าระวังมะเร็งตับ** ชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) แนะนำให้คัดกรองในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายด้วยวิธีอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนร่วมกับการตรวจระดับซีรั่ม alfa-fetoprotein (AFP) ทุก 6 เดือน ยกเว้นในกรณีที่เป็นตับแข็งในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh C ที่ไม่มีข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับ[400, 401] (รายละเอียดเพิ่มเติมในแนวทางการดูแลมะเร็งตับในประเทศไทย พ.ศ. 2564)

- **ประเมินผู้ป่วยโรคตับแข็ง** ที่มีข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ เพื่อได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

- **การเฝ้าระวังภาวะกระดูกบาง** (osteopenia) และกระดูกพรุน (osteoporosis) โดยพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีภาวะกระดูกพรุนร้อยละ 12-55[402] ซึ่งมากกว่าประชากรทั่วไป และพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมักมีอาการล้มได้บ่อย[403] ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดกระดูกหัก ส่งผลต่ออัตราการบาดเจ็บและเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น

- **การตั้งเป้าหมายการรักษาโรคตับแข็ง** เป็นสิ่งที่พึงประเมินในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกราย ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ทุกระยะ ควรส่งให้แพทย์สหสาขาวิชาชีพประเมินการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) ซึ่งพบว่าเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งและผู้ดูแล[404]

คำถามที่ 8.1: การประเมินภาวะทุพโภชนาการและมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งทำได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายควรได้รับการคัดกรองทางโภชนาการ (nutrition screening) โดยจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงเมื่อมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1). Child-Pugh C หรือ 2). ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) <18.5 กก/ม.2 หรือ 3). ความเสี่ยงสูงจากเครื่องมือคัดกรองทางโภชนาการ โดยแนะนำเครื่องมือ Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 38% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 4%

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความเสี่ยงสูงจากการคัดกรองทางโภชนาการ ควรได้รับการประเมินทางโภชนาการ (nutrition assessment) และการประเมินมวลกล้ามเนื้อ เครื่องมือประเมินและวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการที่แนะนำ คือ subjective global assessment (SGA), the Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA), และ Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 38% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 4%

ข้อเสนอแนะที่ 8.1.3: การประเมินกล้ามเนื้อ เครื่องมือที่สามารถใช้ได้ง่ายในทางปฏิบัติ ได้แก่ การวัดการทำงานของกล้ามเนื้อโดย handgrip strength test และการวัดมวลกล้ามเนื้อด้วยวิธี bioelectrical impedance analysis (BIA) สามารถใช้ค่า skeletal muscle index (SMI) ที่กระดูกสันหลังระดับ L3 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการทำเอกซเรย์ ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อยู่แล้วและสามารถวัดได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) โดยพบความชุกของภาวะทุพโภชนาการถึงร้อยละ 20-50[405] สำหรับในประเทศไทยพบความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 18-92 ขึ้นกับวิธีที่ใช้ประเมินภาวะโภชนาการ นอกจากนี้ความชุกและความรุนแรงของภาวะทุพโภชนาการจะเพิ่มขึ้นตามการทำงานของตับที่แย่ลง โดยความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A, B และ C เท่ากับร้อยละ 56-62, 76-100 และ 59-100 ตามลำดับ[406] สำหรับภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยพบความชุกถึงร้อยละ 30-70[397] ภาวะทุพโภชนาการและภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยส่งผลให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยแย่ลง โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อน การทำงานของตับที่แย่ลงและอัตราการเสียชีวิต[407-409] ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายจึงควรได้รับการคัดกรองทางโภชนาการ (nutrition screening) ถ้ามีความเสี่ยงสูงจากการคัดกรองควรได้รับการประเมินทางโภชนาการ (nutrition assessment) และการประเมินกล้ามเนื้อต่อไป[395, 397, 405]

สำหรับการคัดกรองทางโภชนาการ ทางสมาคม European Association for the Study of the Liver (EASL)[405] แนะนำว่าจะจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง เมื่อมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ 1). โรคตับแข็ง Child-Pugh C หรือ 2). มีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) น้อยกว่า 18.5 กก./ม.^{2} หรือ

3). ความเสี่ยงสูงจากเครื่องมือคัดกรองที่ได้รับการทดสอบและเป็นที่ยอมรับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งเครื่องมือที่มีหลักฐานสนับสนุนถึงประสิทธิภาพและได้รับการยอมรับมากที่สุด ได้แก่ Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT)[395, 397, 405] สำหรับเครื่องมือคัดกรองอื่นที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ liver disease undernutrition screening tool และ nutrition risk screening (NRS)[395, 405] อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพต่อไป

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความเสี่ยงสูงจากการคัดกรอง ควรได้รับการประเมินทางโภชนาการต่อไป โดยควรซักประวัติที่สำคัญ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก โดยถือว่ามีน้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อมีน้ำหนักลดลงโดยไม่ตั้งใจมากกว่าร้อยละ 5 ในระยะเวลาน้อยกว่า 6 เดือน และมากกว่าร้อยละ 10 ในระยะเวลามากกว่า 6 เดือน[410] ควรซักประวัติการรับประทานอาหาร ซึ่งประกอบด้วย จำนวนมื้อ ปริมาณในแต่ละมื้อ ชนิดอาหาร และเวลาที่รับประทาน สาเหตุที่ทำให้รับประทานอาหารได้ลดลง[405] และโรคร่วมอื่น การตรวจร่างกาย ได้แก่ การชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง และคำนวณดัชนีมวลกาย และการประเมินมวลกล้ามเนื้อซึ่งจะกล่าวต่อไป โดยอาจใช้เครื่องมือประเมินทางโภชนาการที่ได้รับการทดสอบในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ subjective global assessment (SGA) และ the Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA)[395, 405] นอกจากนี้ปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญทางโภชนาการทั่วโลกมีการสร้าง Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria เพื่อใช้ในการประเมินและวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการ โดยมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคตับแข็งเช่นกัน[411-413] ดังนั้นจึงสามารถใช้ในการช่วยประเมินและวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้ การวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการโดย GLIM criteria สามารถทำได้ถ้าผู้ป่วยมีอย่างน้อย 1 phenotypic criteria และ 1 etiologic criteria

ทั้งนี้การประเมินทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ที่มีภาวะท้องมานและบวมน้ำ ค่าดัชนีมวลกายจะสูงกว่าความเป็นจริงทำให้เชื่อถือได้ลดลง จึงอาจใช้การประมาณน้ำหนักแห้งเพื่อคำนวณดัชนีมวลกายแทน โดยหักลบน้ำหนักร้อยละ 5, 10 และ 15 ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานน้อย ปานกลางและมากตามลำดับ และหักลบน้ำหนักเพิ่มร้อยละ 5 ถ้ามีขาบวมทั้งสองข้าง[405] นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักจะเชื่อถือได้น้อย เนื่องจากอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของน้ำในช่องท้องและภาวะบวม

สำหรับวิธีมาตรฐานสำหรับการประเมินกล้ามเนื้อแนะนำให้ใช้ค่า skeletal muscle index (SMI) ที่กระดูกสันหลังระดับ L3 ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่องท้อง เนื่องจากเป็นกล้ามเนื้อแกนกลางร่างกาย (core muscle) ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะกล้ามเนื้อฝ่อจากการเคลื่อนไหวที่ลดลง (disuse atrophy) และภาวะบวมน้ำน้อย[397, 405, 414] อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ตรวจทางรังสีดังกล่าวเพียงเพื่อประเมินมวลกล้ามเนื้อเพียงอย่างเดียว เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการได้รับรังสีและมีค่าใช้จ่ายสูง[397] โดยสามารถใช้เครื่องมืออื่นในการประเมิน ได้แก่ dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ซึ่งสามารถทำได้พร้อมกับการวัดมวลกระดูก อย่างไรก็ตามมีการได้รับรังสีเช่นกัน วิธี bioelectrical impedance analysis (BIA) ซึ่งเป็นการวัดความต้านทานไฟฟ้า โดยสามารถใช้ได้ทั้งค่า appendicular skeletal muscle index (ASMI) และ phase angle มาใช้ในการประเมิน อย่างไรก็ตามภาวะท้องมานและบวมน้ำจะมีผลต่อความต้านทานไฟฟ้าทำให้ความน่าเชื่อถือลดลง มีการศึกษาพบว่าในกรณีนี้การใช้ค่า phase angle จะเชื่อถือได้มากกว่า หรืออาจใช้การวัดการทำงานของกล้ามเนื้อ ด้วยวิธี handgrip strength test และ short physical performance battery test (SPPB)[397, 405, 414] สำหรับจุดตัดที่บอกว่ามีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยแสดงใน**ตารางที่ 8.1**[415, 416] อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติอาจใช้เครื่องมือที่หาได้ง่าย สามารถทำได้ข้างเตียง และใช้ในการตรวจติดตามได้ เช่น BIA หรือการวัดการทำงานของกล้ามเนื้อด้วย handgrip strength test โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ handgrip strength test แทนการวัดค่า SMI จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ใน GLIM criteria มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการและช่วยพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ[417]

ตารางที่ 8.1 จุดตัดที่เหมาะสมในการวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย

สิ่งที่ประเมิน	วิธีการประเมิน	เพศ	จุดตัดที่แนะนำในการวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย	
			JSH พ.ศ. 2558	AWGS พ.ศ. 2562
มวลกล้ามเนื้อ	เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ตำแหน่ง L3 (SMI)	ชาย	<42 ตร.ซม./ม.^{2}	
		หญิง	<38 ตร.ซม./ม.^{2}	
	DEXA (ASMI)	ชาย		<7 กก./ม.^{2}
		หญิง		<5.4 กก./ม.^{2}
	BIA (ASMI)	ชาย	<7 กก./ม.^{2}	<7 กก./ม.^{2}
		หญิง	<5.4 กก./ม.^{2}	<5.4 กก./ม.^{2}
	BIA (phase angle)	ชาย	≤5.6°	
		หญิง	≤5.4°	
การทำงานของกล้ามเนื้อ	Handgrip strength test	ชาย	<26 กก.	<26 กก.
		หญิง	<18 กก.	<18 กก.
	SPPB			≤9

คำย่อ: SMI, skeletal muscle index; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; ASMI, appendicular skeletal muscle mass index; BIA, bioelectrical impedance analysis; SPPB, short physical performance battery test

คำถามที่ 8.2: การดูแลทางด้านโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีแนวทางอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับพลังงานอย่างน้อย 30-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วนควรได้รับพลังงานตามดัชนีมวลกาย กล่าวคือ

- 25-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย 30-40 กก./ม.2 และ
- 20-25 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย >40 กก./ม.2 และ
- ควรได้รับโปรตีนอย่างน้อย 1.2-1.5 กรัม/กก./วัน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 70% เห็นด้วย 30%

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรรับประทานอาหารสุกสะอาดหลากหลายและดีต่อสุขภาพ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือโรคตับแข็ง ระยะ decompensated แนะนำให้รับประทานอาหารมื้อดึก (late evening snack) เพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 74% เห็นด้วย 26%

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานและบวม ควรจำกัดการรับประทานเกลือน้อยกว่า 5 ก./วัน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 31% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 2%

ข้อเสนอแนะที่ 8.2.4: ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รับประทานอาหารไม่เพียงพอ ควรพิจารณาให้อาหารเสริมทางการแพทย์ (oral nutritional supplements, ONS) อาหารทางระบบทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) และอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) ตามลำดับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 65% เห็นด้วย 30% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมักพบภาวะการอักเสบซึ่งส่งผลให้ความต้องการพลังงานพื้นฐาน (resting energy expenditure, REE) และการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อ (muscle proteolysis) เพิ่มขึ้น มีการศึกษาโดยการวัดความต้องการพลังงานโดยวิธี indirect calorimetry ซึ่งจัดเป็นวิธีมาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความต้องการพลังงานระหว่าง 30-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน[418, 419] และต้องการโปรตีนสูงมากกว่าคนปกติ คืออย่างน้อย 1.2 กรัม/กก./วัน ในการคงสมดุลไนโตรเจนให้เป็นบวก เพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ[420, 421] ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับแข็งจึงควรได้รับพลังงานอย่างน้อย 30-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน และโปรตีน 1.2-1.5 กรัม/กก./วัน[395, 397, 405] สำหรับผู้ป่วย

โรคตับแข็งที่มีโรคอ้วน (obesity) ถึงแม้ไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนถึงพลังงานที่ควรได้รับตามดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) แต่การลดน้ำหนักมักจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคตับแข็งจากภาวะตับคั่งไขมัน[422] ดังนั้นจึงแนะนำพลังงานที่เหมาะสมปรับตามค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วน และไม่มีภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลัน (acute illness) กล่าวคือ 25-35 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย 30-40 กก./ม.^{2} และ 20-25 กิโลแคลอรี่/กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย >40 กก./ม.^{2} โดยใช้น้ำหนักในอุดมคติ (ideal body weight, IBW)[397]

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับคำแนะนำให้รับประทานอาหารที่หลากหลาย และดีต่อสุขภาพคล้ายคนปกติ ควรเน้นให้รับประทานโปรตีนให้เพียงพอดังที่กล่าวไปแล้ว และไม่ควรงดอาหารโดยไม่จำเป็นโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะทุพโภชนาการ[405] พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งยังเกิดการสลายมวลกล้ามเนื้อได้เร็ว (accelerated state of starvation) เมื่อเทียบกับคนปกติเมื่ออดอาหารในระยะเวลาเท่ากัน เนื่องจากมีการสะสมไกลโคเจนลดลงจากการทำงานของตับที่แย่ลง ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะระยะ decompensated หรือมีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยจึงไม่ควรให้มีช่วงอดอาหาร (fasting time) เป็นระยะเวลานาน โดยควรเสริมอาหารมื้อดึก (late evening snack) ซึ่งมักให้รับประทานหลัง 20.00 น. หรือก่อนนอน และรับประทานอาหารมื้อเช้าให้เร็ว (early breakfast) นอกจากนี้ในระหว่างวันควรรับประทานอาหารทุก 3-4 ชั่วโมง โดยการรับประทานอาหารมื้อเช้า กลางวัน เย็น และเสริมอาหารว่างเช้าและอาหารว่างบ่าย[395, 397, 405] มีการศึกษาพบว่าการรับประทานอาหารมื้อดึก สามารถช่วยในการลดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ สำหรับอาหารมื้อดึกสามารถรับประทานเป็นอาหารปกติ หรืออาหารเสริมทางการแพทย์ (oral nutritional supplements, ONS) ได้[423, 424] นอกจากนี้ควรเลือกรับประทานอาหารที่สุกสะอาด เลี่ยงอาหารทะเลที่ไม่สุก เช่น หอยนางรมสด เนื่องจากอาจเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงได้ เลี่ยงอาหารแห้ง เช่น ถั่วลิสง พริกแห้ง ข้าวโพด กระเทียมที่เก็บรักษาไม่ดี เนื่องจากอาจมีสารอะฟลาท็อกซิน (aflatoxin) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับได้

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานและบวมน้ำ ควรแนะนำให้จำกัดการรับประทานเกลือน้อยกว่า 5 ก./วัน (เท่ากับโซเดียมน้อยกว่า 2 ก./วัน) หรือเท่ากับเกลือประมาณ 1 ช้อนชาต่อวัน[395, 405] อย่างไรก็ตามพบว่าการจำกัดโซเดียมที่มากเกินไป (<1.4 ก./วัน) อาจเกิดผลเสียให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ลดลง[405] ดังนั้นถ้าพบว่าการจำกัดโซเดียมทำให้รับประทานอาหารได้น้อย สามารถแนะนำให้ปรุงรสชาติอาหารเพิ่มเติมได้[397]

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รับประทานอาหารไม่เพียงพอ ควรพิจารณาให้อาหารเสริมทางการแพทย์ ถ้ายังรับประทานไม่เพียงพอควรพิจารณาให้อาหารทางระบบทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) และถ้ายังไม่เพียงพอหรือทางเดินอาหารไม่สามารถทำงานได้ เช่น มีภาวะลำไส้อุดตัน ควรพิจารณาให้

อาหารทางหลอดเลือด (parenteral nutrition, PN) ตามลำดับ ทั้งนี้การมีหลอดเลือดดำขอดที่หลอดอาหาร (esophageal varices) ไม่เป็นข้อห้ามในการใส่สายให้อาหาร[395, 397] ยกเว้นในผู้ป่วยที่เพิ่งรัดหลอดเลือดขอด (banding) เนื่องจากอาจทำให้ยางที่รัดหลุดได้ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน และมีหลอดเลือดขอดในช่องท้องจะเพิ่มภาวะแทรกซ้อนในการใส่สายให้อาหารแบบ percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) จึงไม่ควรใส่สายชนิดนี้ยกเว้นมีน้ำในช่องท้องปริมาณน้อย[397]

คำถามที่ 8.3: Branched-chain amino acids (BCAA) มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่ อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.3: BCAA มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่สามารถรับประทานอาหารโปรตีนปกติได้เพียงพอ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 54% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีระดับ branched-chain amino acids (BCAA) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ชนิด ได้แก่ ลิวซีน (leucine) ไอโซลิวซีน (isoleucine) และวาลีน (valine) ในเลือดต่ำลงทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย และ hepatic encephalopathy (HE) ได้ ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานแสดงให้เห็นประโยชน์ของการให้อาหารเสริม BCAA ในการลดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยเฉพาะ HE และโดยส่วนใหญ่พบประโยชน์ของกรดอะมิโนกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วย[425, 426] ดังนั้นคำแนะนำจากแนวทางเวชปฏิบัติจึงไม่แนะนำให้ใช้อาหารเสริม BCAA ในระยะยาว นอกจากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารโปรตีนได้เพียงพอ หรือมี HE เมื่อรับประทานอาหารโปรตีนปกติ โดยพิจารณาให้

BCAA ในขนาด 0.25 กรัม/กก./วัน ได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated (Child-Pugh B หรือ C) หรือมีภาวะ HE ที่ไม่สามารถรับประทานโปรตีนให้เพียงพอ[397, 405, 414]

คำถามที่ 8.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการเสริม micronutrients หรือไม่และอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.1: แนะนำเสริม micronutrients ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง/โรคตับเรื้อรัง ที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือมีอาการ/อาการแสดงของการขาดสาร วิตามินและแร่ธาตุรวม (multivitamins and minerals) โดยเสริมในขนาดปกติ อย่างน้อยในช่วง 2 สัปดาห์แรกหรือจนกว่าจะรับประทานอาหารได้มากขึ้น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 44% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.2: แนะนำเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับวิตามินดีในผู้ป่วยโรคตับแข็งและเสริมวิตามินดีในกรณีพบว่าระดับต่ำกว่า 20 นก./มล.

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12%

ข้อเสนอแนะที่ 8.4.3: การเสริมสังกะสีมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ hepatic encephalopathy (HE) แนะนำเสริมในผู้ที่ตรวจพบระดับสังกะสีต่ำ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 53% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

ภาวะขาดแร่ธาตุและวิตามินพบได้ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังและผู้ป่วยโรคตับแข็ง การศึกษาประโยชน์ของการเสริม micronutrients สำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังและตับแข็งในแง่มุมต่างๆ มีดังนี้[427]

การเสริม thiamine

แนะนำให้ thiamine ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกสงสัย Wernicke's encephalopathy, Korsakoff's syndrome หรือ heart failure (wet beriberi)

การเสริมวิตามินดี

ภาวะวิตามินดีต่ำพบได้ร้อยละ 64-92 ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง การเสริมวิตามินดีช่วยเสริมมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้ายจำนวน 33 รายโดยสุ่มเป็น 2 กลุ่ม 16 รายได้วิตามินดีเสริม 2,000 IU วันละครั้งเป็นระยะเวลา 12 เดือนเทียบกับกลุ่มควบคุม 17 ราย พบว่าการให้วิตามินดีเสริมมีความปลอดภัย ช่วยเพิ่มมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ[428] แนะนำให้เสริมในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นก./มล. ให้ได้ระดับมากกว่า 30 นก./มล.[429]

การเสริมสังกะสีในโรคตับ

การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นพบว่าการให้สังกะสีเสริมเป็นเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ overt hepatic encephalopathy (HE) ส่งผลให้ความสามารถในการทำแบบทดสอบทักษะ

พิสัยและคุณภาพชีวิตดีขึ้น ความรุนแรงของ HE ลดลง โดยไม่ลดอัตราการเสียชีวิต สมาคมทางเดินอาหารประเทศญี่ปุ่นจึงแนะนำให้เสริมสังกะสีในผู้ป่วย HE ที่มีระดับสังกะสีในเลือดต่ำ[430 431]

การวิเคราะห์อภิมานของการให้สังกะสีรับประทานในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ overt HE พบว่าทำให้ความสามารถในการทำแบบทดสอบทักษะการเชื่อมต่อตัวเลขดีขึ้น แต่ไม่ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของ HE ไม่เพิ่มคุณภาพชีวิต และไม่ลดอัตราการเสียชีวิต โดยชนิด ปริมาณและระยะเวลาของการให้สังกะสีเสริมมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา[432]

ร้อยละ 34-41 ของผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ minimal HE มีภาวะขาดสังกะสี (ระดับน้อยกว่า 60 ไมโครกรัม/ดล.) ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีโอกาสพัฒนาไปสู่ overt HE สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับสังกะสีปกติ[433] การศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ minimal HE โดยให้สังกะสีขนาด 45 มก./วันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้สังกะสีเสริมมีความสามารถในการทำแบบทดสอบทักษะและคุณภาพชีวิตดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[434] การเสริมสังกะสีหรือแมกนีเซียมช่วยเพิ่มการรับรส (dysgeusia) เพิ่มความอยากอาหาร (appetite) ทำให้โภชนาการของผู้ป่วยดีขึ้น การเสริมสังกะสีเป็นระยะเวลานาน ควรเฝ้าระวังภาวะขาดทองแดง (copper) ร่วม[435] ปัจจุบันยังไม่มีรายงานในการประเมินความต้องการแร่ธาตุเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างเป็นระบบ[414]

คำถามที่ 8.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพรหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 8.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่ควรรับประทานอาหารเสริมหรือสมุนไพรเพราะอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบ ตับอักเสบรุนแรง และ acute-on-chronic liver failure (ACLF)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 82% เห็นด้วย 16% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12%

คำอธิบาย

ข้อมูลจากทะเบียนผู้ป่วยไทยที่มีปัญหาการบาดเจ็บของตับจากยา (drug-induced liver injury, DILI) พบว่าสมุนไพรเป็นสาเหตุที่พบมากที่สุดของการเกิดปัญหา DILI ในผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังหรือผู้ที่มีการทำงานของตับปกติ[436] มีข้อมูลจากการศึกษารายงานว่าผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังและโรคตับแข็งมีความรุนแรงของปัญหาตับที่เกิดจากยาสูงกว่าผู้ที่ไม่มี[437, 438] แม้ว่าข้อมูลจากทะเบียนผู้ป่วย DILI ในประเทศไทยไม่พบว่าผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังมีความรุนแรงของของปัญหาและมีอัตราเสียชีวิตแตกต่างจากผู้ที่ไม่มีโรคตับเรื้อรังก็ตาม[436] การศึกษาการใช้ยาวัณโรคพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีแนวโน้มที่พบปัญหาตับที่เกิดจากยาสูงกว่าผู้ที่ไม่มีโรคตับแข็ง แม้ว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (ร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 2.7)[438]

คำถามที่ 8.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถออกกำลังกายได้หรือไม่และการออกกำลังกายที่เหมาะสมควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยอาจออกกำลังกายชนิดแอโรบิคหรือใช้แรงต้าน เพื่อลดการเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและ frailty แนะนำอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคตับแข็งควรปรึกษาแพทย์ก่อนเพื่อเตรียมความพร้อมของร่างกายก่อนออกกำลังกายโดยเฉพาะผู้ป่วย Child B และ C

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 30% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมักไม่ค่อยออกกำลังกายจากหลายสาเหตุ เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ขาบวม มีน้ำในท้อง ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและ frailty ได้ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 30-70 ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง และส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น การรับประทานอาหารที่เหมาะสมควบคู่กับการออกกำลังกายที่ดีมีส่วนลดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและ frailty ได้

ปัจจุบันมีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด 12 การศึกษาเกี่ยวกับการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวนผู้ป่วย 398 ราย โดยประมาณร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A ลักษณะรูปแบบการออกกำลังกายมีทั้งแอโรบิคและใช้แรงต้าน ระยะเวลา 8-16 สัปดาห์ ด้วยความถี่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์จนถึงทุกวัน แต่ละครั้งนาน 30-60 นาที ระดับการออกกำลังกายควรเป็น moderate intensity ขึ้นไป กล่าวคือสามารถพูดเป็นคำๆ ได้ขณะออกกำลังกาย หรือตรวจวัดชีพจรได้ร้อยละ 60-70 ของ maximum heart rate สำหรับการเดินซึ่งเป็นการออกกำลังกายที่ง่ายและสะดวกจากงานวิจัยที่ศึกษาจำนวนก้าวกับการเพิ่มมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคตับแข็ง พบว่าการเดินเพิ่มขึ้นจากการเดินตามกิจวัตรประจำวันอย่างต่ำ 2,000 ก้าว (ค่า median 3,791 ก้าวต่อวัน) สามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงได้[439]

ผลการศึกษาพบว่าการออกกำลังกายนอกจากสามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและ muscular fitness ได้[440-449] ยังมีผลดีต่อ cardiorespiratory fitness[440-446, 448, 449] จากการตรวจ 6-minute walk distance, peak oxygen consumption และคุณภาพชีวิตดีขึ้น[440-444, 448, 450] นอกจากนี้มี 1 การศึกษาพบว่าการออกกำลังกายมีผลให้ hepatic venous pressure gradient ลดลง[444] ทั้งนี้ไม่มีรายงานการเกิดบาดเจ็บหรืออุบัติเหตุขณะออกกำลังกาย หรือการทำงานของตับทรุดลง[451] อย่างไรก็ตามลักษณะของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ควรได้รับคำแนะนำการออกกำลังกายมักเป็นผู้ป่วยที่ประเมินแล้วว่าโอกาสเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารน้อย ดังนั้นก่อนแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายควรประเมินในแง่โอกาสเกิดเลือดออกสูงหรือไม่ ถ้าความเสี่ยงสูงแนะนำทำการรักษาก่อน

คำถามที่ 8.7: การเลิกสูบบุหรี่มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 8.7: การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการรุดหน้าของพังผืดในตับและเพิ่มอัตราการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เลิกบุหรี่

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 79% เห็นด้วย 21%

คำอธิบาย

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าความชุกของการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังประมาณร้อยละ 20-40 และพบว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการรุดหน้าของพังผืดที่มากขึ้น การศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยยารับประทาน เมื่อติดตามในระยะยาวพบว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์ต่อการรุดหน้าของพังผืดในตับและมีความสัมพันธ์ต่อการถดถอยของพังผืดในตับหลังการรักษา[452] และยังพบความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับการรุดหน้าของพังผืดตับในผู้ป่วยตับคั่งไขมัน[453] และเป็นปัจจัยก่อโรค primary biliary cholangitis (PBC)[454] ประเด็นที่สำคัญที่สุดคือจากการวิเคราะห์อภิมานที่มีคุณภาพดีพบว่า ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับในผู้เคยสูบบุหรี่และยังสูบบุหรี่อยู่เพิ่มขึ้นเป็น 1.1-1.5 เท่าและ 1.5-1.8 เท่าตามลำดับ[455] และที่สำคัญยังพบว่าหากผู้ป่วยเลิกสูบบุหรี่แล้วในระยะเวลาเกิน 20 ปี อัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับนั้นจะเท่ากับกลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี่[456] และการเลิกบุหรี่เกิน 10 ปี สามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับมะเร็งตับได้ (HR=0.77, 95%=CI 0.61-0.97)[457] ท้ายที่สุดพบว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับอาการของตับแข็งบางประการ โดยมีการศึกษาในประเทศอินเดียพบว่าการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสัมพันธ์กับภาวะ minimal HE และการนอนโรงพยาบาล[458] โดยสรุปแล้วการตระหนักถึงข้อมูลเรื่องการสูบบุหรี่ ตลอดจนการให้คำแนะนำเพื่อการหยุดบุหรี่นั้น จึงเป็นสิ่งที่แนะนำอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกราย

คำถามที่ 8.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่นอนไม่หลับ ควรทำอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีปัญหาเรื่องการนอนหลับควรได้รับการตรวจประเมินภาวะ hepatic encephalopathy (HE) เพื่อแก้ไขต้นเหตุ โดยการพบว่าปัญหาการนอนของผู้ป่วยที่ไม่เกี่ยวข้องกับ HE สามารถพิจารณาใช้ยาช่วยนอนหลับที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม benzodiazepine ได้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากข้อมูลประสิทธิภาพในระยะยาวและความปลอดภัยยังมีจำกัด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 45% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

ความผิดปกติของการนอนในผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้นพบได้บ่อย โดยพบอุบัติการณ์ระหว่างร้อยละ 27-77 ขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา[172, 404, 459] ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ ระยะเวลาก่อนหลับที่นานขึ้น เวลานอนที่ลดลง ตื่นบ่อย และมีอาการหลับกลางวันตื่นกลางคืน[460] โดยเมื่อเกิดปัญหาการนอนส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง[461] โดยกลไกการเกิดปัญหาการนอนในผู้ป่วยโรคตับแข็งยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบความสัมพันธ์กับการเกิด HE และกระบวนการเมตะบอลิซึมของสารเมลาโทนินที่เปลี่ยนแปลงไป[462] สำหรับการรักษาเนื่องจากภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะ HE ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจประเมิน HE ทั้งในรูปแบบของ overt และ minimal ก่อน โดยการรักษานั้นพบว่ายาที่ใช้รักษา HE ได้แก่ lactulose สามารถทำให้คุณภาพชีวิตและการนอนของผู้ป่วยดีขึ้น[463] สำหรับยา rifaximin นั้นมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 15 รายในระยะเวลาติดตาม 7 วันพบว่ายาดังกล่าวไม่ช่วยให้การนอนหลับของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อวัดจากการประเมินด้วยแบบสอบถามการใช้ยาช่วยหลับเพื่อแก้ปัญหาในผู้ป่วยกลุ่มนี้[464] มีการศึกษา 1 การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย

โรคตับแข็งจำนวน 35 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ antihistamine hydroxyzine ขนาด 25 มก. และยาหลอก 18 รายในระยะเวลา 10 วันพบว่าร้อยละ 40 ของกลุ่มที่ได้ยา hydroxyzine มีการนอนหลับที่ดีขึ้นเมื่อประเมินโดยการใช้ visual analog scale เทียบกลุ่มยาหลอก โดยมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้ hydroxyzine เกิด acute HE แต่พบว่าดีขึ้นหลังหยุดยา[465] และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการง่วงกลางวันมีรายงานการศึกษาขนาดเล็กถึงการใช้ยา modafinil ในกลุ่มผู้ป่วยโรค PBC พบว่าสามารถช่วยให้อาการง่วงเพลียกลางวันดีขึ้นร้อยละ 72 ในผู้ป่วย 42 ราย[466] และอีกการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 21 ราย พบว่าการให้ modafinil เป็นเวลา 2 เดือนสามารถช่วยให้อาการง่วงกลางวันและอาการอ่อนเพลียของผู้ป่วยดีขึ้น[467]

ในส่วนของยานอนหลับทั่วไป การใช้ยากลุ่ม benzodiazepine นั้นสามารถกระตุ้นการเกิด HE ทั้งชนิดครั้งแรก[468] และการเกิดซ้ำ[469] ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มตับแข็ง แต่หากไม่มีทางเลือกอื่น ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ที่ผ่านการประเมินแล้วว่าไม่มีอาการของ HE สามารถพิจารณาให้ยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ได้ในขนาดต่ำและให้เพียงระยะเวลาสั้น สำหรับยานอนหลับชนิดอื่น มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบ crossover trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยา melatonin เพื่อช่วยรักษาปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B ที่ไม่มีภาวะ HE จำนวน 60 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ melatonin เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์มีคะแนนประเมินปัญหาการนอนโดยใช้แบบสอบถามลดลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับช่วงที่ได้ยาหลอก[470] สำหรับ zolpidem มีการศึกษาแบบการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B จำนวน 52 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ zolpidem 26 รายและยาหลอก 26 ราย ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบ 4 สัปดาห์ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ zolpidem 23 รายและยาหลอก 24 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ zolpidem มีคะแนนการประเมินปัญหาการนอนลดลงอย่างมีนัยสำคัญและมีผล polysomnography ที่ดีขึ้น[471]

อย่างไรก็ตามปัญหาร่วมที่พบในการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยานอนหลับชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่าเป็นการศึกษาที่มีขนาดเล็ก ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสถาบันเดี่ยว และมีระยะเวลาการศึกษาที่สั้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและระยะยาวเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการรักษาต่อไป

คำถามที่ 8.9: อาการตะคริวในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ควรประเมินและรักษาอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการตะคริวมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ขึ้นไป ยาที่มีผลทำให้ระยะเวลา ความถี่และความรุนแรงของตะคริวลดลง ได้แก่ orphenadrine, baclofen, methocarbamol, pregabalin และ quinine อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยง quinine เพราะยามีผลข้างเคียงหลายอย่าง

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 44% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 1%

คำอธิบาย

ภาวะตะคริวพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 22-88 ซึ่งสูงมากกว่าประชากรทั่วไป โดยอาการประกอบด้วย การเกิดกล้ามเนื้อหดเกร็งทันทีชนิดควบคุมไม่ได้ ทำให้เกิดความเจ็บปวด บางครั้งสามารถคลำกล้ามเนื้อที่หดเกร็งได้ โดยอาจมีอาการหลายนาที จากนั้นมักหายได้เอง จึงส่งให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีอาการตะคริวมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง

การศึกษาส่วนใหญ่เริ่มให้การรักษาภาวะตะคริวในผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อมีอาการมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ขึ้นไป การให้ยามีหลายชนิด โดยส่วนใหญ่เป็นการให้ยาโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ มีเพียงแค่ 7 การศึกษาเท่านั้นที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมดัง**ตารางที่ 8.2**

ตารางที่ 8.2 สรุปผลการศึกษาของยาที่ใช้รักษาภาวะตะคริวในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ผู้แต่ง, ปี ค.ศ.	ยาที่ศึกษา	จำนวนประชากร (ราย)	ขนาดยา	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Lee, 1991[472]	Quinidine	31	200 มก. 2 เวลา	4 สัปดาห์	ลดความถี่ของการเกิดตะคริว
Elfert, 2016[173]	Baclofen	100	30 มก./วัน	3 เดือน	ลดระยะเวลาความถี่และความรุนแรงของตะคริว
Abd-Elsalam, 2018[473]	Orphenadrine	30	100 มก. 2 เวลา	1 เดือน	ลดระยะเวลาความถี่และความรุนแรงของตะคริว
Vidol, 2018[175]	Taurine	30	500 มก. 2 เวลา ในสัปดาห์ 1-2 1,000 มก. 2 เวลา ในสัปดาห์ 3-4	8 สัปดาห์	ลดระยะเวลาความถี่และความรุนแรงของตะคริว
Abd-Elsalam, 2019[174]	Methocarbamol	100	500 มก. 2 เวลา	1 เดือน	ลดระยะเวลาความถี่และความรุนแรงของตะคริว
Ahn S, 2022[474]	Pregabalin	56	150 มก. 2 เวลา	6 สัปดาห์	ลดความถี่ของการเกิดตะคริว
Abd-Elsalam, 2020[475]	Orphenadrine	124	100 มก. 2 เวลา	1 เดือน	ลดระยะเวลาความถี่และความรุนแรงของตะคริว

การใช้ยา baclofen และ orphenadrine อาจทำให้เวียนศีรษะ คลื่นไส้อาเจียนได้ ส่วนยา quinine ทำให้อุจจาระร่วงและอาจทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ QT prolong ได้ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

ยาอื่นๆ ที่ใช้ได้ได้แก่ L-carnitine ขนาด 300-1200 มก./วัน BCAA ขนาด 3 กรัม/วัน และ zinc sulfate 220 มก. วันละ 2 ครั้ง มีการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเกิดตะคริวได้ แต่การศึกษาเหล่านี้ไม่มีกลุ่มควบคุมและมีประชากรน้อย

คำถามที่ 8.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสกระดูกหัก (fracture) จากภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) มากกว่าประชากรปกติหรือไม่ และสามารถป้องกันได้อย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.10: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนสูงกว่าคนทั่วไป 2 เท่า สามารถป้องกันโดยการตรวจคัดกรองความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) และหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกพรุน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 8%

คำอธิบาย

จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Lian J และคณะ[476] ที่ได้รวบรวมรายงานการศึกษาจำนวน 8 การศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 321, 035 ราย เปรียบเทียบกับคนปกติ 321, 272 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก กระดูกสะโพกหัก กระดูกหลังหรือลำตัวหัก และขาหักเท่ากับ 1.9, 2.1, 2 และ 1.8 เท่าตามลำดับ[476] โดยมี 2 รายงานเป็นการศึกษาในผู้ป่วย PBC สาเหตุสำคัญของการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคตับแข็งคือภาวะกระดูกพรุน[477, 478] ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกพรุน ได้แก่ การขาดสารอาหาร การดื่มสุราเป็นประจำ การสูบบุหรี่ การขาดการเคลื่อนไหว ภาวะขาดวิตามินดี การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การลดลงของฮอร์โมนบางตัว เช่น insulin growth factor (IGF)-1 และภาวะ hypogonadism เป็นต้น[477, 478] การวิเคราะห์อภิมานโดย Lupoli R และคณะ[479] ที่ได้รวบรวมการศึกษาคัดกรองภาวะกระดูกพรุน

การวิเคราะห์อภิมานโดย Lupoli R และคณะ[479] ที่ได้รวบรวมการศึกษาคัดกรองภาวะกระดูกพรุนด้วยวิธีการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 372 รายเปรียบเทียบกับคนปกติ 1,579 ราย จำนวน 8 การศึกษาพบว่ามีความชุกของการเกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพิ่มขึ้น โดยพบความเสี่ยงของการเกิดกระดูกพรุนที่กระดูก lumbar สูงขึ้น 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ[479]

ดังนั้นการป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคตับแข็ง สามารถทำได้โดยการตรวจคัดกรองความหนาแน่นของกระดูกและหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกพรุน เช่น การขาดสารอาหาร หลีกเลี่ยงการดื่มสุราและสูบบุหรี่ ตลอดจนให้การรักษาภาวะกระดูกพรุนเมื่อตรวจพบจากการตรวจคัดกรองความหนาแน่นของกระดูก

คำถามที่ 8.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับวัคซีนอะไรบ้าง

ข้อเสนอแนะที่ 8.11: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับวัคซีนเพิ่มเติมจากคำแนะนำในประชากรทั่วไป ได้แก่ วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบเอ (hepatitis A vaccine)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 23% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 14%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับวัคซีนตาม**ตารางที่ 8.3** โดยการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถป้องกันการติดเชื้อที่พบบ่อยและรุนแรงมากกว่าประชากรทั่วไป ถึงแม้ว่าปัจจุบันยังขาดข้อมูลความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอและบีเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็ง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อไวรัสตับเสบบีเฉียบพลัน พบว่ามีอาการรุนแรงร้อยละ 28.6

เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีโรคตับซึ่งไม่พบการเกิดตับอักเสบรุนแรงเลย[480] เช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ พบว่าเมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง จะมีโอกาสเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 40 และเสียชีวิตร้อยละ 35[481] จึงสามารถอนุมานได้ว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เมื่อได้รับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอหรือบีเฉียบพลัน จะมีโอกาสเกิดตับอักเสบรุนแรงหรือเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป

การศึกษาผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รักษาในหน่วยอภิบาลด้วยอาการที่สงสัยปอดติดเชื้อจากเชื้อไวรัส influenza พบว่ากลุ่มที่ตรวจพบการติดเชื้อ influenza ชนิด A/H1N1/09 มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อดังกล่าวคิดเป็นร้อยละ 82 และร้อยละ 40 ตามลำดับ[482] เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดติดเชื้อ (community-acquired pneumonia) โดยในการศึกษามีการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นการติดเชื้อหลัก (ร้อยละ 46) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับแข็งคิดเป็นร้อยละ 14.4 และร้อยละ 7.4 ตามลำดับ โดยพบว่า MELD score ที่มากกว่า 20 ส่งผลต่อการเสียชีวิตมากที่สุด (OR=13.2, 95% CI=3.29-52.8)[483] เช่นเดียวกับการติดเชื้อ COVID-19 จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่าผู้ป่วยโรคตับมีโอกาสเกิดอาการของโรคที่รุนแรง (OR=2.44, 95% CI=1.89–3.16) และมีอัตราการเสียชีวิต (OR=2.35, 95% CI=1.85–3) มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคตับ[484] และพบว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C (OR=9.32, 95% CI=4.80–18.08) มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วย Child-Pugh A (OR=1.90, 95% CI=1.03–3.52) และ B (OR=4.14, 95% CI=2.4–7.65) ส่วนวัคซีนป้องกันบาดทะยัก (tetanus) โรคคอตีบ (diphtheria) และโรคไอกรน (pertussis) รวมถึงวัคซีนป้องกันโรคคางทูม (mumps) หัด (measle) และหัดเยอรมัน (rubella) หรือวัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันอีสุกอีใส (varicella vaccine) ยังขาดข้อมูลในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[485] อย่างไรก็ตามทั้งคำแนะนำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2566 และ The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) แนะนำให้ฉีดวัคซีนเหล่านี้

แม้ว่าผลข้างเคียงของการได้รับวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามควรพิจารณาผลการตอบสนองต่อวัคซีนที่อาจจะน้อยกว่าในประชากรทั่วไป[486] โดยในผู้ป่วยโรคตับแข็งเกณฑ์ระดับ Child-Pugh C ที่ได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบเอ พบว่าหลังได้รับวัคซีนเกิดภูมิคุ้มกันเพียงร้อยละ 57 เท่านั้น[487]

ตารางที่ 8.3 คำแนะนำการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (ดัดแปลงจากเอกสารคำแนะนำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2566)

วัคซีน	คำแนะนำในโรคตับแข็ง
Hepatitis A vaccine	แนะนำให้ฉีด 2 โดส
Hepatitis B vaccine	แนะนำให้ฉีด 3 โดส
Pneumococcal vaccine	แนะนำให้ฉีด PCV13 หรือ PCV15 อาจพิจารณาตามด้วย PPSV23 โดยห่างจากโดสก่อนหน้าอย่างน้อย 1 ปี ฉีด PCV20 1 โดส ในกรณีไม่ได้รับ PCV13 หรือ PCV15 มาก่อน
Inactivated influenza vaccine	แนะนำให้ฉีด 1 โดสทุกปี
Tetanus, diphtheria, pertussis vaccine	แนะนำให้ฉีด Td ทุก 10 ปี
Measle, mumps, rubella (MMR) vaccine	แนะนำให้ฉีด 2 โดส
Varicella vaccine	แนะนำให้ฉีด 2 โดส

คำย่อ: PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV15, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PCV20, 20-valent pneumococcal conjugate vaccine; Td, tetanus-diphtheria vaccine

คำถามที่ 8.12: เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเข้าสู่ระยะสุดท้ายของชีวิต ควรได้รับการดูแลอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 8.12.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated โดยเฉพาะในระยะสุดท้ายของชีวิต (end-of-life stage) ควรได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) และอาจทำควบคู่ไปกับการรักษาเฉพาะโรค (disease-directed treatment) โดยมีเป้าหมายมุ่งเน้นความสุขสบายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 77% เห็นด้วย 21% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

ข้อเสนอแนะที่ 8.12.2: ควรจัดให้มีระบบบริการที่มีสหสาขาร่วมกันดูแลอาการความเจ็บป่วยทางกายและด้านจิตใจในระยะสุดท้ายของโรคในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้าย เนื่องจากช่วยลดอัตราการเสียชีวิตที่ 12 เดือน และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีแผนจะปลูกถ่ายตับโดยการจัดรูปแบบบริการเพื่อสามารถดำเนินการให้เหมาะสมกับบริบทและศักยภาพของสถานพยาบาลนั้น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 33%

คำอธิบาย

ตามคำแนะนำของ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ทุกรายควรได้รับการดูแลโดยใช้หลักการการดูแลแบบประคับประคองเบื้องต้น (primary palliative care) โดยทีมการรักษาโรคตับ ซึ่งมักมีความสัมพันธ์ที่ยาวนานกับผู้ป่วยและสามารถประเมินและจัดการอาการของโรคตับ พูดคุยเรื่องการวางแผนการดูแลล่วงหน้า (advance care planning) ให้คำปรึกษาและส่งต่อให้ทีมรักษาอื่นได้[404] ส่วนในกรณีที่ปัญหามีความซับซ้อนมากขึ้น ทีมการรักษาโรคตับสามารถส่งต่อให้ทีมผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลแบบประคับประคอง (specialty palliative care) ซึ่งมักจะประกอบด้วยแพทย์และพยาบาลที่ผ่านการฝึกอบรมเฉพาะทางในการดูแลแบบประคับประคอง นักสังคมสงเคราะห์และนักบำบัดอื่นๆ โดยจากการศึกษาพบว่าการดูแลแบบประคับประคองสามารถช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติ[488, 489] ลดเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่ไม่จำเป็น[490] และเพิ่มโอกาสในการเลือกใช้การดูแลแบบมุ่งเน้นความสุขสบาย โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย[491] ผลการศึกษาด้านประสิทธิผลของ palliative care โดยอาศัยผู้ประสานงานทางการแพทย์ร่วมดูแลร่วมกับแพทย์โรคตับหรือโรคระบบทางเดินอาหาร พยาบาลเฉพาะทางหรือพยาบาลเยี่ยมบ้าน โดยเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ผู้ประสานงานกลุ่มนี้สามารถช่วยเรื่องของการประเมินอาการเบื้องต้นของผู้ป่วย ตรวจเลือดและส่งต่อ เพื่อลดการเดินทางมาโรงพยาบาล รวมทั้งประเมินความจำเป็นเร่งด่วนในกรณีที่ต้องส่งต่อเพื่อรับการรักษา เช่น การเจาะน้ำในท้อง หรือให้ยาปฏิชีวนะ มีการศึกษาที่สนับสนุนลักษณะการจัดระบบบริการเช่นนี้ พบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตที่ 12 เดือนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังได้[492]

ผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มใดที่ควรให้คำแนะนำเรื่อง palliative care อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาย้อนหลัง ปี ค.ศ. 2005-2010 จากประเทศแคนาดา ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 102 รายที่ได้รับการปฏิเสธการปลูกถ่ายตับ โดยมีอายุเฉลี่ย 55 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 67 ค่า MELD score เฉลี่ย 20 คะแนน มีค่าเฉลี่ยจากวันที่ได้รับการปฏิเสธถึงวันที่เสียชีวิตที่ 52 วัน (ค่าพิสัย 10-332 วัน) สาเหตุหลักที่ได้รับการปฏิเสธการปลูกถ่ายตับคือ มีอาการเจ็บป่วยที่รุนแรง เช่น อวัยวะล้มเหลวร้อยละ 25 มีประวัติใช้สารเสพติดร้อยละ 26 หลังจากการปฏิเสธการปลูกถ่ายตับแล้วพบว่าร้อยละ 17 ได้รับการล้างไตเนื่องจากไตวาย และร้อยละ 48 จำเป็นต้องรับไว้ในหอผู้ป่วยหนัก ส่วนใหญ่อยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ย 14 วัน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีเพียงร้อยละ 10 ที่ได้รับการส่งต่อเพื่อการดูแลระยะท้ายของโรคหรือ palliative care เนื่องจากมีอาการปวดและคลื่นไส้มาก ส่วนเครื่องมือที่มีคำแนะนำให้ใช้เพื่อคัดกรองค้นหาผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้ายซึ่งในที่นี้มีหมายถึงผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตภายใน 1 ปี มีอยู่ 5 ข้อดังต่อไปนี้ 1). โรคตับแข็งระยะ Child-Pugh C 2). มีประวัติการรับไว้ในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากสาเหตุโรคตับแข็งมากกว่า 1 ครั้งในช่วง 6 เดือน 3). มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

ต่อเนื่องและมีโรคตับจากแอลกอฮอล์ 4). ไม่ใช่ผู้ป่วยที่รอปลูกถ่ายตับ และ 5). WHO Performance score ตั้งแต่ 3 ถึง 4 **(ตารางที่ 8.4)**[493-495] ดังนั้นยังมีโอกาสสูงในการพัฒนาให้มีระบบบริการผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อการดูแลระยะท้ายของโรคเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต[496]

อย่างไรก็ตามการดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated จะมีข้อแตกต่างบางประการกับการดูแลระยะท้ายของโรคหรือภาวะอื่นๆ โดยเฉพาะการที่ผู้ป่วยยังมีโอกาสได้รับรักษาแบบหวังผลหาย (curative treatment) ควบคู่ไปด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ที่เข้ารอการปลูกถ่ายตับ[404, 489] ควรเข้าถึงการดูแลแบบประคับประคองตั้งแต่เนิ่นๆ ทั้งนี้เนื่องจากความไม่แน่นอนของการพยากรณ์โรคและการดำเนินโรค และระยะเวลาในการรอคิวผ่าตัดที่นาน อาจทำให้อาการของผู้ป่วยแย่ลงได้ตลอดเวลา[404] นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ยังควรได้การรักษาแบบเฉพาะโรค (disease-directed treatment) ควบคู่ไปด้วย เพื่อบรรเทาอาการไม่สุขสบายของผู้ป่วย เช่น การเจาะระบายน้ำช่องท้องเพื่อรักษาภาวะท้องมานไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก[497] โดยพบว่าการระบายน้ำช่องท้องแบบระยะยาว (long-term abdominal drain) มีอัตราความสำเร็จทางเทคนิคสูง (ร้อยละ 100) และโอกาสเกิด spontaneous bacterial peritonitis (SBP) ในระดับต่ำ (ร้อยละ 17)[498] การรักษาดังกล่าวยังสามารถลดอาการไม่สุขสบายของผู้ป่วยและเพิ่มระยะเวลาดูแลรักษาผู้ป่วยที่บ้านเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รับการเจาะระบายน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (large-volume paracentesis)[499]

จากผลการศึกษาจำนวน 80 การศึกษาถึงอาการของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังและคุณภาพชีวิตในระยะท้ายของโรคพบว่า อาการสำคัญที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงคือ ปวดร้อยละ 30-79 หายใจไม่สะดวกร้อยละ 20-88 ตะคริวร้อยละ 56-68 นอนหลับได้ไม่ดีร้อยละ 26-77 ซึมเศร้าร้อยละ 4.5-64 นอกจากนี้ยังพบอาการดังกล่าวมากขึ้นในโรคตับแข็งระยะ decompensated ซึ่งพบได้มากกว่าในโรคตับแข็งระยะ compensated อย่างชัดเจน และความชุกของอาการดังกล่าวไม่ได้แตกต่างจากโรคเรื้อรังอื่นๆ ในระยะท้ายของโรค จึงควรพิจารณาให้มีการจัดระบบการดูแลรักษาที่มีการเข้าถึงแบบสหสาขา (multidisciplinary approach) เพื่อช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย[172]

สำหรับการให้ยาแก้ปวดเพื่อบรรเทาอาการปวดจากสาเหตุต่างๆ ในผู้ป่วยโรคตับระยะท้ายมักต้องใช้อย่างระมัดระวัง โดย acetaminophen เป็นยากลุ่มแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในขนาด 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง (วันละไม่เกิน 2 กรัม) และแนะนำให้งดการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs อย่างเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม opioids แนะนำให้เลือกใช้ยา hydromorphone หรือ oxycodone ในขนาดต่ำ[500] นอกจากนี้ภาวะ HE ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ยังเป็นเหตุการณ์สำคัญที่ทีมรักษาสามารถใช้เป็นจุดเริ่มต้นในการพูดคุย

เรื่องความสามารถในการตัดสินใจของผู้ป่วยที่จะลดลงเมื่อการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น และอาจจะนำไปสู่การเริ่มต้นการวางแผนดูแลล่วงหน้าในระยะสุดท้ายของชีวิตต่อไปได้[404]

ในระยะสุดท้ายของชีวิต (end-of-life stage) ของผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ทีมรักษาควรมีการพูดคุยกับผู้ป่วยและญาติ เพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคและทบทวนเป้าหมายในการดูแลรักษา (goal-of-care discussions) โดยแนะนำให้เน้นความสุขสบายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก (comfort-focused goals) โดยการรักษาด้วยยาบางชนิดที่ต้องระวังในผู้ป่วยโรคตับในช่วงก่อนหน้านี้ อาจสามารถนำมาใช้ได้มากขึ้นในระยะนี้ เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids และยาทางจิตเวชกลุ่ม benzodiazepines เพื่อให้ลดความเจ็บปวด ความกังวล และความไม่สุขสบายของผู้ป่วยในระยะท้ายของชีวิต[404, 500] ทั้งนี้ในการพูดคุยเพื่อทบทวนเป้าหมายการรักษาดังกล่าว แพทย์ พยาบาล และทีมรักษาทุกคนควรได้รับการฝึกฝนทักษะการสื่อสารเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยในระยะท้ายของชีวิต ซึ่งมักเป็นประเด็นที่ละเอียดอ่อน และมักทำให้บุคลากรขาดความมั่นใจ จนเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการเข้าถึงการดูแลแบบประคับประคองของผู้ป่วยโรคระยะท้าย[497, 501]

ตารางที่ 8.4 WHO performance status scores[502]

Grade	Definition
0	Fully active, able to carry on all pre-disease activities without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature; for example, light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours
4	Completely disabled, cannot carry on any self-care, totally confined to bed or chair
5	Death

บทที่ 9

การผ่าตัด ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

บทที่ 9 การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

การดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีการพัฒนามากขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวมากขึ้น ผู้ป่วยจึงมักมีภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น ไส้เลื่อน นิ่วในถุงน้ำดี หรือมะเร็งตับ เป็นต้น ทำให้มีโอกาสได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมากขึ้น ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงต่อการเกิดอัตราการเสียชีวิตระหว่างการผ่าตัด (perioperative mortality) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็งสูงถึง 3 เท่า[503] อย่างไรก็ตามการเตรียมตัวก่อนการผ่าตัดที่ดีจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้ เช่น ภาวะ decompensation การนอนโรงพยาบาลนานขึ้น หรือแผลหายช้า เป็นต้น

ผลของโรคตับแข็งต่อการผ่าตัด

การเปลี่ยนแปลงด้านพยาธิสรีระ ในผู้ป่วยโรคตับแข็งหลายอย่างทำให้การผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อน การผ่าตัดสามารถทำให้ตับเกิดความผิดปกติหลายอย่างขึ้นอยู่กับชนิดของยาสลบ ชนิดของการผ่าตัดและการทำงานของตับก่อนผ่าตัด โดยทั่วไปภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดขึ้นอยู่กับปัจจัยเหล่านี้[504] ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) และทุพโภชนาการ (malnutrition) มีผลให้แผลหายช้าและการฟื้นตัวหลังผ่าตัดช้า ภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) มีผลให้เกิดภาวะ decompensation หลังการผ่าตัดได้ เช่น ภาวะท้องมาน (ascites) การเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร (bleeding esophageal varices) เป็นต้น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดมีผลให้เกิดเลือดออกมากระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดได้

นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนต่างๆ ได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็ง เช่น การติดเชื้อในปอดและการติดเชื้อในช่องท้อง เป็นต้น

การประเมินทางคลินิกก่อนการผ่าตัด

การประเมินทางคลินิก ก่อนการผ่าตัดทำได้โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสมเพื่อวินิจฉัยโรค รวมถึงประเมินสภาวะของโรคตับแข็ง การประเมินที่สำคัญอย่างหนึ่ง คือการประเมินความจำเป็นของการผ่าตัดและลักษณะของการผ่าตัด เช่น การผ่าตัดนั้นเป็นการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วน (หรือ elective surgery) หรือเป็นการผ่าตัดแบบรีบด่วน เนื่องจากการผ่าตัดแบบรีบด่วนมักมีความเสี่ยงระหว่างการผ่าตัดสูง บางกรณีควรเลื่อนการผ่าตัดนั้นออกไปก่อนเพื่อให้

ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับก่อนจึงจะทำการผ่าตัดได้ แต่ถ้าจำเป็นต้องผ่าตัดจริงๆ อาจต้องพิจารณาเรื่องความเสี่ยงขณะผ่าตัดกับผู้ป่วยและญาติ

ข้อแนะนำในบทนี้เป็นการประเมินการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนทั้งหมดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้ควรหลีกเลี่ยงหากมีปัจจัยเหล่านี้ก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วน[505]

1. Acute liver failure
2. **โรคตับอักเสบจากไวรัสเฉียบพลัน** (acute viral hepatitis)
3. **โรคตับอักเสบจากแอลกอฮอล์แบบรุนแรง** (severe alcoholic hepatitis)
4. **โรคตับแข็ง** Child-Pugh C
5. **ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดแบบรุนแรง** (severe coagulopathy)
6. **ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมแบบรุนแรง** (severe comorbidity) **ได้แก่ โรคหัวใจชนิด** cardiomyopathy **โรคหัวใจชนิด** severe left ventricular dysfunction **ภาวะ** hypoxemia **และผู้ป่วยที่มี** American Society of Anesthesiologist (ASA) class V

ตารางที่ 9.1 การจำแนกความเสี่ยงของการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดชนิดต่างๆ แบบไม่รีบด่วนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[506]

ความเสี่ยงต่ำ (low risk)	ความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk)	ความเสี่ยงสูง (high risk)
Dental surgery	Abdominal hernia repair	Duodenal-pancreatic surgery
Superficial surgery	Gastrectomy	Hepatic surgery
Laparoscopic cholecystectomy	Open cholecystectomy	Esophagectomy
Bariatric surgery	Orthopedic surgery	Colorectal surgery Other major abdominal surgeries Cardiovascular surgery Intrathoracic surgery Neurosurgery

คำถามที่ 9.1: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.1.1: แนะนำให้ใช้ Child-Pugh score หรือ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score ในการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนชนิด non-hepatic surgery โดยแนะนำให้ผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมี Child-Pugh score ≤6 หรือ MELD score <10 และควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมี Child-Pugh score ≥10 หรือ MELD score >15

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 15% ไม่เห็นด้วย 2%

ข้อเสนอแนะที่ 9.1.2: สามารถใช้การประเมินแบบใหม่ ได้แก่ Mayo post-operative surgical risk score หรือ VOCAL-Penn score ในการประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนชนิด non-hepatic surgery ได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 47% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

Child-Pugh score และ MELD score เป็นเครื่องมือที่สำคัญในการประเมินความรุนแรงของภาวะตับแข็งที่ใช้กันแพร่หลาย ได้มีการนำมาใช้เพื่อประเมินความเสี่ยงก่อนการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วน

ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังรวมถึงตับแข็งเช่นกัน โดยทั้ง 2 เครื่องมือสามารถใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดได้ใกล้เคียงกัน แม้ข้อมูลบ่งชี้ว่าการใช้ MELD score อาจทำนายได้ดีกว่าเนื่องจากใช้ค่าการคำนวณที่เป็นรูปธรรมทั้งหมด

ผลจากการศึกษาย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A, B และ C มีอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดร้อยละ 10, 31 และ 76 ตามลำดับ[507] จากการศึกษานี้จึงได้มีการแนะนำผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A สามารถทำการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนได้ ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B ทำการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนได้ด้วยความระมัดระวังหรือต้องรักษาก่อนเพื่อเปลี่ยนจากโรคตับแข็ง Child-Pugh B ให้เป็นโรคตับแข็ง Child-Pugh A สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัด โดยแนะนำให้ผู้ป่วยทำการปลูกถ่ายตับก่อนจึงทำการผ่าตัดได้ แต่ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทำการปลูกถ่ายตับได้แนะนำให้รักษาด้วยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การผ่าตัด

จากผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องโดยใช้ MELD score ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน พบว่าผู้ป่วยที่มี MELD score <10 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 3 ผู้ที่มี MELD score 10-15 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 8 ผู้ที่มี MELD score >15 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 29[508] ในทำนองเดียวกันพบว่า MELD score ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี MELD score สูงขึ้นทุก 1 แต้มจะมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 1 จนกระทั่ง MELD score สูงถึง 20 จากนั้นอัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้นร้อยละ 2 เมื่อ MELD score >20[509, 510]

ปัจจุบันมีการใช้ score ต่างๆ ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนมากขึ้นนอกเหนือจาก Child-Pugh score และ MELD score ได้แก่ Mayo post-operative surgical risk score ประกอบด้วย MELD score, อายุ, สาเหตุของโรคตับแข็งและ ASA class ค่านี้สามารถทำนายอัตราการเสียชีวิตที่ 1 และ 3 เดือนหลังการผ่าตัด[510] นอกจากนี้มี VOCAL-Penn score ได้รับการพัฒนาจากการใช้ข้อมูลของการศึกษาย้อนหลัง ประกอบด้วยข้อมูลต่างๆ 9 อย่างคือ อายุ, ระดับแอลบูมิน, ระดับบิลิรูบิน, ระดับเกล็ดเลือด, ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ม.^{2} หรือไม่, มีโรคตับคั่งไขมันร่วมด้วยหรือไม่, การจัดแบ่งประเภท ASA, การผ่าตัดแบบฉุกเฉินหรือไม่และผ่าตัดแบบใด จากนั้นนำใส่ค่าต่างๆ ทางเว็บไซต์เพื่อมาคำนวณหาพยากรณ์อัตราการเสียชีวิต ที่ 1, 3 และ 6 เดือน จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 3, 785 รายในการผ่าตัด 4, 712 หัตถการ พบว่า

- **VOCAL-Penn score สามารถทำนายอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันได้ดีที่สุด (C-statistic=0.859, 95% CI=0.809-0.909)** เมื่อเทียบกับ
- **Mayo risk score (C-statistic=0.766, 95% CI=0.676-0.855),**
- **MELD (C-statistic=0.724; 95% CI=0.617-0.832)** และ
- **Child-Pugh score (C-statistic=0.682; 95% CI=0.580-0.785)**[511, 512]

คำถามที่ 9.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินและแก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดก่อนการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.2: ค่าการแข็งตัวของเลือดไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จึงไม่จำเป็นต้องแก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดเนื่องจากทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น แนะนำให้แก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated หรือตับแข็งที่มีภาวะ ACLF ที่ต้องผ่าตัด โดยการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดด้วยการตรวจ viscoelastic test คือ thromboelastography (TEG) หรือ rotational thromboelastometry (ROTEM) ในสถานที่ที่ไม่สามารถตรวจ viscoelastic test ได้ให้ตรวจระดับ fibrinogen แทน และให้ fibrinogen concentrate หากระดับ fibrinogen <100 มก./ดล. ก่อนการผ่าตัด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 40% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 23%

คำอธิบาย

การตรวจ viscoelastic test ด้วย thromboelastography (TEG) หรือ rotational thromboelastometry (ROTEM) เป็นวิธีการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งก่อนการผ่าตัดที่มีความแม่นยำและมีประสิทธิภาพดีกว่าการตรวจปริมาณเกล็ดเลือด ค่า prothrombin time (PT)/international normalized ratio (INR) และ activated partial thromboplastintime (aPTT) เนื่องจากปริมาณเกล็ดเลือด ค่า PT/INR และ aPTT ไม่สามารถใช้ในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกระหว่างการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้[513] อย่างไรก็ตามเนื่องจากเครื่องมือนี้ยังไม่มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ทำการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดด้วยปริมาณเกล็ดเลือดและค่า PT/INR

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าปริมาณเกล็ดเลือดและระดับ PT/INR เท่าใดถือเป็นระดับที่ปลอดภัยที่ลดโอกาสการเกิดเลือดออกระหว่างการผ่าตัด พิจารณาให้เกล็ดเลือดก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000/ลบ.มม. เนื่องจากมีการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าปริมาณเกล็ดเลือดที่มากกว่า 50,000/ลบ.มม. เป็นปริมาณที่เพียงพอต่อการสร้าง thrombin และทำให้ลิ่มเลือด (clot) ที่สร้างขึ้นมีความคงตัว[514] และมีการศึกษาย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000/ลบ.มม. มีโอกาสเกิดเลือดออกง่ายระหว่างผ่าตัด[515]

เนื่องจากค่า INR ที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ไม่ได้สัมพันธ์กับระดับความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก กรณีที่ผู้ป่วยมีค่า INR ที่ผิดปกติ ให้พิจารณาเป็นรายๆ ว่าควรให้ fresh frozen plasma (FFP) หรือไม่ เนื่องจากการให้ FFP โดยไม่จำเป็นก่อนการผ่าตัด อาจส่งผลเสียทำให้ความดันพอร์ทัลสูงมากขึ้น และอาจเกิดภาวะน้ำเกิน (volume overload) ได้ หากเป็นไปได้แนะนำให้ใช้ prothrombin complex concentrate หรือ cryoprecipitates (ซึ่งประกอบไปด้วย fibrinogen, von Willebrand factor และ factor VIII) แทนการให้ FFP เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะน้ำเกิน นอกจากนี้อาจตรวจวัดระดับ fibrinogen ในเลือดเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดเลือดออกระหว่างผ่าตัด หากผู้ป่วยมีระดับ fibrinogen<100 มก./ดล. พิจารณาให้ fibrinogen concentrate ก่อนการผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก[516] ส่วนยากลุ่ม antifibrinolytic agent เช่น tranexamic acid นั้น ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในระหว่างการผ่าตัด

คำถามที่ 9.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการประเมินความดันพอร์ทัลก่อนการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.3: ผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง (intermediate) และระดับสูง (high) ควรได้รับการประเมินทางคลินิกและจากการตรวจเลือด พร้อมกับการตรวจภาพทางรังสีวิทยา (โดยอย่างน้อยทำการตรวจอัลตราซาวด์) รวมทั้งพิจารณาการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 33% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 16% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ต้องรับการผ่าตัดมีความเสี่ยงการเกิดปัญหาแทรกซ้อนหลังผ่าตัดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับ โดยอัตราความเสี่ยงสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะตับแข็งและระดับความดันพอร์ทัล โดยความเสี่ยงเริ่มเมื่อระดับ hepatic venous pressure gradient (HVPG) >16 มม.ปรอท และความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเมื่อ HVPG ≥20 มม.ปรอท[517] ซึ่งการทราบว่ามีภาวะความดันพอร์ทัลสูง และมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ท้องมาน หรือหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลสามารถเตรียมผู้ป่วยให้อยู่ในสภาพที่พร้อมที่สุดสำหรับการผ่าตัดได้ หรือตัดสินใจหลีกเลี่ยงการผ่าตัดหากมีความเสี่ยงสูงมาก

ผู้ป่วยควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อประเมินภาวะความดันพอร์ทัลสูง เช่น ซักประวัติและตรวจดูน้ำในช่องท้อง ขาบวม ประวัติเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น รวมทั้งควรได้รับการตรวจร่างกายเพื่อดูว่ามีหลอดเลือดโป่งพองบริเวณสะดือหรือไม่ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเลือดพื้นฐาน เช่น ระดับเกล็ดเลือด แอลบูมิน บิลิรูบิน และวัดระดับออกซิเจนในเลือด เพื่อดูว่ามีโรคปอดที่สัมพันธ์กับภาวะความดันพอร์ทัลสูงหรือไม่ นอกจากนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วยภาพรังสี เช่น

การตรวจอัลตราซาวด์ซึ่งอาจพบน้ำในช่องท้องหรืออาจจะพบ collaterals ในช่องท้อง หรือในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดช่องท้องการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะช่วยให้เห็นทั้ง collaterals และ portosystemic shunt และน้ำในช่องท้องได้ละเอียดมากขึ้น (หากพบ collaterals ต้องพิจารณาว่าจะมีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือไม่)

ผู้ป่วยโรคตับแข็งควรได้รับการพิจารณาให้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น เพื่อดูว่ามีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารที่จะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกช่วงผ่าตัด ซึ่งแนวทางคัดเลือกผู้ป่วยที่ควรส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นที่เป็นที่ยอมรับระดับสากล Baveno VI และ VII[304, 518] จะใช้ระดับเกล็ดเลือดและการวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยวิธี transient elastography (TE) โดยผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือด >150,000/ลบมม. และผล TE <20 กิโลปาสคาลไม่จำเป็นต้องส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy, EGD) เพื่อคัดกรองหลอดเลือดขอดที่มีความสำคัญทางคลินิกหรือที่มีความเสี่ยงสูง (clinically significant หรือ high-risk varices) เพื่อลดการส่องกล้องที่ไม่จำเป็น อย่างไรก็ตามแนวทางนี้มิได้เป็นแนวทางสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่จะรับการผ่าตัด ซึ่งอาจจัดเป็นสถานการณ์แตกต่างกันร่วมกับงานวิจัย ต่อมาพบว่าหากใช้เกณฑ์นี้ ร้อยละ 11 และร้อยละ 2 ของผู้ป่วยจะมีหลอดเลือดขอด และหลอดเลือดขอดที่มีความเสี่ยงสูงที่ไม่ได้รับการส่องกล้องตามลำดับ[519] ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ต้องรับการผ่าตัดที่อาจจะมีความดันพอร์ทัลที่เปลี่ยนแปลงในช่วงผ่าตัด จึงยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน

สำหรับการวัดระดับความดันพอร์ทัลด้วยวิธีการตรวจ HPVG ซึ่งแม้ว่าจะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าแสดงว่าระดับ HVPG มีความสัมพันธ์กับปัญหาหลังการผ่าตัด[517] อย่างไรก็ตามในประเทศไทย การวัด HPVG ยังทำได้ยาก และมีความเสี่ยงระดับหนึ่ง ดังนั้นจึงควรทำในผู้ป่วยบางรายตามความเหมาะสม หากไม่สามารถประเมินด้วยวิธีอื่นและผลการวัด HPVG จะเปลี่ยนแปลงการตัดสินใจผ่าตัด นอกจากนั้นการวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยวิธี TE เช่น ด้วยเครื่อง Fibroscan® ยังสามารถใช้ในการประเมินระดับความดันพอร์ทัลได้ แต่ระดับที่จะบ่งบอกถึงการมี clinically significant portal hypertension (CSPH) สำหรับการผ่าตัดยังไม่ชัดเจน มีงานวิจัยที่ชี้ว่าระดับที่สำคัญคือ ตั้งแต่มากกว่า 21 กิโลปาสคาล สามารถคัดผู้ป่วยที่มี CSPH ด้วยความจำเพาะร้อยละ 91 และน้อยกว่า 13.6 กิโลปาสคาลมีความไวร้อยละ 91 ในการคัดสภาวะ CSPH ออกเช่นกัน อย่างไรก็ตามในกรณีค่าอยู่ระหว่าง 13.6-21 กิโลปาสคาล ผลยังไม่มีความแม่นยำมาก[520] สำหรับการวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยวิธี TE ยังไม่มีการบริการในโรงพยาบาลทุกแห่งในประเทศไทย

การทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูงก่อนการผ่าตัด ยังไม่มีข้อสรุปว่าจะได้ประโยชน์ลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออัตราการเสียชีวิตหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้าและผลการศึกษาย้อนหลังที่ผ่านมายังไม่ชัดเจน[521, 522]

ถ้าประเมินความดันพอร์ทัลแล้ว หากมีภาวะท้องมานและจำเป็นต้องผ่าตัด แพทย์ควรระบายน้ำในช่องท้องโดยการทำ large volume paracentesis ร่วมกับให้แอลบูมิน และเริ่มยาขับปัสสาวะก่อนผ่าตัด เนื่องจากการมีภาวะท้องมานอาจมีปัญหาต่อการหายใจ การสมานแผลหน้าท้องและการเกิดไส้เลื่อน (hernia) หลังผ่าตัด หากมีความดันพอร์ทัลสูงควรรับยา non-selective beta-blockers (NSBBs) เช่น carvedilol และเมื่อพบหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารผู้ป่วยควรได้รับการรักษาของหลอดเลือดขอดด้วยยา NSBBs หรือการรักษาผ่านการส่องกล้องตามคำแนะนำ[304]

คำถามที่ 9.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดตับ (liver resection) หรือไม่และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.4: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัดตับ แนวทางการลดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดสามารถทำได้โดยการตรวจประเมินและคัดเลือกผู้ป่วยโรคตับแข็งก่อนการผ่าตัดตับอย่างละเอียด โดยการประเมินใช้ Child-Pugh classification ร่วมกับการตรวจประเมินปริมาตรตับ future liver remnant (FLR) โดยการใช้ CT volumetry และการใช้การตรวจ indocyanine green (ICG) clearance

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 28% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

โรคตับแข็งเป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระหว่างและหลังการผ่าตัดตับ (liver resection) โดยในปัจจุบันการผ่าตัดตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 3-14[523] โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดคือภาวะตับวายหลังการผ่าตัดตับ (post-hepatectomy liver failure) ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50[524, 525]

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดตับ และพัฒนาแนวทางเพื่อการประเมินผู้ป่วยก่อนผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว โดยสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นสำคัญคือสภาวะการทำงานของตับของผู้ป่วยโดยการใช้ Child-Pugh classification และปริมาตรตับของผู้ป่วยที่คาดว่าจะเหลืออยู่หลังการผ่าตัดด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบ CT volumetry กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีโรคตับแข็งสามารถผ่าตัดตับออกได้มากถึงร้อยละ 75-80[526] โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงหลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ แต่กรณีที่ผู้ป่วยมีโรคตับแข็งการผ่าตัดไม่ควรตัดตับออกมากเกินร้อยละ 50[527, 528] ในขณะที่ภาวะตับแข็ง Child-Pugh C ถือเป็นข้อห้ามในการผ่าตัดตับ

การวัดค่า indocyanine green (ICG) clearance เป็นวิธีที่สามารถตรวจการทำงานของตับได้ดีขึ้น เนื่องจากเป็นการประเมินโดยตรงโดยการฉีดสาร ICG ซึ่งเป็นสารที่จะถูกตับกำจัดและขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก แล้ววัดและเปรียบเทียบระดับของสาร ICG ในเลือดเมื่อฉีด ICG เสร็จและหลังได้รับสารดังกล่าว 15 นาที พบว่าการตรวจดังกล่าวเป็นการตรวจที่สามารถคาดการณ์การเกิดภาวะตับวายหลังการผ่าตัดตับได้ดี[529, 530] ปัจจุบันมีความนิยมมากขึ้นและนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงร่วมกับการใช้ค่า Child-Pugh score และ FLR

คำถามที่ 9.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดหัวใจหรือไม่ และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งเพิ่มความเสี่ยงในการผ่าตัดหัวใจ โดยระดับความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะตับแข็ง และสัมพันธ์กับผลการประเมินสภาวะตับด้วย Child-Pugh score ผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh A สามารถรับการผ่าตัดหัวใจได้แม้จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นบ้าง แต่แพทย์ควรพยายามเลี่ยงการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh C เพราะความเสี่ยงสูงมาก ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh B ควรพิจารณาเป็นรายๆ ว่าควรผ่าตัดหรือไม่

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 38% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายที่รับการผ่าตัดหัวใจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับ โดยความเสี่ยงนั้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของสภาวะตับแข็งตามที่ได้ประเมินด้วย Child-Pugh score[531, 532] หรือ MELD score[533, 534] และประเมินความเสี่ยงของการผ่าตัดหัวใจทั่วไป เช่น Society of Thoracic Surgeons score (STS) หรือ European system for cardiac operative risk evaluation (Euroscore II) risk scores[535] ภาวะตับแข็งได้รับการให้น้ำหนักความเสี่ยงน้อยกว่าที่ควร โดยผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score ที่สูงมากขึ้นจะมีความเสี่ยงของอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นหลายเท่า จากการศึกษาย้อนหลังหลายงานพบว่าอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A, B และ C ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจเท่ากับร้อยละ 10, 35 และ 50-60 ตามลำดับ และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 25, 66 และ 80 ตามลำดับ[532, 536] ดังนั้นในระยะหลังการผ่าตัดทรวงอกแบบไม่เร่งด่วน (elective cardiothoracic surgery) ในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh C จึงเป็น

ที่ไม่นิยมเพราะมีความเสี่ยงมาก และการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh B จะทำแค่ในบางรายที่ประเมินว่าเหมาะสมและคุ้มเสี่ยง นอกจากนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้การประเมินจากทีมแพทย์สหสาขา ซึ่งรวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตับ ด้านหัวใจ ด้านโลหิตวิทยา ด้านวิสัญญี เป็นต้น การผ่าตัดนั้นนอกจากเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงของการป่วยหลังการผ่าตัดด้วย โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีปัญหาเรื่องการใส่ท่อหายใจนาน เลือดออก ติดเชื้อ ไตวายมากขึ้น และการทำงานของตับลดลง เป็นต้น[537] จากข้อมูลที่รวบรวมจากงานวิจัยหลายงานพบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดหัวใจในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยรวมมากถึงร้อยละ 52 (Child-Pugh A, B และ C เท่ากับร้อยละ 35, 72 และ 100 ตามลำดับ)[532] ซึ่งโดยทั่วไปการผ่าตัดลิ้นหัวใจจะมีความเสี่ยงมากว่าการผ่าตัดหลอดเลือด (coronary artery bypass graft)[537] และการผ่าตัดที่ใช้ minimally invasive surgery หรือการผ่าตัดผ่านหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตเมื่อเทียบการผ่าตัดแบบธรรมดา[538]

สาเหตุที่ตับทรุดลงหลังผ่าตัดส่วนหนึ่งเป็นจากการขาดเลือดระหว่างการผ่าตัด (ischemic injury) ซึ่งผู้ป่วยโรคตับแข็งหลายคนจะมีภาวะหัวใจและระบบไหลเวียนที่ผิดปกติ เช่น splanchnic vasodilation และ systemic vascular resistance ที่ลดลง รวมทั้งมี cardiac output ที่สูงมากขึ้น และหัวใจของผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการบีบตัวเพื่อตอบสนองต่อ stress ลดลง[539] ทำให้การเลี้ยงเลือดเข้าตับลดลงระหว่างการผ่าตัด รวมทั้งเมื่อผ่าตัดหัวใจที่ใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass (CPB) เลือดจะไปเลี้ยงตับลดลงประมาณร้อยละ 20[540] ทำให้เพิ่มความเสี่ยงที่จะตับวายมากขึ้น ดังนั้นหากเลี่ยงการใช้เครื่อง CPB ได้ระหว่างผ่าตัดอาจจะเป็นผลดีสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะกลุ่ม Child-Pugh B และ C[531, 541]

คำถามที่ 9.6: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วนสามารถรับการผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อลดน้ำหนักได้หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 9.6: การผ่าตัดลดน้ำหนัก สามารถทำได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย ทั้งนี้ต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมและมีการประเมินสภาพร่างกายและความพร้อมของผู้ป่วยเป็นอย่างดี

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 37% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง เช่น ภาวะความดันพอร์ทัลสูงหรือภาวะตับทรุดเพิ่มขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น[542] ผู้ป่วยเหล่านี้ควรปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดน้ำหนักด้วยการออกกำลังกายและควบคุมอาหาร การออกกำลังกายสามารถทำได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[543] ผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้จะทำให้ภาวะความดันพอร์ทัลสูงดีขึ้น[2] ในกรณีที่ไม่สามารถลดน้ำหนักได้ด้วยการปรับพฤติกรรม อาจพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ทั้งนี้ควรได้รับการประเมินโรคร่วมโดยเฉพาะโรคทางหัวใจและหลอดเลือดอย่างละเอียดก่อนการผ่าตัด เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated มีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดลดน้ำหนักสูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นตับแข็งเล็กน้อย (ร้อยละ 0.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 0.3) แต่อัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 16.3 หากผู้ป่วยโรคตับแข็งเข้าสู่ระยะ decompensated[544] ดังนั้นจึงควรมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม และทำการผ่าตัดด้วยทีมศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์และเชี่ยวชาญโดยเฉพาะ

วิธีการผ่าตัดลดน้ำหนักที่เหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือ laparoscopic sleeve gastrectomy[542] การผ่าตัดด้วยวิธีนี้ได้ผลดีกว่าการผ่าตัด Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) เนื่องจากวิธีนี้ทำให้น้ำหนักลดลงอย่างช้าๆ และไม่เกิดภาวะการดูดซึมอาหารผิดปกติ (malabsorption) ในขณะที่การผ่าตัด RYGB ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยได้มากกว่าการผ่าตัดลดน้ำหนักด้วยวิธีอื่นๆ[545] โดยช่วงเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด คือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังอยู่ในระยะ compensated[546] กรณีที่เป็นโรคตับแข็งระยะ decompensated แล้วหากจะทำ bariatric surgery ควรทำร่วมกับการปลูกถ่ายตับ หรือทำภายหลังจากการปลูกถ่ายตับ[547]

คำถามที่ 9.7: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดช่องท้องหรือผนังหน้าท้องหรือไม่ และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง โดยการผ่าตัดแบบฉุกเฉินมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตถึงร้อยละ 57 เมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตร้อยละ 10[548] สำหรับการผ่าตัดเปิดช่องท้องมีอัตราการเสียชีวิตสูงและขึ้นอยู่กับอวัยวะที่จะเข้ารับการผ่าตัด ได้แก่ การผ่าตัดเปิดเพื่อเอาถุงน้ำดีออก (open cholecystectomy) มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตร้อยละ 17 การผ่าตัดลำไส้ใหญ่มีความเสี่ยงร้อยละ 24 การผ่าตัดกระเพาะอาหารมีความเสี่ยงร้อยละ 54 นอกจากนี้ก็มีความเสี่ยงสูงต่อทุพพลภาพ ได้แก่ การผ่าตัดลำไส้ใหญ่มีความเสี่ยงร้อยละ 48 การผ่าตัดกระเพาะอาหารมีความเสี่ยงร้อยละ 78[548] เทคนิคการผ่าตัดมีผลต่อผลการรักษา โดยพบว่าการผ่าตัดแบบส่องกล้องสามารถลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดและอัตราตายได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับที่ไม่ดี[548]

การผ่าตัดถุงน้ำดี

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.1: การผ่าตัดถุงน้ำดีสามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B โดยแนะนำการผ่าตัดแบบส่องกล้องทางหน้าท้อง เพราะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดภาวะแทรกซ้อน และระยะเวลานอนโรงพยาบาลได้ สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C ควรหลีกเลี่ยงผ่าตัด แนะนำการรักษาแบบ conservative treatment โดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการใส่สาย cholecystostomy

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 58% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 7%

คำอธิบาย

นิ่วในถุงน้ำดีพบได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยนิ่วจะเป็นลักษณะ pigmented stone มักพบในผู้สูงอายุและพบในเพศชายและหญิงในสัดส่วนเท่ากัน[549] สมัยก่อนที่จะมีเทคนิคการผ่าตัดแบบส่องกล้องเพื่อเอาถุงน้ำดีออก พบว่าการผ่าตัดเปิดเพื่อเอาถุงน้ำดีออกมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 87[550] จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานหลายรายงานพบว่าการผ่าตัดแบบส่องกล้องเพื่อเอาถุงน้ำดีออกมีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อน และระยะเวลานอนโรงพยาบาล[551-554] ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ Child-Pugh C ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัดถุงน้ำดี โดยแนะนำให้รักษาแบบ conservative treatment ด้วยยาปฏิชีวนะและการใส่สาย cholecystostomy หรือการส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดีและใส่สายระบายหนองในถุงน้ำดีผ่าน cystic duct แทน

การผ่าตัดกระเพาะอาหาร

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.2: การผ่าตัดกระเพาะอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้โดยผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าและการกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อยกว่าระยะ Child-Pugh B และ C และควรพิจารณาผ่าตัดในสถาบันที่มีความพร้อมและมีประสบการณ์ในการผ่าตัด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 47% เห็นด้วย 47% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 2%

คำอธิบาย

สำหรับการผ่าตัดกระเพาะอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารสามารถทำได้ โดยจากการศึกษาข้อมูลส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคตับแข็งอยู่ในระยะ Child-Pugh A ส่วนระยะ Child-Pugh B และ C เป็นข้อมูลส่วนน้อย จากการศึกษาย้อนหลังรวบรวมผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าเทคนิคการผ่าตัด radical gastrectomy with extended lymph node dissection สามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะระยะ Child-Pugh A ซึ่งอัตราการอยู่รอดชีวิตสูงกว่าระยะ Child-Pugh B และ C และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ภาวะทุพพลภาพหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A น้อยกว่า Child-Pugh B และ C อย่างมีนัยสำคัญ[555-557]

การผ่าตัดลำไส้ใหญ่

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.3: การผ่าตัดลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้ โดยผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A มีความปลอดภัยมากกว่า และอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อยกว่าในระยะ Child-Pugh B และ C และควรพิจารณาผ่าตัดในสถาบันที่มีความพร้อมและมีประสบการณ์ในการผ่าตัดเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55% เห็นด้วย 40% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A สามารถผ่าตัดได้ปลอดภัย แต่ในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh B หรือ C มีอัตราการเสียชีวิตและการทุพพลภาพที่สูงกว่าโดยเฉพาะการผ่าตัดแบบฉุกเฉิน[558] โดยผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 26 และหลังผ่าตัดมีอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การรั่วซึมของ stoma หรือรอยต่อลำไส้[559] และจากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ ค่า MELD score ≥15, อายุมาก, ค่าบิลิรูบินสูง, ค่า PT สูง, มีโรคร่วมหลายโรค การได้รับเลือดและสารประกอบของเลือดในขณะผ่าตัด[560]

การผ่าตัดไส้เลื่อน

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.4: การผ่าตัดไส้เลื่อนในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B โดยการผ่าตัดแบบส่องกล้องเสริมความแข็งแรงด้วยการใส่ตาข่าย ซึ่งเป็นเทคนิคการผ่าตัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพหลังการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C อาจจะพิจารณาปลูกถ่ายตับก่อน

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 45% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 2%

ข้อเสนอแนะที่ 9.7.5: ผู้ป่วยโรคตับแข็งหลังจากได้รับการผ่าตัดไส้เลื่อน แนะนำลดการรับประทานเกลือและจำกัดน้ำ ร่วมกับปรับยาขับปัสสาวะให้สามารถควบคุมน้ำในช่องท้องให้ได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 61% เห็นด้วย 39%

คำอธิบาย

ภาวะไส้เลื่อนพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง โดยไส้เลื่อนเกิดจากน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้นทำให้มีความดันในช่องท้องสูงรวมกับกล้ามเนื้อผนังหน้าท้องอ่อนแรงจากการที่มวลกล้ามเนื้อ

ลดลงและการมีภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยไส้เลื่อนบริเวณสะดือ (umbilical hernia) และขาหนีบ (inguinal hernia) มีอุบัติการณ์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสูง[561] ไส้เลื่อนบริเวณสะดือเกิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้ไม่จำเป็นต้องมีน้ำในช่องท้อง เป็นผลจากการที่มีแรงดันพอร์ทัลผ่านจาก umbilical vein ที่มีการ recanalization ไปยังสะดือ[562]

สำหรับการผ่าตัดไส้เลื่อนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง แนะนำการผ่าตัดแบบส่องกล้องเสริมความแข็งแรงด้วยการใส่ตาข่าย (intraperitoneal mesh) ซึ่งปัจจุบันเทคนิคการผ่าตัดดีขึ้นสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพหลังการผ่าตัด[3] ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งเป็นโรคไส้เลื่อนที่มีการฉีกขาด (ruptured hernia) ถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินซึ่งพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดสูง โดยภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการผ่าตัดไส้เลื่อนแบบฉุกเฉินในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนพบได้ร้อยละ 22 แผลผ่าตัดบวมพบได้ร้อยละ 17 ภาวะสับสนเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบได้ร้อยละ 5 และการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดทางเดินอาหารพบได้ร้อยละ 5[562, 563] ในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสเกิดไส้เลื่อนกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดได้สูง ต้องแนะนำผู้ป่วยลดการรับประทานเกลือและจำกัดน้ำ ร่วมกับปรับยาขับปัสสาวะให้สามารถควบคุมน้ำในช่องท้องให้ได้ ในบางรายอาจจะจำเป็นต้องพิจารณาทำ TIPS[564]

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีข้อห้ามสัมบูรณ์ในการผ่าตัดไส้เลื่อน ควรพิจารณาการทำ TIPS เพื่อควบคุมน้ำในช่องท้องป้องกันการเกิดไส้เลื่อนมากขึ้น และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากไส้เลื่อน[565] ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งยังไม่มีน้ำในช่องท้องแต่มีการกลับเป็นซ้ำของไส้เลื่อนโดยเฉพาะไส้เลื่อนบริเวณสะดือสามารถพิจารณาการทำ TIPS ได้เช่นกัน เพื่อลดความดันพอร์ทัลซึ่งเป็นพยาธิสภาพหนึ่งที่ทำให้เกิดไส้เลื่อนบริเวณสะดือ[562] จากการศึกษาของ Azoulay และคณะ[566] การทำ TIPS ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถลดความดันพอร์ทัลได้ก่อนที่จะทำการผ่าตัดในช่องท้องและพบว่าได้ผลการผ่าตัดดีขึ้น นอกจากนั้นแนะนำการปรับยาขับปัสสาวะเพื่อควบคุมน้ำในช่องท้อง รวมถึงการให้ยาปฏิชีวนะและการให้โภชนาการที่เหมาะสมก่อนที่จะเข้าการผ่าตัดไส้เลื่อน[564]

ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งมีอาการหรืออาการแสดงจากการอุดกั้นของไส้เลื่อนบริเวณสะดือ ได้แก่ ปวดท้องบีบๆ สีผิวบริเวณไส้เลื่อนเปลี่ยนสีแสดงถึงการขาดเลือดควรพิจารณาการผ่าตัดซ่อมแซม[567] โดยก่อนที่จะทำการผ่าตัดไส้เลื่อนควรมีการปรับยาให้เหมาะสมก่อนทำการผ่าตัด การพิจารณาผ่าตัดแบบฉุกเฉินควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากอัตราการเสียชีวิตสูงมาก[568] มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีไส้เลื่อนบริเวณสะดือมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 11.1 ในรายที่มีค่า MELD score ≥15 และร้อยละ 1.3 ในรายที่มีค่า MELD score <15[569]

คำถามที่ 9.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดกระดูกและข้อหรือไม่ และมีแนวทางลดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.8: ผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถทำการการผ่าตัดกระดูกและข้อได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child Pugh A และ B แนะนำให้การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมและข้อสะโพกเทียมแบบไม่รีบด่วนมากกว่าแบบผ่าตัดฉุกเฉิน ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 56% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดศัลยกรรมกระดูกและข้อมีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็ง จากการศึกษาของ Parikh และคณะ[570] ผู้ป่วยจำนวน 693,610 รายที่เข้ารับการผ่าตัดศัลยกรรมกระดูกและข้อ ทั้งการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม การผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม และการผ่าตัดเชื่อมกระดูกสันหลัง (spinal laminectomy/fusion) ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคตับแข็ง 3,014 ราย พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายมากกว่ากลุ่มไม่มีโรคตับแข็งอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated พบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated อีกการศึกษาย้อนหลังโดย Bell และคณะ[571] ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated 18,129 รายที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมแบบไม่รีบด่วน พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญร้อยละ 3.7 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พบร้อยละ 2.3) และพบการติดเชื้อของข้อสูงกว่า (พบร้อยละ 13.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.4 ในกลุ่มควบคุม) รวมถึงภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ การได้รับเลือดภาวะ hepatic encephalopathy (HE) และภาวะที่ลิ่มเลือดเกิดขึ้นในร่างกาย (disseminated intravascular coagulation, DIC) ใน 90 วัน โดยผู้ป่วยโรค

ตับแข็งที่เกิดจากแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญสูงกว่าจากสาเหตุอื่น นอกจากนี้มีการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบในปี พ.ศ. 2562[572] รวบรวมผลจาก 8 การศึกษา ผู้ป่วยโรคตับแข็ง 28,514 รายที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมแบบนัด พบว่ามีการติดเชื้อหลังผ่าตัดร้อยละ 0.5 การต้องผ่าตัดแก้ไขร้อยละ 4 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 4 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคตับแข็งอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดข้อเข่าและข้อสะโพกมีค่อนข้างจำกัด และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง[571, 573, 574] ซึ่งมีรายงานภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้ Cohen และคณะ[573] ได้ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมและข้อสะโพกเทียม แบบไม่รีบด่วนมีความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B มีผลไม่พึงประสงค์ร้อยละ 20 เทียบกับกลุ่มไม่มีโรคตับแข็งพบร้อยละ 3 สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมฉุกเฉินจากภาวะกระดูกแตก พบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญสูงถึงร้อยละ 80 อัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 60

ปัจจุบันการศึกษาผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัด instrumented lumbar surgery มีค่อนข้างน้อย Lin และคณะ[575] ได้ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัด instrumented lumbar surgery 29 ราย ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดมากกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A อย่างมีนัยสำคัญ และค่า Child-Pugh score ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดมากขึ้นเช่นเดียวกัน

คำถามที่ 9.9: การให้ยาระงับความรู้สึกขณะผ่าตัดที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคตับแข็งควรใช้วิธีใด

ข้อเสนอแนะที่ 9.9: ผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อเข้ารับการผ่าตัดในช่องท้องและช่องทรวงอกแนะนำการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วไป (general anesthesia) กรณีการผ่าตัดกระดูกและข้อ อาจพิจารณาให้ยาระงับความรู้สึกแบบชาเฉพาะส่วนของร่างกาย (regional anesthesia) ได้

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55% เห็นด้วย 40% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจพบความผิดปกติของระบบอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือดจะมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และมีการลดลงของ systemic vascular resistance ซึ่งทำให้การกำจัดของเสียลดลงและนำมาซึ่งพยาธิสภาพของสมอง ระบบหายใจจะเกิดการเปลี่ยนแปลงในกรณีมีน้ำในช่องท้องมากขึ้นทำให้การหายใจไม่เพียงพอ และมีผลทำให้ออกซิเจนในเลือดลดลงได้ สำหรับระบบทางเดินอาหารจะเกิดภาวะความดันพอร์ทัลสูงนำมาซึ่งหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนทำให้เลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันหรือเรื้อรังได้ อีกทั้งผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจมีความผิดปกติของเลือดและการแข็งตัวของเลือดอีกด้วย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องเตรียมความพร้อมก่อนให้ยาระงับความรู้สึกในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งภาวะเสี่ยงมากหรือน้อยนั้นขึ้นกับความรุนแรง และความเร่งด่วนในการผ่าตัดดังต่อไปนี้[576]

1 **การเตรียมความพร้อมทั่วไป** คืองดน้ำและอาหารตามแนวมาตรฐาน คืออาหารทั่วไป (food particle) อย่างน้อย 6-8 ชม. อาหารน้ำใส (clear liquid) อย่างน้อย 2 ชม. แต่ในกรณีที่ผ่าตัดแบบเร่งด่วน หรือมีภาวะท้องมาน สามารถประเมินผู้ป่วยให้อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการสำลักอาหาร

2 การเตรียมความพร้อมตามระบบ

2.1 **ระบบหัวใจและหลอดเลือด** ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพื่อประเมินการนำกระแสไฟฟ้าหัวใจ เพื่อทีมแพทย์ผู้ดูแลให้ความระมัดระวัง ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในช่วงผ่าตัดด้วย[577]

2.2 **ระบบหายใจ** ควรตรวจถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest x-ray) เพื่อประเมินน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในกรณีที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก และมีผลต่อการหายใจลำบาก อาจพิจารณาระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้

2.3 **ระบบทางเดินอาหารและช่องท้อง** จำเป็นต้องรักษาอย่างต่อเนื่องก่อนการผ่าตัด โดยแนะนำให้รับประทานอาหารที่มีโซเดียมต่ำร่วมกับยาขับปัสสาวะ เพื่อลดปริมาณน้ำในช่องท้อง[578] และในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา แพทย์อาจพิจารณาทำ TIPS เพื่อลดภาวะความดันพอร์ทัลสูง[579]

2.4 **ระบบประสาท** ควรมีมาตรการป้องกันภาวะ HE ประกอบไปด้วยการจัดการเรื่องโภชนาการ โดยให้โปรตีน 1-1.5 กรัม/กก./วัน และโซเดียมไม่เกิน 2 กรัม/วัน รวมถึงหลีกเลี่ยงภาวะท้องผูก โดยอาจพิจารณาให้ยาระบายกลุ่ม lactulose ร่วมด้วย[578, 580]

2.5 **ระบบตับ ไต สารน้ำและเกลือแร่** ควรตรวจการทำงานของตับอีกทั้งการวัดระดับแอลบูมิน ซึ่งจะบ่งบอกการทำงานของตับได้ดีกว่า[580, 581] การตรวจการทำงานของไต และระดับเกลือแร่ในร่างกาย เพื่อคำนวณยาระงับความรู้สึกที่จะบริหารให้แก่ผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

2.6 **ระบบเลือดและการแข็งตัวของเลือด** ควรตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง เพื่อประเมินหาภาวะโลหิตจาง การติดเชื้อ และจำนวนเกล็ดเลือด และประเมินการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย โดยระดับฮีโมโกลบินที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งคือ 10 ก./ดล. ร่วมกับ INR <1.7 และเกล็ดเลือด >50,000/ลบ.มม.^{3} และในกรณีที่น้อยกว่านั้น พิจารณาเตรียม FFP และ platelet ร่วมกับการพิจารณาให้ vitamin K 10 มก./วัน บริหารทางหลอดเลือดดำ 3 วันก่อนผ่าตัด[582]

2.7 **การวิเคราะห์ก๊าซในหลอดเลือดแดง** แนะนำให้ทำในกรณีผู้ป่วยเหนื่อยหรือมีความบกพร่องของระดับออกซิเจนในเลือด ซึ่งอาจเกิดจากพยาธิสภาพทางปอด

นอกจากนี้ยังมีการตรวจพิเศษที่สำคัญและแนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ การทำงานของหัวใจซึ่งแพทย์ควรพิจารณาควบคู่ไปกับความรุนแรงของโรคตับแข็ง โรคประจำตัว และภาวะเสี่ยงด้านการผ่าตัดร่วมด้วย ได้แก่ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (transthoracic echocardiography) การตรวจหัวใจด้วยการถ่ายภาพของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) เป็นต้น[577] ดังนั้นการประเมินผู้ป่วยโรคตับแข็งก่อนให้ยาระงับความรู้สึกเป็นสิ่งที่สำคัญเพื่อเลือกวิธีการให้ยาระงับความรู้สึกให้เหมาะสม ดังนี้

กรณีการผ่าตัดที่ต้องให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วไป ได้แก่ การผ่าตัดสมอง การผ่าตัดทรวงอกและช่องท้อง การผ่าตัดถุงน้ำดี การผ่าตัดไส้เลื่อน การผ่าตัดกระเพาะและลำไส้ การผ่าตัดทางนรีเวชและการผ่าตัดกระดูกสันหลัง โดยจะต้องคำนึงถึงภาวะเร่งด่วนร่วมด้วยหรือไม่ เนื่องจากภาวะเร่งด่วนจะนำมาซึ่งความเสี่ยงต่อการสำลักอาหารไปปอดได้ นอกจากนั้นการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วไปร่วมกับยาชาเฉพาะที่ก็จะมีประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยในระหว่างผ่าตัด และระงับปวดหลังการผ่าตัดได้ดีอีกด้วย

กรณีการผ่าตัดที่ให้ยาระงับความรู้สึกแบบชาเฉพาะส่วนของร่างกาย ได้แก่ การผ่าตัดกระดูกและข้อ ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งจะต้องคำนึงถึงการแข็งตัวของเลือดร่วมตามที่กล่าวข้างต้น

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานอ้างอิงสำหรับข้อบ่งชี้ในการรับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต หลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะ แต่ขึ้นอยู่กับภาวะเสี่ยงของผู้ป่วยโดยเฉพาะความรุนแรงของโรคตับแข็งและโรคร่วม ภาวะเสี่ยงของการผ่าตัด การเสียเลือดปริมาณมาก มาพิจารณาร่วมกัน

คำถามที่ 9.10: ควรพิจารณาการให้สารน้ำระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.10: การให้สารน้ำระหว่างผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งต้องประเมิน volume status ร่วมด้วย เพื่อเลี่ยงหลีกการให้สารน้ำที่มากเกินซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะท้องมาน บวมโซเดียมในเลือดต่ำและความดันในช่องท้องเพิ่มมากขึ้น สำหรับสารน้ำทดแทนที่แนะนำให้เป็นอันดับแรก คือ balanced crystalloids ส่วนการให้แอลบูมินมีประโยชน์ในบางกรณี และควรพิจารณาให้ยา norepinephrine เร็วเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด tissue hypoperfusion

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 47% เห็นด้วย 51% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2%

คำอธิบาย

การให้สารน้ำทดแทนชนิด crystalloids-based ในผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจจะมีความเสี่ยง เช่น เกิดภาวะบวมและท้องมานได้ ดังนั้นควรมีการประเมินสารน้ำในร่างกาย ได้แก่ การตรวจประเมิน dynamic size และ collapsibility indices ด้วยเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง[583, 584] และให้สารน้ำทดแทนลักษณะ goal-directed สำหรับสารน้ำทดแทนที่แนะนำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ balanced crystalloids ส่วน hydroxy starch ไม่แนะนำเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันได้[585]

การให้แอลบูมินมีประโยชน์ในบางกรณี เช่น การผ่าตัดต้องระบายน้ำในช่องท้องออกเพื่อลดความดันในช่องท้องระหว่างการผ่าตัด หลังผ่าตัดการให้แอลบูมินมีความจำเป็นเพื่อลดโอกาสการเกิดความผิดปกติของระบบการไหลเวียนของเลือด โดยแนะนำให้แอลบูมินทดแทนปริมาณ 8 กรัมต่อลิตรของน้ำที่ระบายออกจากในช่องท้อง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดไตวายเฉียบพลัน โซเดียมในเลือดต่ำ และภาวะสับสนในผู้ป่วยโรคตับแข็ง[2] นอกจากนี้ในกรณีที่แอลมูบินในเลือดต่ำร่วมกับมีภาวะช็อก อาจจะพิจารณาการให้แอลบูมินเพื่อเพิ่ม oncotic pressure ในหลอดเลือด[235, 586]

ในกรณีที่ให้สารน้ำทดแทนเพียงพอแล้ว ควรพิจารณาให้ยา vasoactive agents โดยในผู้ป่วยโรคตับแข็งแนะนำให้ยา norepinephrine[585, 586] และควรพิจารณาให้ยา norepinephrine เร็วในกรณีที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งได้รับยา NSBBs เพื่อหลีกเลี่ยง tissue hypoperfusion เนื่องจากยา NSBBs มีผลต่อการทำงานของระบบหัวใจ

คำถามที่ 9.11: ควรพิจารณาการให้เลือดแดงและองค์ประกอบของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกเฉียบพลันหลังการผ่าตัดอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.11: ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีเลือดออกหลังการผ่าตัดมีสัญญาณชีพคงที่ แนะนำการให้เลือดลักษณะ restrictive strategy เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 กรัม/ดล. อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการให้องค์ประกอบของเลือดและเกล็ดเลือดเพื่อคงระดับ INR หรือระดับเกล็ดเลือด

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับดี
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 9% ไม่เห็นด้วย 5%

คำอธิบาย

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการผ่าตัดแล้วมีเลือดออกเฉียบพลัน จากการศึกษาพบว่าการให้เลือดแดงลักษณะ liberal strategy เพิ่มความดันในภายในช่องท้องและมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกกลับเป็นซ้ำ จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานและทบทวนอย่างเป็นระบบ โดยรวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม จำนวน 5 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เลือดแดงลักษณะ restrictive strategy และ liberal strategy พบว่า การให้เลือดแดงลักษณะ restrictive strategy มีความสัมพันธ์กับการลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมและลดการเกิดเลือดออกกลับเป็นซ้ำ โดยไม่

พบความแตกต่างของความเสี่ยงภาวะขาดเลือด[309] ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีสัญญาณชีพจรคงที่ ทาง European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ได้แนะนำการให้เลือดแดงลักษณะ restrictive strategy เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 กรัม/ดล. ในกรณีที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วม และให้เลือดแดงลักษณะ restrictive strategy เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 กรัม/ดล. ในกรณีที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วม[587] สำหรับการให้องค์ประกอบของเลือด เช่น FFP พบว่าสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การควบคุมการหยุดเลือดล้มเหลว และเพิ่มระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลมากขึ้น[588] ส่วน prothrombin complex concentration พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า FFP ในการลดของระดับ INR[589] ในกรณีที่มีเกล็ดเลือดต่ำขณะที่มีเลือดออก ยังมีข้อมูลหลักฐานที่ไม่เพียงพอในการแนะนำให้เกล็ดเลือด อย่างไรก็ตามการใช้การประเมินการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ viscoelastic test สามารถช่วยพิจารณาแนวทางในการให้องค์ประกอบของเลือดอย่างเหมาะสม และลดการให้องค์ประกอบของเลือดโดยไม่จำเป็นอย่างมีนัยสำคัญ และลดความเสี่ยงการเกิดเลือดออกกลับเป็นซ้ำได้[590] ดังนั้นในประเทศไทยอาจจะพิจารณาการใช้การประเมินการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ viscoelastic test เช่น ROTEM เพื่อช่วยพิจารณาให้องค์ประกอบของเลือดอย่างเหมาะสม และช่วยลดความเสี่ยงในการให้องค์ประกอบของเลือดโดยไม่จำเป็น และลดความเสี่ยงต่อภาวะน้ำเกิน

คำถามที่ 9.12: ควรพิจารณาการให้ยาระงับปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งให้เหมาะสมอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 9.12: การใช้ยาระงับปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็งควรใช้อย่างระมัดระวังยาที่ใช้ได้และแนะนำคือยา acetaminophen มีความปลอดภัยสามารถใช้ได้ในขนาดต่ำไม่เกิน 2 กรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated ส่วนยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ควรหลีกเลี่ยงเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันและเลือดออกในทางเดินอาหาร สำหรับยากลุ่ม opioids ใช้ได้โดยต้องลดขนาดยาลงจากปกติ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55% เห็นด้วย 40% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์และเมตาบอลิซึมของยามีผลต่อเพิ่มความเสี่ยงความเป็นพิษของยานั้นๆ[591] การผ่าตัดใหญ่มักจะมีผลทำให้เกิดอาการปวดระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ดังนั้นการควบคุมอาการปวดหลังการผ่าตัดมีความสำคัญ สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งการพิจารณาชนิดและขนาดยาระงับปวดให้เหมาะสมโดยอ้างอิงจากแนวทางการใช้ยาระงับปวดลักษณะขั้นบันไดตามระดับความรุนแรงของอาการปวดขององค์การอนามัยโลก[592] ดังนี้

1 **ขั้นที่หนึ่ง** ยา acetaminophen ขนาด 2 กรัม/วัน และ/หรือ ยาระงับปวดอื่นเสริม

2 **ขั้นที่สอง** ยา tramadol ขนาด 50 มก. ทุก 6 ชม. และ/หรือ ยา acetaminophen ขนาด 2-3 กรัม/วัน และ/หรือ ยาระงับปวดอื่นเสริม และให้ยา lactulose ขนาด 20 มล. ทุก 12 ชม.

3 **ขั้นที่สาม** ยา fentanyl หรือ morphine และ/หรือ ยา acetaminophen ขนาด 2-3 กรัม/วัน และ/หรือ ยาระงับปวดอื่นเสริม และให้ยา lactulose ขนาด 20 มล. ทุก 12 ชม.

การใช้ยา acetaminophen ระยะสั้นไม่เกิน 1 สัปดาห์ มีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยใช้ขนาดต่ำปริมาณไม่เกิน 2 กรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ compensated และไม่เกิน 1 กรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated อย่างไรก็ตามข้อมูลในส่วนนี้ยังเป็นเพียงคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้ไม่แนะนำใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังมีการดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ เพราะมีโอกาสเกิดความเป็นพิษของยา acetaminophen ต่อการทำงานของตับมากขึ้น[399, 500, 591, 593, 594]

การใช้ยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เนื่องจากมีความเป็นพิษต่อตับได้ มีความเสี่ยงต่อไตวายเฉียบพลันและเลือดออกในทางเดินอาหารจากแผลในทางเดินอาหาร[399, 595]

การใช้ยากลุ่ม opioids สามารถพิจารณาให้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้แต่ต้องใช้อย่างระมัดระวัง เพราะมีผลทำให้ท้องผูกและเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดภาวะสับสนเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้[596] ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้ยาระบายชนิด lactulose ร่วมด้วยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง การให้ยารูปแบบ immediate release เหมาะสมกว่าการให้ยารูปแบบ extended-release และให้ควรพิจารณาการสั่งยาให้ระยะระหว่างการให้ยาแต่ละครั้งห่างขึ้น[399] การพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ควรเริ่มจาก weak opioids ได้แก่ tramadol แม้ว่ายาจะต้องเปลี่ยนเป็น O-desmethyltramadol ก่อนโดยผ่านออกซิเดชันผ่านตับ ซึ่งผลการระงับปวดอาจจะไม่สามารถพยากรณ์ได้[597, 598] แต่ความเสี่ยงการกดการทำงานของระบบหายใจน้อยกว่ายา morphine ดังนั้นการให้ tramadol ในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความปลอดภัยแต่ต้องใช้อย่างระมัดระวัง[399, 596] สำหรับการใช้ strong opioids ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ fentanyl มีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B โดยเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างจากคนปกติ[596, 599, 600] แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh C ยังไม่มีข้อมูลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา fentanyl ส่วนการใช้ morphine และ oxycodone ควรระมัดระวังเนื่องจากมีการกำจัดยาผ่านตับลดลงในผู้ป่วยโรคตับแข็ง หากจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวจำเป็นต้องลดขนาดยาลง และยืดระยะระหว่างการให้ยาห่างขึ้น เพื่อหลีกเลี่ยงการสะสมของยาในผู้ป่วย[399] สำหรับ meperidine ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเนื่องจากยามีความเป็นพิษในผู้ป่วยโรคตับ และไม่สามารถพยากรณ์ผลของยาในการระงับปวดได้[399, 591]

ตารางที่ 9.2 ยาระงับปวดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ยา	ข้อพิจารณาการใช้	ขนาดยาที่แนะนำ
Acetaminophen	ปลอดภัย	ไม่เกิน 2 กรัม/วัน
NSAIDs	หลีกเลี่ยง	
Codeine	หลีกเลี่ยง	
Tramadol	ปลอดภัย	เริ่มขนาด 50 มก./วัน ไม่เกิน 200 มก./วัน
Fentanyl	ใช้ได้ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh A และ B	เริ่มขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ
Morphine	ใช้ได้ หลีกเลี่ยงการใช้ยารูปแบบ extended release	เริ่มขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ
Oxycodone	ใช้ได้ หลีกเลี่ยงการใช้ยารูปแบบ extended release	เริ่มขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ
Meperidine	หลีกเลี่ยง	

คำย่อ: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs

บทที่ 10

การปลูกถ่ายตับ

บทที่ 10 การปลูกถ่ายตับ

การปลูกถ่ายตับ เป็นการรักษาผู้ป่วยโรคตับระยะท้าย ตับวายเฉียบพลัน ตลอดจนมะเร็งตับและโรคตับอื่นๆ ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นได้ การปลูกถ่ายตับจำเป็นต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพ เช่น ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร วิสัญญีแพทย์ จิตแพทย์ พยาบาลประสานงาน และนักสังคมสงเคราะห์ การปลูกถ่ายตับมีค่าใช้จ่ายสูง เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการตรวจประเมินอย่างละเอียดก่อนการพิจารณาปลูกถ่ายตับ หลังจากการปลูกถ่ายตับผู้ป่วยยังจำเป็นต้องรับประทานยากดภูมิอย่างต่อเนื่อง และต้องได้รับการตรวจเลือด และตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิต

ในประเทศไทย สิทธิการรักษาที่ครอบคลุมการปลูกถ่ายตับในปัจจุบัน ได้แก่ สิทธิข้าราชการ ประกันสังคมและหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยที่สิทธิประกันสังคมครอบคลุมอายุผู้เข้ารับการปลูกถ่ายตับที่ไม่เกิน 65 ปี สำหรับสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติครอบคลุมอายุที่เข้ารับการประเมินไม่เกิน 60 ปี และในวันผ่าตัดอายุไม่เกิน 65 ปี

ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้น เช่น ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด การติดเชื้อ และภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น การกลับมาของโรคและมะเร็งตับ ผลข้างเคียงจากยากดภูมิ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายตับในประเทศไทยจากรายงานของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย คือ ประมาณร้อยละ 90 ในปีที่ 1 ร้อยละ 84 ในปีที่ 3 และร้อยละ 80 ในปีที่ 5[601]

ในปัจจุบัน มีผู้ป่วยรอรับการปลูกถ่ายตับเป็นจำนวนมาก และผู้บริจาคอวัยวะที่มีจำนวนน้อย การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิต จะช่วยให้ระยะเวลาการรอของผู้ป่วยสั้นลง ระยะเวลาที่ตับขาดเลือดระหว่างการปลูกถ่าย (ischemic time) สั้นลง และสามารถกำหนดตารางการผ่าตัดล่วงหน้าได้ มีอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกับการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต

คำถามที่ 10.1: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 10.1: ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง เช่น ท้องมาน (ascites) เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร (variceal bleeding) โรคสมองจากตับ (hepatic encephalopathy) หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงจนมีค่า MELD score ≥15 หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ที่มี 1 ก้อนขนาด 2-5 ซม. หรือ 2-3 ก้อนขนาดก้อนละไม่เกิน 3 ซม.

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 63% เห็นด้วย 32% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

คำอธิบาย

ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อพิจารณาเข้ารับการปลูกถ่ายตับในกรณีที่การปลูกถ่ายตับนั้นจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่ากรณีที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีอายุคาดเฉลี่ยน้อยกว่า 1 ปีหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ หรือในกรณีที่การปลูกถ่ายตับจะช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีดังนี้[602-604]

1 **ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากตับแข็ง** หรือ hepatic decompensation เช่น ภาวะท้องมาน (ascites) เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร (variceal bleeding) และโรคสมองจากตับ (hepatic encephalopathy) โดยเฉพาะในกรณีที่ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี hepatic decompensation มีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี สูงถึงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับร้อยละ 5 ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่มี hepatic decompensation[605] อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการ

ทำงานของตับที่ดีขึ้น (recompensation) หลังจากได้รับการรักษาสาเหตุของตับแข็ง เช่น การหยุดดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ หรือการได้รับยาต้านไวรัสในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งสุดท้ายแล้วผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ[606, 607] อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่จะมีการทำงานของตับดีขึ้นหลังการรักษา และการส่งต่อผู้ป่วยช้าเกินไปจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ จึงแนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งทุกรายเพื่อเข้ารับการพิจารณาเพื่อปลูกถ่ายตับโดยแพทย์เฉพาะทาง

2 **ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลง** จนมีค่า MELD score ≥15 คำแนะนำนี้ได้มาจากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีค่า MELD score ระหว่าง 15-40 จะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าหากได้รับการปลูกถ่ายตับ เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตามพบว่าถ้าผู้ป่วยมีค่า MELD score <15 อัตราการเสียชีวิตจากการปลูกถ่ายตับจะสูงกว่ากรณีที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ จึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้ารับการปลูกถ่ายตับยกเว้นแต่จะมีข้อบ่งชี้อื่นๆ[608] (หมายเหตุ: MELD score เป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยการใช้ค่าซีรั่มครีเอตินีน บิลิรูบิน และ INR ทั้งนี้ เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าระดับโซเดียมที่ต่ำมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รอรับการปลูกถ่ายตับ จึงมีการเพิ่มระดับซีรั่มโซเดียมในการคำนวณ MELD-Na score[198])

สามารถคำนวณค่า MELD-Na ได้ที่ลิงก์นี้
https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/meld-calculator/

3 **ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีมะเร็งตับ** ชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ที่มี 1 ก้อนขนาด 2-5 ซม. หรือ 2-3 ก้อน ขนาดก้อนละไม่เกิน 3 ซม. โดยเฉพาะในกรณีที่มะเร็งไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด หรือการรักษาเฉพาะที่ (ablation) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิในระยะที่ 0, A และ B ตาม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging หากได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการรักษาเฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากประโยชน์ที่ได้รับในเชิงการรอดชีวิต (survival benefit) จากการปลูกถ่ายตับสูงกว่าการผ่าตัดหรือการรักษาเฉพาะที่ไม่มากนัก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า MELD score <15 จึงแนะนำให้พิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดหรือรักษาเฉพาะที่ก่อน หากสามารถทำได้อย่างปลอดภัย[609]

4 **ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับปอด** เช่น ภาวะโรคปอดในตับแข็ง (hepatopulmonary syndrome) ความดันเลือดในปอดสูงจากโรคตับแข็ง (portopulmonary hypertension) การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวที่ได้ผลสำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโรคปอดในตับแข็ง จึงแนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยเพื่อพิจารณาเข้ารับการปลูกถ่ายตับถ้าผู้ป่วยมีค่า PaO_2 น้อยกว่า 60 มม.ปรอท และได้รับการยืนยันการวินิจฉัยภาวะโรคปอดในตับแข็งจากการตรวจพบ intrapulmonary shunt ด้วยอัลตราซาวด์หัวใจ (echocardiogram) หรือ lung scan โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้[610] สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีความดันเลือดในปอดสูงจากโรคตับแข็งมีพยากรณ์โรคที่แย่หากไม่ได้รับการรักษา อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในปอดอาจไม่ย้อนกลับคืนมาเป็นปกติหลังเปลี่ยนตับในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดในปอดสูงขั้นรุนแรง และผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีอัตราการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับที่สูง การส่งต่อผู้ป่วยเพื่อพิจารณาเข้ารับการปลูกถ่ายตับในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันเลือดในปอดสูงจากโรคตับแข็ง จะแนะนำเฉพาะในกรณีที่มีผู้ป่วยมีค่า mean pulmonary arterial pressure มากกว่า 25 มม.ปรอท แต่น้อยกว่า 35 มม.ปรอท และมีค่า pulmonary vascular resistance น้อยกว่า 400 dynes/sec/cm^{-5} ทั้งนี้ ผู้ป่วยควรได้รับแจ้งให้ทราบว่าอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันเลือดในปอดสูงจากโรคตับแข็งจะน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับการปลูกถ่ายตับด้วยข้อบ่งชี้อื่น[611, 612]

5 **ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ที่มีอาการหรือภาวะที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง** เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งจาก primary biliary cholangitis ที่มีอาการคันอย่างมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษา (intractable pruritis) หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งจาก biliary atresia ที่มีการติดเชื้อของท่อทางเดินน้ำดีอย่างรุนแรงแบบซ้ำๆ (recurrent cholangitis) อย่างไรก็ตามข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับในข้อนี้เป็นการพิจารณาเป็นรายๆ ไป

คำถามที่ 10.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งกลุ่มใดที่ไม่ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับ

ข้อเสนอแนะที่ 10.2: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับ คือผู้ป่วยที่จะไม่ได้รับประโยชน์หรืออาจได้รับโทษจากการปลูกถ่ายตับ หรือมีสภาพทางกายวิภาคที่ทำให้ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้สำเร็จ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคปอดที่รุนแรง ผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ระยะสุดท้าย หรือผู้ป่วยที่ยังใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดอย่างต่อเนื่อง เป็นต้น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 65% เห็นด้วย 35%

คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับ คือผู้ป่วยที่จะไม่ได้รับประโยชน์หรืออาจได้รับโทษจากการปลูกถ่ายตับ หรือมีสภาพทางกายวิภาคที่ทำให้ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้สำเร็จ อย่างไรก็ตามข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับมีการเปลี่ยนแปลงได้ตามบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย ตามนโยบายของสถาบันที่ทำการปลูกถ่ายตับ และตามการพิจารณาของกลุ่มแพทย์ผู้ประเมินความเหมาะสมของการปลูกถ่ายตับ ในที่นี้จึงขอยกตัวอย่างข้อห้ามโดยทั่วไปของการปลูกถ่ายตับ ดังนี้[602-604]

1 **ผู้ป่วยมีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด** โรคปอด หรือโรคในระบบอื่นที่รุนแรงโดยเฉพาะในกรณีที่คาดว่าจะมีโอกาสเสียชีวิตภายในเวลา 5 ปีจากโรคเหล่านี้ มากกว่าร้อยละ 50

2 **ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV** ที่ไม่ได้รับการรักษา สำหรับการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแล้วนั้น อาจพิจารณาเป็นรายๆ ไป ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการรอดของตับที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft survival) ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ HIV หากผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีลักษณะ

ดังต่อไปนี้ 1). CD4+ T-cell count >100 cells/mm^3 2). ตรวจไม่พบไวรัส HIV ในเลือด 3). ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่อง และ 4). ไม่มีอาการและอาการแสดงของโรคเอดส์หรือการติดเชื้อฉวยโอกาส[613, 614]

3 **ผู้ป่วยยังคงดื่มแอลกอฮอล์** หรือใช้สารเสพติดอย่างต่อเนื่อง สำหรับในส่วนของแอลกอฮอล์นั้น ผู้ป่วยต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์อย่างน้อย 6 เดือนก่อนเข้ารับการปลูกถ่ายตับ

4 **ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง** ที่ไม่สามารถควบคุมได้

5 **มะเร็งตับชนิด HCC** ที่มีการกระจายไปนอกตับแล้ว มะเร็งท่อน้ำดีชนิดในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) หรือมะเร็งชนิด hemangiosarcoma

6 **มีมะเร็งของอวัยวะอื่น** ที่ยังไม่ได้รับการรักษา ยังอยู่ระหว่างการรักษา หรือเพิ่งรักษาหายไม่นาน (ระยะเวลาหลังจากรักษาหายที่ยอมให้รับการปลูกถ่ายตับได้ขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง)[615]

7 **มีความดันเลือดในปอดสูงจากโรคตับแข็ง** โดยที่ค่า mean pulmonary artery pressure >35 มม.ปรอท

8 **มีความผิดปกติของกายวิภาค** ในช่องท้องที่ทำให้ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้

9 **มีความผิดปกติทางจิต** ที่ไม่สามารถควบคุมได้

10 **ไม่มีครอบครัว ญาติหรือเพื่อนสนิท** ที่จะสามารถดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับได้อย่างเหมาะสม

11 **ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา** หรือไม่มารับการตรวจติดตามการรักษากับแพทย์อย่างสม่ำเสมอ

12 **ภาวะอ้วน** ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ม.^{2} อย่างไรก็ตามผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ม.^{2} ก่อนการปลูกตับจะมีอัตราการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับมากกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 40 กก./ม.^{2} เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ความเสี่ยงของการเสียชีวิตยังขึ้นกับปัจจัยอื่นด้วย เช่น อายุมากกว่า 60 ปี หรือภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิกที่พบร่วมกับภาวะอ้วน[616] การพิจารณาปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ม.^{2} จึงอาจจะสามารถทำได้ แต่ต้องพิจารณาความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

13 **อายุ ≥70 ปี** อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ตัดของอายุที่ใช้เป็นข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับอาจมีความแตกต่างกันตามสถาบัน และบางสถาบันอาจพิจารณาปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีได้ หากผู้ป่วยมีสุขภาพโดยรวมแข็งแรง และไม่มีโรคประจำตัวอื่นนอกจากโรคตับ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังปลูกถ่ายตับเพียงร้อยละ 49 เมื่อเทียบกับอัตราการรอดชีวิตที่ร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 70 ปี[617]

ขั้นตอนการประเมินพื้นฐานของการปลูกถ่ายตับ

"ขั้นตอนการประเมินพื้นฐานของการปลูกถ่ายตับแบ่งเป็นการประเมินเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและความจำเป็นของการปลูกถ่ายตับ ประเมินว่าไม่มีข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ และประเมินความพร้อมของผู้ป่วยในทุกๆ ด้าน"

การประเมินผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายตับ แบ่งออกได้เป็น[618]

1 **โรคตับของผู้ป่วยนั้น** ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างถูกต้อง และการปลูกถ่ายตับเป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วย

2 **ไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ** เช่น โรคหัวใจหรือปอดรุนแรง โดยการประเมินด้วยการตรวจทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เอกซเรย์ปอดและการตรวจด้วยอัลตราซาวด์หัวใจทางหน้าอก (transthoracic echocardiography) ตรวจภาพทางรังสี เช่น การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องพร้อม Doppler เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เพื่อดูตำแหน่งและขนาดของหลอดเลือด ขนาดของก้อนเนื้อ และประเมินว่ามีข้อห้ามทางกายวิภาคในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับหรือไม่

3 **ประเมินความเสี่ยงในการผ่าตัด** โดยวิสัญญีแพทย์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง เช่น portopulmonary hypertension หรือเคยมีปัญหาเกี่ยวกับการดมยาสลบในอดีต

4 **ค่าใช้จ่ายก่อน ระหว่างและหลังการปลูกถ่ายตับ** สิทธิการรักษา ความสามารถในการเดินทางมาโรงพยาบาล ความตั้งใจของผู้ป่วยและการดูแลสนับสนุนของญาติผู้ป่วยรวมถึงการประเมินปัญหาด้านจิตเวชโดยจิตแพทย์

5 **ตรวจคัดกรองมะเร็ง** ตามความเสี่ยงตามเพศและอายุของผู้ป่วย และตรวจสุขภาพช่องปากโดยทันตแพทย์

6 **ประเมินความรู้ ความเข้าใจ** จิตใจและความพร้อมของผู้ป่วยและคนดูแล ในการดูแลก่อนระหว่างและภายหลังการปลูกถ่ายตับ

คำถามที่ 10.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบร่วมกับมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อไหร่

ข้อเสนอแนะที่ 10.3: ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่พบร่วมกับมะเร็งตับชนิด HCC ควรส่งต่อเพื่อพิจารณาปลูกถ่ายตับ เมื่อมะเร็งอยู่ภายในเกณฑ์ Milan criteria (1 ก้อนขนาดไม่เกิน 5 ซม. หรือ 2-3 ก้อน ขนาดก้อนละไม่เกิน 3 ซม.) ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีอื่น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60% เห็นด้วย 36% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4%

คำอธิบาย

ในอดีตยังไม่มีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งตับเข้ารับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ พบว่าผลของการรักษามีอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงประมาณร้อยละ 18-36 [619-621] จึงมีการศึกษาและพิจารณาเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งตับที่เหมาะสมที่ได้รับการปลูกถ่ายตับแล้วอยู่ในเกณฑ์ที่น่าพึงพอใจ โดยปัจจุบันเกณฑ์การคัดเลือกที่ใช้เป็นมาตรฐานมีดังนี้

1 **Milan criteria[622]** ได้แก่

- กรณีที่มะเร็งตับมีจำนวนเพียง 1 ก้อน ต้องมีขนาดไม่เกิน 5 ซม.
- กรณีที่มะเร็งตับมีมากกว่า 1 ก้อน ต้องมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 ซม.
- มะเร็งตับต้องไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด (macrovascular invasion) และไม่มีการแพร่กระจายไปที่อื่น (extrahepatic HCC)

2 UCSF criteria (University of California, San Francisco)[623] ได้แก่

- กรณีที่มะเร็งตับมี 1 ก้อน ก้อนต้องมีขนาดไม่เกิน 6.5 ซม.
- กรณีที่มะเร็งตับมีมากกว่า 1 ก้อน ต้องมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน โดยขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุดต้องไม่เกิน 4.5 ซม. และขนาดรวมกันแล้วไม่เกิน 8 ซม.

ในปัจจุบันใช้เกณฑ์ Milan criteria เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการคัดเลือกผู้ป่วยดังกล่าว มะเร็งตับที่เกิน Milan criteria แต่อยู่ใน UCSF criteria อาจพิจารณาให้การรักษาให้มีขนาดเล็กลงหรือจำนวนน้อยลง (downstaging) ก่อนจนอยู่ใน Milan criteria จึงพิจารณาปลูกถ่ายตับ โดยพบว่าหากทำการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งตับที่อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าว จะพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 90[623] และที่ 4 ปี สูงถึงร้อยละ 85[622] และมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการกลับมาเป็นมะเร็งซ้ำได้ถึงร้อยละ 92[622]

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยภายหลังการปลูกถ่ายตับ

“ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายตับแบ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม เช่น ภาวะแทรกซ้อนของท่อน้ำดี ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด และภาวะตับปลูกถ่ายไม่ทำงาน และภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม เช่น ภาวะปฏิเสธตับแบบเฉียบพลัน การติดเชื้อ ภาวะเมแทบอลิกซินโดรม เป็นต้น”

ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายตับแบ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม และภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม

1 ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม (medical complications)

ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่พบได้บ่อยภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ คือ ภาวะปฏิเสธตับ (rejection) โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 20 และมักพบในระยะ 6 เดือนแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับโดยมีอุบัติการณ์สูงสุดใน 1 เดือนแรก[624] ทั้งนี้ภาวะปฏิเสธตับแบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ภาวะปฏิเสธตับแบบเฉียบพลัน (acute rejection) และภาวะปฏิเสธตับแบบเรื้อรัง (chronic rejection) โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะปฏิเสธตับ มักไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่จำเพาะและไม่มีผลการ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะในการวินิจฉัย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีผลการตรวจการทำงานของตับผิดปกติ ทีมแพทย์ผู้ดูแลรักษาจะทำการตรวจคัดกรองสาเหตุอื่นก่อน เช่น ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรมด้วยการตรวจอัลตราซาวด์และ/หรือตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการติดเชื้อไวรัสฉวยโอกาส เช่น cytomegalovirus (CMV) โดยการวินิจฉัยภาวะปฏิเสธตับจะต้องทำการเจาะชิ้นเนื้อตับส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เมื่อวินิจฉัยภาวะปฏิเสธตับแล้ว การรักษาได้แก่การเพิ่มชนิดหรือระดับของยากดภูมิคุ้มกันโดยขึ้นกับผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็นหลัก

นอกจากนี้ ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมยังแบ่งได้เป็นภาวะแทรกซ้อนในระยะแรก (early complications) และระยะยาว (long-term complications) ดังนี้[625]

- **ภาวะแทรกซ้อนระยะแรก** เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงจากผลของยากดภูมิ ระดับเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ ภาวะน้ำท่วมปอด น้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะไตวายเฉียบพลัน (ซึ่งอาจเกิดจากผลรวมของโรคไตที่มีอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ ภาวะความดันโลหิตต่ำและเลือดออกระหว่างการผ่าตัด ภาวะ sepsis และผลของยากดภูมิหรือยาอื่นที่อาจมีพิษต่อไต) และภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium) เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อจึงเป็นอีกภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ โดยชนิดของเชื้อขึ้นกับระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายตับ โดยในช่วง 1 เดือนแรกของการปลูกถ่ายตับ มักเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เช่น การติดเชื้อจากภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด โรคปอดบวม การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด เป็นต้น ในช่วง 2-6 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับ มักเป็นการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) เช่น CMV Epstein-Barr virus การกลับมาเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบซีในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาก่อนการปลูกถ่ายตับ การติดเชื้อรากลุ่ม *Pneumocystis jirovecii, Candida, Aspergillus, Cryptococcus* การติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Mycobacteria และ Nocardia* และการติดเชื้อพยาธิและโปรโตซัว สำหรับในช่วง 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับเป็นต้นไป ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิในระดับที่ลดลง ลักษณะการติดเชื้อจะเหมือนประชากรทั่วไป และเป็นการติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired infection) เช่น การติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ หรือแบคทีเรียกลุ่ม *Pneumococcus* และ *Haemophilus influenzae*
- **ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว** ได้แก่
  - มะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่หลังการเปลี่ยนตับ เช่น มะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma และ post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ

การปลูกถ่ายตับยังมีความเสี่ยงต่อมะเร็งบางชนิดมากกว่าประชากรทั่วไป เช่น Kaposi's sarcoma มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งหูคอจมูก มะเร็งปอด และมะเร็งไต[626]

- โรคไตเรื้อรัง เป็นภาวะที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 40-45 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ 10 ปี ซึ่งมีสาเหตุสำคัญจากยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นเช่น มีโรคไตอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ อายุมาก มีโรคทางเมแทบอลิกเป็นต้น[627]
- ภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิก เช่น ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการปลูกถ่ายตับ ซึ่งมีสาเหตุสำคัญมาจากยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับปัจจัยเสี่ยงที่มีอยู่เดิม เช่นภาวะอ้วน หรือตับคั่งไขมัน

2 ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (surgical complications)

ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรมที่สำคัญหลังการปลูกถ่ายตับแบ่งออกตามโครงสร้างของตับ ดังนี้

- **ภาวะแทรกซ้อนท่อน้ำดี** (biliary complications) พบได้ร้อยละ 5-15 โดยสามารถพบได้ตั้งแต่หลังผ่าตัดในระยะแรกและระยะยาว[628] ปัญหาที่พบ ได้แก่ ท่อน้ำดีรั่ว ท่อน้ำดีที่ตำแหน่งรอยต่อตีบ ท่อน้ำดีในตับตีบ หรือนิ่วในท่อน้ำดี เป็นต้น
- **ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด** (vascular complications) มีอุบัติการณ์เกิดโดยรวมร้อยละ 7 ปัญหาที่พบได้บ่อย คือ ภาวะเลือดออก (bleeding) หลอดเลือดตีบ (vascular stenosis) หลอดเลือดอุดตัน (vascular thrombosis)[629] ซึ่งสามารถพบได้ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของตับ เริ่มตั้งแต่ภายหลังการปลูกถ่ายตับไปจนถึงระยะยาว
- **ภาวะตับปลูกถ่ายไม่ทำงาน** (primary nonfunction) พบได้ร้อยละ 4-8 ของการปลูกถ่ายตับ[630] มักเกิดในช่วง 1 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายตับ พบว่ามีค่าเอนไซม์ตับขึ้นสูงผิดปกติ ค่าการแข็งตัวของเลือดสูง เมื่อส่งตรวจรังสีภาพไม่พบความผิดปกติของตับและหลอดเลือด มีสาเหตุได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาขาดเลือดของตับปลูกถ่าย ระดับไขมันเกาะตับปลูกถ่าย เป็นต้น
- **การรักษาภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรมมีหลายวิธี** ได้แก่ การให้ยา การผ่าตัดซ้ำ การรักษาด้วยวิธีการส่องกล้อง การรักษาด้วยรังสีรักษา การปลูกถ่ายตับซ้ำ (retransplant) ขึ้นอยู่กับสาเหตุ ตำแหน่งที่เกิดโรค ระยะเวลาการเกิด

บทที่ 11

โรคตับแข็ง ในเด็กและวัยรุ่น

บทที่ 11 โรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

ตับแข็ง เป็นโรคที่พบน้อยในเด็กและวัยรุ่น จนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานความชุกที่แน่ชัดในประเทศไทย รายงานจากประเทศแคนาดาพบอุบัติการณ์ของโรคตับแข็งในเด็กเพิ่มขึ้นเกือบ 4 เท่าในระยะเวลา 20 ปี (2.7/100,000 person-years ในปี พ.ศ. 2540 เป็น 10.6/100,000 person-years ในปี พ.ศ. 2560)[631] โดยพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในกลุ่มทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี และกลุ่มอายุ 11-18 ปี โดยโรคตับแข็งเป็นผลลัพธ์ระยะท้ายของโรคตับเรื้อรัง ซึ่งสาเหตุของโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่นมีความแตกต่างจากในผู้ใหญ่ และอาจเกิดจากโรคที่แสดงอาการตั้งแต่ในวัยทารก โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA) จากรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยพบว่า ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2565 มีการทำผ่าตัดปลูกถ่ายตับในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปีจำนวน 249 คน ซึ่งร้อยละ 69.5 เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน

ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็ง ตั้งแต่วัยเด็ก ส่วนหนึ่งสามารถมีชีวิตยืนยาวถึงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ โดยมีภาวะแทรกซ้อนใกล้เคียงกับผู้ใหญ่[632] ดังแสดงใน**ตารางที่ 11.1** ผู้ป่วยโรค Alagille syndrome และ progressive familial intrahepatic cholestasis อาจมีอาการคันรุนแรง ส่วนโรค glycogen storage disease type III และ IV อาจเกิด hepatocellular adenoma และ hepatocellular carcinoma (HCC) ได้ ข้อมูลจาก United Network for Organ Sharing พบสาเหตุของ HCC ในผู้ใหญ่ตอนต้น ได้แก่ โรคท่อน้ำดีตีบตัน, Wilson's disease, autoimmune liver disease, tyrosinemia, glycogen storage disease type I ไวรัสตับอักเสบบีและซี[633]

ตารางที่ 11.1 ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

ภาวะ/โรค
ความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) • เลือดออกจากหลอดเลือดขอดในทางเดินอาหาร • Portal hypertensive enteropathy • ท้องมาน
อาการทางสมองจากโรคตับ
ติดเชื้อ Spontaneous bacterial peritonitis
Hepatorenal syndrome
Hepatopulmonary syndrome
Portopulmonary hypertension
Portopulmonary hypertension
Cirrhotic cardiomyopathy
ความผิดปกติทางผิวหนัง • คัน • Xanthomas • Palmar erythema • Spider nevi
การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
ทุพโภชนาการ • เลี้ยงไม่โต • ขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน
มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)

การรักษาโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

ประกอบด้วยการรักษาจำเพาะ **(ตารางที่ 11.2)** การรักษาตามอาการ การรักษาภาวะแทรกซ้อน และการให้โภชนาการที่เหมาะสมโดยให้ medium-chain triglyceride และ fat-soluble vitamins ในรายที่มี cholestasis ผู้ป่วยโรค glycogen storage disease type III และ IV ควรได้รับ uncooked cornstarch เพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด พิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในรายที่มี decompensated cirrhosis ถึงแม้ว่าการรักษาโดยทั่วไปจะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ แต่ต้องให้ความสำคัญกับการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเด็กด้วย

ตารางที่ 11.2 การรักษาจำเพาะในโรคที่ทำให้เกิดตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

โรค	การรักษา
Biliary atresia	Portoenterostomy (Kasai operation)
Choledochal cyst	Cyst excision with hepaticojejunostomy
Wilson's disease	Copper chelator
Autoimmune hepatitis	Prednisolone, immunomodulator
Primary sclerosing cholangitis	Ursodeoxycholic acid ± vancomycin
HBV	Nucleoside/nucleotide analogues
HCV	Direct-acting antivirals
Galactosemia	Lactose-free diet
Tyrosinemia type I	Nitisinone

คำถามที่ 11.1: สาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่นคืออะไรและควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการใดเพื่อการวินิจฉัย

ข้อเสนอแนะที่ 11.1: สาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กโตและวัยรุ่น ได้แก่ โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia), Wilson's disease และ autoimmune liver disease หากพบเด็กและวัยรุ่นที่มีโรคตับแข็ง โดยไม่ได้มีสาเหตุจากโรคท่อน้ำดีตีบตันควรหาสาเหตุอื่นๆ โดยส่งตรวจ HBsAg, HCV antibody, ceruloplasmin, 24-hour urine copper quantification, slit-lamp eye examination, anti–nuclear antibody, anti–smooth muscle antibody, anti–liver-kidney-microsomal antibody และอัลตราซาวด์ตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำมาก
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 53% เห็นด้วย 41% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

สาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กมักแสดงอาการของโรคตั้งแต่ในวัยเด็ก[634-636] จึงมีความแตกต่างกับสาเหตุที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ **(ตารางที่ 11.3)** โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในทารกอายุน้อยกว่า 2 ปี และ autoimmune hepatitis เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในเด็กโต[637] นอกจากนี้ยังมีโรคตับที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือเมแทบอลิกที่ทำให้เกิดโรคตับแข็งตั้งแต่วัยเด็กหรือวัยรุ่น ซึ่งถึงแม้จะพบไม่บ่อยแต่ผู้ป่วยสามารถเติบโตเป็นผู้ใหญ่ และมีอาการของโรคตับแข็งที่รุนแรงขึ้นในวัยผู้ใหญ่ได้ เช่น Wilson's disease, Alagille syndrome, progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), glycogen storage disease type IV, lysosomal acid lipase (LAL) deficiency เป็นต้น[638]

ข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งรวบรวมผู้ป่วยอายุ 5-18 ปีที่มีโรคตับแข็งจำนวน 140 ราย ระหว่างปี พ.ศ. 2538-2561[639] พบว่า มีสาเหตุจาก autoimmune liver disease (autoimmune hepatitis และ primary sclerosing cholangitis) ร้อยละ 36.4, congenital cholestatic syndromes (BA, Alagille syndrome, congenital hepatic fibrosis) ร้อยละ 22.1, metabolic และ genetic diseases (Wilson's disease, glycogen storage disease, cystic fibrosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, lysosomal acid lipase deficiency, progressive familial intrahepatic cholestasis) ร้อยละ 20, ไวรัสตับอักเสบบีและซี ร้อยละ 5, โรคตับคั่งไขมัน ร้อยละ 4.3 และโรคตับแข็งไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) ร้อยละ 10.7

ข้อมูลจากประเทศอิหร่านซึ่งรวบรวมผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งอายุน้อยกว่า 18 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2553 พบว่าในกลุ่มอายุ 6-18 ปี มีสาเหตุจาก Wilson's disease มากที่สุด รองลงมาได้แก่ โรคตับแข็งไม่ทราบสาเหตุ, autoimmune hepatitis, tyrosinemia, glycogen storage disease, primary sclerosing cholangitis และ Caroli disease[640]

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด จากประสบการณ์พบโรค BA เป็นสาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยที่สุดในวัยทารก ซึ่งหากได้รับการผ่าตัด portoenterostomy ประสบผลสำเร็จและหายเหลืองตั้งแต่วัยทารก ผู้ป่วยจะสามารถเติบโตถึงวัยผู้ใหญ่ได้ โดยส่วนใหญ่มักมีโรคตับแข็งระยะ compensated ร่วมกับภาวะความดันพอร์ทัลสูง และมีโอกาสรุนแรงจนเกิดภาวะ acute decompensation ได้ ส่วนสาเหตุในเด็กโตและวัยรุ่นคล้ายกับรายงานดังกล่าวข้างต้น ได้แก่ Wilson's disease, autoimmune liver disease ส่วนโรคตับคั่งไขมันถึงแม้จะเป็นโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก แต่มักไม่รุนแรงจนเกิดโรคตับแข็งในวัยเด็ก สาเหตุของโรคตับแข็งในเด็กที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีแม้จะพบไม่บ่อย แต่การตรวจ HBV, HCV serology สามารถทำได้อย่างแพร่หลาย ราคาถูก และมีการรักษาจำเพาะ จึงแนะนำให้ส่งตรวจร่วมด้วยเสมอ ส่วนโรคตับเมแทบอลิกและความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งพบไม่บ่อยนั้น พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเป็นรายๆ ตามลักษณะทางคลินิกที่สงสัย

เมื่อพบผู้ป่วยเด็กที่มีโรคตับแข็ง แนะนำให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามสาเหตุของโรคตับแข็งที่พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่น[637] **(ตารางที่ 11.3)**

ตารางที่ 11.3 สาเหตุของโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่นและการส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัย[634-636]

โรค	การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัย
Biliary atresia	Intraoperative cholangiogram
Choledochal cyst	Ultrasound, MRCP
Alagille syndrome	Spine X-ray, eye examination, liver biopsy, genetic testing
Wilson's disease	Ceruloplasmin, 24-hour urine copper quantification, slit-lamp examination, liver copper concentration, genetic testing
Autoimmune hepatitis	IgG, anti–nuclear antibody, anti–smooth muscle antibody, anti–liver-kidney-microsomal antibody, liver biopsy
Primary sclerosing cholangitis	IgG, anti–nuclear antibody, p-ANCA, ERCP/MRCP, liver biopsy
Glycogen storage disease type III และ IV	Liver biopsy, genetic testing
HBV	HBsAg, HBeAg/antibody, HBV DNA
HCV	HCV antibody, HCV RNA
Progressive familial intrahepatic cholestasis	Genetic testing
Tyrosinemia type I	Urine succinylacetone, plasma amino acids, genetic testing

***คำย่อ:** ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IgG, immunoglobulin G; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; p-ANCA, perinuclear- antineutrophil cytoplasmic antibodies

คำถามที่ 11.2: Non-invasive tests ใดมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

ข้อเสนอแนะที่ 11.2: Non-invasive tests ที่มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น คือ ultrasound elastography ด้วยเทคนิค vibration controlled transient elastography (VCTE) และ acoustic radiation force impulse (ARFI) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและติดตามความรุนแรงของภาวะพังผืดระดับรุนแรงหรือตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 53% เห็นด้วย 41% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่เห็นด้วย 4%

คำอธิบาย

การวินิจฉัยโรคตับแข็งด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ เป็น invasive test ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในช่องท้อง อาจมี sampling error ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการทำหัตถการและอ่านผลชิ้นเนื้อ พยาธิแพทย์อาจมี intra/interobserver reading variability ทำให้สามารถตรวจได้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น จึงมีความพยายามใช้ non-invasive tests ที่สามารถส่งตรวจได้ง่ายในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง แต่ข้อมูลการเปรียบเทียบ non-invasive tests กับการตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กยังมีจำนวนจำกัด

Non-invasive tests ในการวินิจฉัยโรคตับแข็ง ได้แก่

1 **การตรวจเลือด** เช่น AST/ALT ratio, AST/platelet ratio index (APRI), NAFLD fibrosis score, fibrosis-4 index (FIB-4) มีการศึกษาหลายสถาบันในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอายุเฉลี่ย 13.3±3 ปี พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจชิ้นเนื้อตับการใช้ scoring systems ดังกล่าวได้ผลไม่ดีในการทำนายการมีพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญ หรือพังผืดระดับรุนแรง (area under receiver operation curve, AUROC, ประมาณ 0.37-0.63)[641, 642]

2 การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น

2.1 Ultrasound elastography (shear wave elastography, SWE)[643] ได้แก่ vibration controlled transient elastography (VCTE), acoustic radiation force impulse (ARFI) และ supersonic shear imaging (SSI) การวิเคราะห์อภิมานซึ่งรวบรวมผลจาก 12 การศึกษาในเด็กที่มีโรคตับเรื้อรังจำนวน 550 รายพบว่า SWE มีความไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 91 ในการวินิจฉัยพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญ (≥ F2) โดยมี AUROC เท่ากับ 0.91[644] การศึกษานี้ยังพบว่า SSI มีความสามารถในการวินิจฉัยดีกว่า ARFI อย่างไรก็ดีค่าปกติของความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจด้วย VCTE ในเด็กและวัยรุ่นยังมีข้อมูลจำกัดและแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา รวมทั้งค่า VCTE ยังเพิ่มขึ้นตามอายุ ดังแสดงใน**ตารางที่ 11.4** สำหรับค่า VCTE ในเด็กที่บ่งบอกโรคตับแข็ง (F4) มีความแตกต่างกันตามสาเหตุ โดยค่าความสามารถในการวินิจฉัยของ VCTE ในการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรง และโรคตับแข็ง ในเด็กโรคตับคั่งไขมันและโรคตับเรื้อรังอื่นดังแสดงใน**ตารางที่ 11.5 และ 11.6** ตามลำดับ

ตารางที่ 11.4 ค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจด้วย vibration controlled transient elastography ในเด็กและวัยรุ่นสุขภาพดี

การศึกษา	จำนวนคน	อายุ (ปี)	Median liver stiffness (kPa)
Engelmann (2012)[645]	91	0-5	4.40
	78	6-11	4.73
	71	12-18	5.10
Tokuhara (2016)[646]	20	1-5	3.4
	46	6-11	3.8
	57	12-18	4.1
Chongsrisawat (2016)[647]	290	7-12	3.8
Mjelle (2019)[648]	83	4-17	4.1
Li (2020)[649]	652 (individual participant data meta-analysis)	≥ 3	4.45 (mean)

ตารางที่ 11.5 ความสามารถในการวินิจฉัยของ VCTE ในการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรง และตับแข็งในเด็กโรคตับคั่งไขมัน

การศึกษา	N	Fibrosis grading	Diagnostic performance			
			Cutoff (kPa)	Sensitivity	Specificity	AUROC
Nobili (2008)[650]	52	≥ F3	10.2	100%	100%	1.00
Fitzpatrick (2013)[651]	37	F3	6.9	72%	85%	0.8
Chaidez (2022)[652]	116	Ishak ≥ F3	NA	NA	NA	0.7

ตารางที่ 11.6 ความสามารถในการวินิจฉัยของ VCTE ในการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรง และตับแข็งในเด็กโรคตับเรื้อรังที่ไม่ใช่โรคตับคั่งไขมัน

การศึกษา	N	Fibrosis grading	Diagnostic performance			
			Cutoff (kPa)	Sensitivity	Specificity	AUROC
Lee (2013)[653]	97 (8 MASLD)	≥ F3	8.6	79%	83%	0.85
Awad (2013)[654]	30 (HCV)	F4	12.5	100%	96%	1.00
Fitzpatrick (2013)[651]	27 (AILD)	F4	14.1	100%	95%	0.97
Lee (2018)[655]	170 (23 MASLD)	F4	11.5	78.9%	74.8%	0.87
Jain (2020)[656]	50 (3 MASLD)	F4	21.8	83.3%	77.3%	0.88
Chaidez (2022)[652]	90	Ishak ≥ F3	NA	NA	NA	0.77

คำย่อ: AILD, autoimmune liver disease; MASLD, metabolic-associated steatotic liver disease

นอกจากนี้ VCTE ยังสามารถนำมาใช้ในการประเมินการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง เช่น การเกิดหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร ในเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy **(ตารางที่ 11.7**) กล่าวโดยสรุป VCTE เป็นการตรวจที่มีประโยชน์ทั้งในแง่ช่วยในการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรงและโรคตับแข็ง รวมทั้งช่วยในการติดตามการรักษาผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคตับเรื้อรัง[637]

ตารางที่ 11.7 ความสามารถในการวินิจฉัยของ VCTE ในการวินิจฉัยหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร ในเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy

การศึกษา	N	Esophageal/gastric varices			
		Cutoff (kPa)	Sensitivity	Specificity	AUROC
Chang (2009)[657]	49	9.7	97%	80%	1.0
Chongsrisawat (2011)[658]	73	12.7	84%	77%	0.89

2.2 **Magnetic resonance elastography (MRE)** มีข้อจำกัดหลายประการในเด็ก ได้แก่ ราคาแพง อาจต้องดมยาสลบในเด็กที่ไม่ร่วมมือ ตรวจได้ในสถาบันใหญ่เท่านั้น ข้อมูลของ MRE ในการวินิจฉัยพังผืดระดับรุนแรงในเด็กโรคตับคั่งไขมันยังมีความขัดแย้งกัน การศึกษาหนึ่งในเด็กโรคตับคั่งไขมันจำนวน 90 รายพบมีความแม่นยำร้อยละ 86.7-90[659] ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งในเด็กจำนวน 44 รายพบมี AUROC เพียง 0.53[660] แต่หากเป็นกลุ่มที่ไม่ใช่โรคตับคั่งไขมันพบมี AUROC สูงขึ้นเป็น 0.82

คำถามที่ 11.3: ควรใช้การรักษาใดเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) และทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) สำหรับหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหารในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.1: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งแนะนำให้คัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร ด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน เมื่อมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง โดยประเมินจากตรวจร่างกายพบม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000/ลบ.มม. ร่วมกับพิจารณาค่า AST to platelet ratio index (APRI) ความยืดหยุ่นของตับหรือความยืดหยุ่นของม้าม

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 46% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่แสดงความเห็น 4%

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.2: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่ตรวจพบหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน แนะนำให้ทำการป้องกันแบบปฐมภูมิโดยการทำ endoscopic variceal ligation (EVL)

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 49% เห็นด้วย 40% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 4% ไม่เห็นด้วย 2% ไม่แสดงความเห็น 5%

ข้อเสนอแนะที่ 11.3.3: ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร แนะนำให้ทำการป้องกันแบบทุติยภูมิโดยการทำ EVL

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 58% เห็นด้วย 35% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่แสดงความเห็น 2%

คำอธิบาย

หลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารและกระเพาะอาหาร เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง มีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 50 ของเด็กโรคตับเรื้อรังและร้อยละ 30-50 ในเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน ทั้งนี้มีรายงานอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1-3 ในเด็กที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร[661]

การส่องกล้องคัดกรอง (endoscopic screening)

การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเป็นหัตถการที่ใช้ในการวินิจฉัยหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร แต่การตรวจการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเป็นหัตถการที่ invasive และมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง อีกทั้งยังมีข้อจำกัดในเด็กเนื่องจากส่วนใหญ่ต้องอาศัยการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (generalized anesthesia) ในขณะทำหัตถการ ในปัจจุบันยังไม่มีแนวปฏิบัติในเด็กที่ชัดเจนสำหรับการคัดกรองหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหารโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งพบว่า ตัวชี้วัดที่มีประโยชน์ในการเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง เพื่อพิจารณาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ประกอบด้วย ขนาดของม้าม[662] ระดับเกล็ดเลือด[662, 663,] ค่า APRI[658, 662-665,] ความยืดหยุ่นของตับ[658, 664,] ความยืดหยุ่นของม้าม[666, 667,] King's variceal prediction score (K-VaPS)[665] และ clinical prediction rule (CPR)[665] การศึกษาส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ APRI ความยืดหยุ่นของตับ และความยืดหยุ่นของม้ามในการประเมิน ทั้งนี้ค่าจุดตัด ความไว ความจำเพาะ รวมไปถึง AUROC มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา **(ตารางที่ 11.8)** การนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจึงควรพิจารณาสาเหตุของโรคตับแข็งและเลือกใช้ตัวชี้วัดที่สามารถทำได้ในแต่ละสถาบัน

ตารางที่ 11.8 ตัวชี้วัดในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูงในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง

ตัวชี้วัด	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC (95% CI)
โรคท่อน้ำดีตีบตัน						
Splenomegaly[662]	> 3.5 cm below left costal margin	62.9	77.3	53.8	83.7	0.70 (0.63-0.84)
Platelet count[662]	< 150,000/cu.mm	74.3	66.7	57.1	89.7	0.69 (0.59-0.79)
APRI	> 2[662]	82.9	62.1	56.3	88.5	0.72 (0.62-0.82)
	≥ 1.92[658]	84	83	85	83	0.87 (0.78-0.96)
Liver stiffness	> 12.7 kPa[658]	84	77	81	81	0.89 (0.80-0.98)
โรคตับเรื้อรัง						
Platelet count[663]	< 100,000/cu.mm	43.3	83.5	61.7	86	0.71 (0.61-0.82)
APRI	≥ 0.6[664]	100	65	100	55	0.83 (0.73-0.93)
	> 1.4[663]	86.7	50.7	29.2	91.3	0.74 (0.65-0.83)
	≥ 1.6[665]	60.3	55.6	70.1	44.7	0.61 (0.51-0.72)
Liver stiffness[664]	> 8.8 kPa	93	66	97	43	0.82 (0.71-0.93)
Spleen stiffness	≥ 27.6 kPa[667]	90.6	80.4	-	-	0.92 (0.80-1.00)
	≥ 38 kPa[666]	77	87	86	81	0.82 (0.69-0.96)
K-VaPS[665]	76	71.8	72.7	81.6	60.4	0.82 (0.65–0.99)
CPR[665]	≤ 114	76.3	59.1	75.6	57.6	0.73 (0.63-0.83)

***คำย่อ:** APRI, AST-to-platelet ratio index; AUROC, area under receiver operating characteristic curve; CPR, clinical prediction rule [(0.75×platelets)/(spleen size z score+5)]+(2.5×albumin)]; CI, confidence interval; K-VaPS, King's variceal prediction score [(3xalbumin) – (2xequivalent adult spleen size)]; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)

ในเด็กยังไม่มีแนวปฏิบัติที่ชัดเจนสำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิ จากรายงานของ Cochrane ในปี พ.ศ. 2563-2564[668-671] พบว่ายังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในเด็กเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิ ไม่ว่าจะเป็นการใช้ endoscopic variceal ligation (EVL), endoscopic sclerotherapy (EST) หรือการให้ยากลุ่ม nonselective beta-blockers (NSBBs) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเด็กโรคตับแข็งที่มีหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง (หลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารระดับ 3 หรือหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารระดับ 2 ร่วมกับ red wale markings และ/หรือ หลอดเลือดขอดหลอดกระเพาะอาหารบริเวณ cardia) การทำการป้องกันแบบปฐมภูมิด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและ EVL ทำให้เกิด varices eradication (หลังทำหัตถการเฉลี่ย 2-4 ครั้ง) การกลับมาเป็นซ้ำของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร และเลือดออกร้อยละ 50-93, 37-50 และ 14-17 ตามลำดับ อีกทั้งยังลดโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเมื่อติดตามไป 3-5 ปีอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การวิเคราะห์อภิมานและการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี พ.ศ. 2566[672] ยังพบว่าเด็กที่มีหลอดเลือดขอดชนิดเสี่ยงสูง และได้ทำการป้องกันแบบปฐมภูมิด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน มีโอกาสเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารน้อยกว่าเด็กที่ได้รับการป้องกันแบบทุติยภูมิ (OR=0.21, 95% CI=0.07-0.66, P=0.008) และต้องได้รับการทำหัตถการน้อยครั้งกว่า (mean difference=1.73, 95% CI=0.91-2.56, P<0.0001) เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ใช้การทำ EVL เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ และพบว่าเป็นหัตถการที่ค่อนข้างปลอดภัยในเด็ก อีกทั้งยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการทำ EST ค่อนข้างน้อย จึงแนะนำให้ใช้ EVL เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ[673-676] สำหรับการใช้ NSBBs เพื่อเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ ยังมีข้อมูลจำกัดในเด็กทั้งขนาดยา ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จากการศึกษาโดยให้ propranolol ขนาด 1-3 มก./กก./วัน โดยทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงร้อยละ 25 จากอัตราเดิมในเด็กที่มีหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่าการทำ EVL และมีรายงานผลข้างเคียงประมาณร้อยละ 20 จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ[673, 677]

การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)

จากการศึกษาพบว่าการทำการป้องกันแบบทุติยภูมิด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนร่วมกับ EVL หรือ EST ทำให้เกิด varices eradication ได้ร้อยละ 73-80 หลังจากทำหัตถการทุก

2-4 สัปดาห์ รวมเฉลี่ย 4-5 ครั้ง แต่พบว่าการกลับมาเกิดซ้ำของหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารและเกิดเลือดออกซ้ำเท่ากับร้อยละ 45-55 และ 10-42 ตามลำดับ โดยทั่วไปจะพิจารณาทำ EST ในเด็กเล็กซึ่งไม่สามารถทำ EVL ได้ เนื่องจากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ทำ EVL เกิดเลือดออกซ้ำน้อยกว่ากลุ่ม EST และใช้จำนวนครั้งในการทำหัตถการน้อยกว่า[678, 679] สำหรับการใช้ NSBBs มีการศึกษาพบว่าการให้ NSBBs ร่วมกับการป้องกันแบบทุติยภูมิด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนให้ประสิทธิภาพไม่ต่างจากการทำการป้องกันแบบทุติยภูมิด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพียงอย่างเดียว[680] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดในด้านขนาดยา ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย การใช้ NSBBs เป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิ จึงควรพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญ สำหรับการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) อาจพิจารณาในกรณีที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหาร/กระเพาะอาหาร แล้วไม่สามารถหยุดเลือดด้วยการรักษาแบบส่องกล้องทางเดินอาหาร หรือมีภาวะท้องมานที่ดื้อต่อการรักษาร่วมด้วย รวมไปถึงระหว่างรอปลูกถ่ายตับ แต่ในเด็กนั้นมีข้อมูลค่อนข้างน้อยและในประเทศไทยยังไม่สามารถทำในเด็กเล็กได้

คำถามที่ 11.4: ควรรักษาภาวะท้องมานในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งอย่างไร

ข้อเสนอแนะที่ 11.4.1: การรักษาเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่ตรวจพบภาวะท้องมานทำได้โดยการจำกัดปริมาณโซเดียมในผู้ป่วยที่มีท้องมานระดับปานกลางขึ้นไป และแนะนำให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ในรายที่มีท้องมานมากจนมีอาการหรือไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ แนะนำให้เจาะระบายน้ำในช่องท้อง (large volume paracentesis) ในปริมาณครั้งละ 50-100 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. ร่วมกับให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 51% เห็นด้วย 42% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่แสดงความเห็น 5%

ข้อเสนอแนะที่ 11.4.2: ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมานควรได้รับการส่งต่อเพื่อพิจารณาการปลูกถ่ายตับ

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 58% เห็นด้วย 26% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 12% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

ภาวะท้องมานในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งพบได้จากโรคตับหลายสาเหตุ และมีการดำเนินโรคต่างกัน โดยท้องมานอาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วตั้งแต่วัยทารกหรือเด็กเล็กในโรคตับบางชนิด เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน พบท้องมานได้ร้อยละ 13 ภายใน 3 เดือนหลังผ่าตัด portoenterostomy (Kasai operation) และร้อยละ 38 ภายในอายุ 2 ปี[681, 682] ส่วนโรคตับอื่น เช่น ไวรัสตับอักเสบเรื้อรังหรือ autoimmune liver disease มักมีการดำเนินโรคช้าและไม่เกิดท้องมานในวัยเด็ก[78] ระดับความรุนแรงของท้องมานแบ่งได้เป็น 3 ระดับ[78] คือระดับ 1 (เล็กน้อย) ตรวจพบได้โดยอัลตราซาวด์ ระดับ 2 (ปานกลาง) ตรวจร่างกายพบรอบท้องโตปานกลาง และระดับ 3 (รุนแรง) ตรวจร่างกายพบรอบท้องโตมากและมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ การมีท้องมานเป็นลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกว่าเป็นโรคตับแข็งระยะ decompensated การศึกษาในประเทศบราซิลในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน พบว่าการมีท้องมานสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นถึง 17 เท่า และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ไม่มีท้องมานหรือมีเพียงเล็กน้อย กับผู้ป่วยที่มีท้องมานระดับปานกลางขึ้นไป มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีโดยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 89.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 39.3, $P < 0.001$)[683] ผู้ป่วยโรคตับที่มีท้องมานจึงควรได้รับการส่งต่อเพื่อพิจารณาการปลูกถ่ายตับ

การรักษาเด็กและวัยรุ่นที่มีท้องมานจากโรคตับแข็งประกอบไปด้วย

1 **การจำกัดปริมาณโซเดียม** โดยแนะนำให้เด็กรับประทานอาหารไม่ปรุงรสด้วยเกลือ หรือรับประทานโซเดียมปริมาณไม่เกิน 2 มิลลิโมลต่อน้ำหนักตัว 1 กก./วัน ซึ่งหากเป็นทารกและเด็กเล็กที่รับประทานนมหรืออาหารไม่ปรุงรส มักจะไม่เกินอยู่แล้ว นอกจากนี้ควรติดตามให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารและพลังงานที่เพียงพอต่อการเจริญเติบโต ทั้งนี้ไม่จำเป็นต้องจำกัดปริมาณน้ำที่บริโภคในแต่ละวัน ยกเว้นมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร

2 **การให้ยาขับปัสสาวะ**[78, 684] ใช้ในรายที่มีท้องมานตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป

- Spironolactone ควรเลือกใช้เป็นตัวแรก เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านภาวะ hyperaldosteronism ซึ่งตรงกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดท้องมานในโรคตับแข็งมากที่สุด ขนาดที่เริ่มใช้ คือ 1-2 มก./กก./วัน (ให้วันละครั้งหรือแบ่ง 2 ครั้ง โดยไม่เกิน 100 มก./วัน) ปรับขนาดยาเพิ่มได้ครั้งละ 1-2 มก./กก./วัน จนถึงขนาด 4-6 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 400 มก./วัน) เนื่องจากยาใช้เวลาในการออกฤทธิ์เต็มที่ประมาณ 3-5 วัน จึงไม่ควรปรับขนาดยาในเวลาเร็วกว่า 72 ชม.ข้อควรระวังในการใช้ยากลุ่มนี้คือ ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงผิดปกติได้
- Furosemide เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic ให้คู่กับ spironolactone ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา หรือมีผลข้างเคียงจาก spironolactone โดยเริ่มที่ขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (โดยไม่เกิน 40 มก./วัน) ปรับขนาดยาเพิ่มได้ทุก 5-7 วัน ครั้งละ 1 มก./กก./วัน จนถึงขนาด 2-4 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 160 มก./วัน) ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ใช้ furosemide เป็นยาหลักตัวเดียวเพื่อรักษาท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เนื่องจากอาจทำให้ effective circulatory volume ต่ำจนเกิดไตวายได้ ผลข้างเคียงอื่นที่ควรเฝ้าระวัง ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือด (จึงนำมาใช้ในขนาดต่ำคู่กับ spironolactone ได้ดี) ภาวะแมกนีเซียมและแคลเซียมต่ำในเลือด กรณีที่ต้องใช้ยาขับปัสสาวะ 2 ชนิด สัดส่วนของยา spironolactone:furosemide ที่เหมาะสม คือ 2.5:1
- **การติดตามผลการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ** ทำโดยการติดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งควรลดลงประมาณร้อยละ 0.5-1 ต่อวัน จนตรวจไม่พบภาวะท้องมาน หรือตรวจปริมาณโซเดียมในปัสสาวะเพื่อดูการตอบสนองต่อยา โดยควรมีปริมาณโซเดียมที่ออกมากับปัสสาวะ (random urinary sodium level) มากกว่า 50 มิลลิโมล/ลิตร[685]

3 **การเจาะระบายน้ำในช่องท้อง** (large volume paracentesis) ใช้ในกรณีที่มีภาวะท้องมานรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ หรือทำให้เกิดอาการ เช่น หายใจผิดปกติ ซึ่งพบได้บ่อยในเด็กเล็ก การเจาะระบายน้ำปริมาณมากกว่า 50 มล./กก. สามารถทำได้อย่างปลอดภัยในเด็ก[686] โดยมีข้อควรระวังคืออาจทำให้ effective circulatory volume ลดลงมากจนเกิดภาวะ post-paracentesis circulatory dysfunction (PPCD) การศึกษาไปข้างหน้าเชิงสังเกตในเด็กที่มีโรคตับแข็ง 32 รายที่มีภาวะท้องมานรุนแรงและได้รับการเจาะระบายน้ำในท้อง พบอุบัติการณ์ของ PPCD ร้อยละ 37.5 และพบในกลุ่มที่ไม่ได้รับแอลบูมินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 67 เปรียบเทียบกับร้อยละ 12, P=0.003) นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับการระบายน้ำออกมากกว่าครั้งละ 200 มล./กก. และอัตราที่เร็วกว่า 680 มล./ชม.[687] จึงควรให้ 20% แอลบูมิน 0.5-1 ก./กก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำใน 2-4 ชม. ระหว่างหรือตามหลังการเจาะระบายน้ำทันทีเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว และไม่ควรระบายน้ำออกเกิน 100 มล./กก./ครั้ง[687, 688] นอกจากนี้การเจาะระบายน้ำในช่องท้องออกอย่างต่อเนื่องอาจส่งผลให้ระดับเกลือแร่ และโปรตีนต่างๆ ในเลือดต่ำลง เช่น ระดับโซเดียม คอมพลีเมนต์ และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น

4 **การให้แอลบูมิน** อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ decompensated ที่มีระดับแอลบูมินในเลือดต่ำกว่า 2.5 ก./ดล. เพื่อช่วยเพิ่ม oncotic pressure ในหลอดเลือดเพื่อให้น้ำจาก interstitial space กลับเข้าสู่ intravascular space ได้ดีขึ้น อาจให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกินจากการที่น้ำกลับเข้าสู่ intravascular space มากขึ้น โดยให้ 20% แอลบูมินครั้งละ 1 ก./กก. ทางหลอดเลือดดำช้าๆ ร่วมกับ furosemide 0.5-1 มก./กก. โดยให้ได้ถึง 3 ครั้งต่อวัน และติดตามระดับแอลบูมิน[685]

5 **การรักษาอื่นในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น** ที่มีภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ TIPS ซึ่งมีการรายงานจากการศึกษาว่าทำได้ปลอดภัยในเด็ก และได้ผลดีทำให้ภาวะท้องมานลดลงอย่างช้าๆ[689] และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี โดยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับร้อยละ 88 อย่างไรก็ตามหัตถการนี้ต้องอาศัยความชำนาญ และยังไม่เป็นที่แพร่หลายทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย การใช้ยา α1-receptor agonist (midodrine) ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน splanchnic vasodilatation ยังไม่มีข้อมูลในเด็ก

6 **การเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง** ควรทำเมื่อมีอาการสงสัย spontaneous bacterial peritonitis (SBP) ได้แก่ ไข้ ปวดท้อง รอบท้องโตขึ้นเร็ว กดเจ็บที่หน้าท้อง หรือมีอาการแทรกซ้อนอื่นๆ โดยไม่มีสาเหตุที่อธิบายได้ เช่น hepatorenal syndrome (HRS), hepatic encephalopathy (HE) หรือค่าการทำงานของตับผิดปกติมากขึ้น เป็นต้น[684]

คำถามที่ 11.5: การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ spontaneous bacterial peritonitis (SBP) ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งมีประโยชน์หรือไม่

ข้อเสนอแนะที่ 11.5: ยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ SBP ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับต่ำ
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 46% เห็นด้วย 44% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5% ไม่แสดงความเห็น 5%

คำอธิบาย

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) พบได้ร้อยละ 19-29 ในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน[690-692] โดยอาการและอาการแสดงค่อนข้างไม่จำเพาะ ได้แก่ ปวดท้อง ไข้ รอบท้องโตขึ้น ค่าการทำงานของตับผิดปกติมากขึ้น เหลืองมากขึ้น หรือมีอาการอื่นแย่ลงโดยหาสาเหตุไม่ได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีท้องมาน 262 คน พบว่าผู้ป่วยที่มี SBP ร้อยละ 44 มีไข้ ร้อยละ 12 มีอาการปวดท้อง ร้อยละ 9.3 มีถ่ายอุจจาระเหลว และร้อยละ 2.6 กดเจ็บที่หน้าท้อง ทั้งนี้พบว่ามีเพียงร้อยละ 50 ที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังกล่าวข้างต้น[691] การตรวจวินิจฉัยทำโดยการเจาะน้ำในช่องท้องส่งตรวจ และให้การวินิจฉัย SBP เมื่อพบ PMN ≥250 เซลล์/ลบ.มม. โดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อ การรักษาทำได้โดยให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแกรมลบและแกรมบวก ได้แก่ 3rd generation cephalosporin หรือเลือกยาตามอุบัติการณ์ของเชื้อที่พบในสถานพยาบาลนั้นๆ ซึ่งปัจจุบันมีรายงานของเชื้อดื้อยามากขึ้น[693] และให้ยาเป็นเวลานาน 5-7 วัน[78] หากผลเพาะเชื้อเป็นบวก พิจารณาปรับยาตามเชื้อที่พบ การศึกษาในประเทศอินเดียพบว่าผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งที่เป็น SBP มีโอกาสเสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาลร้อยละ 25 และพบการกลับเป็นซ้ำใน 1 ปี ได้ร้อยละ 27 และเสียชีวิตใน 1 ปี ร้อยละ 24[691] จึงควรเร่งการประเมินเพื่อปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเหล่านี้ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพื่อยืนยันประโยชน์ของการให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อซ้ำในเด็ก

การดำเนินโรคและการประเมินความรุนแรงของโรค ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีโรคตับแข็ง

"การดำเนินโรคของเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งจะแตกต่างกันตามสาเหตุของโรค โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ การทำงานของอวัยวะล้มเหลว โดยเฉพาะ acute kidney injury (AKI), ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด โดยการประเมินความรุนแรงของโรคในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งสามารถประเมินได้จาก pediatric chronic liver failure sequential organ failure assessment (pCLIF-SOFA) score, pediatric end-stage liver disease (PELD) score (ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี) หรือ model for end-stage liver disease (MELD) (ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี)"

การศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคของเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งมีค่อนข้างจำกัด โดยส่วนใหญ่ระยะเวลาในการดำเนินโรคตั้งแต่เริ่มมีโรคตับเรื้อรัง จนเกิดโรคตับแข็งระยะ compensated และโรคตับแข็งระยะ decompensated จะแตกต่างกันตามสาเหตุของโรคตับแข็ง[637, 694] มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 9 ของเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งจะเกิดภาวะ acute decompensation เมื่อติดตามไปประมาณ 7 ปีซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเด็กอายุน้อยและเพศหญิง เมื่อเกิดภาวะ acute decompensation ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 จะเสียชีวิตเนื่องจากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับและร้อยละ 77 ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับภายใน 1 ปีหลังจากเกิดภาวะ acute decompensation[695] โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้แก่ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ การทำงานของอวัยวะล้มเหลว (organ failure) โดยเฉพาะ acute kidney injury (AKI) stage 3 การเกิดภาวะ acute-on-chronic liver failure (ACLF) และการติดเชื้อในกระแสเลือด[696, 697]

สำหรับการประเมินความรุนแรงของโรคในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็ง สามารถประเมินได้จาก pediatric chronic liver failure sequential organ failure assessment (pCLIF-SOFA) score, pediatric end-stage liver disease (PELD) score และ Child-Pugh score ทั้งนี้ในเด็กอายุมากกว่า

12 ปีสามารถใช้ model for end-stage liver disease (MELD) score เช่นเดียวกับผู้ใหญ่[637, 698] จากการศึกษาในวัยรุ่นอายุ 12-17 ปี ที่รอการปลูกถ่ายตับพบว่า MELD-Na และ MELD 3.0 สามารถนำมาใช้ในการประเมินอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันได้ดีไม่แตกต่างจากการใช้ในผู้ใหญ่[699]

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในเด็กและวัยรุ่นพบว่าการใช้ pCLIF-SOFA score มีความแม่นยำในการประเมินอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันหลังจากเกิดภาวะ acute decompensation สูงกว่า Child-Pugh score และ PELD score โดยหากใช้ค่า pCLIF-SOFA score ≥11 มีความไว ความจำเพาะและ AUROC ร้อยละ 94.9, 91.5 และ 0.977 (95% CI=0.91-0.99) ตามลำดับ[696] นอกจากนี้การใช้ค่าจุดตัดของ pCLIF-SOFA score ที่ ≥7 ยังมีประโยชน์ในการประเมินผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยมีความไวร้อยละ 77.3 และความจำเพาะร้อยละ 44 ที่ 28 วัน และความไวร้อยละ 75.9 และความจำเพาะร้อยละ 47.6 ที่ 60 วันหลังจากเกิดภาวะ acute decompensation[697]

คำถามที่ 11.6: ควรพิจารณาการปลูกถ่ายตับในเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งเมื่อใด

ข้อเสนอแนะที่ 11.6: ควรส่งต่อผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นโรคตับแข็งเพื่อเข้าพิจารณาปลูกถ่ายตับ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็ง เช่น ท้องมาน เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร hepatic encephalopathy มีภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต หรือในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงจนมีค่า MELD-Na/PELD score≥15

คุณภาพของหลักฐาน	ระดับปานกลาง
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
มติที่ประชุม เห็นชอบ ข้อเสนอแนะ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง 67% เห็นด้วย 27% เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 2% ไม่แสดงความเห็น 4%

คำอธิบาย

การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาผู้ป่วยโรคตับระยะสุดท้าย ตับวายเฉียบพลัน ตลอดจนโรคตับเมแทบอลิก มะเร็งตับ และโรคตับอื่นๆ ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นได้ การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ได้ผลดี อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายตับในเด็กในประเทศไทย จากรายงานของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย คือ ประมาณร้อยละ 91 ในปีที่ 1 ร้อยละ 90 ในปีที่ 3 และร้อยละ 89 ในปีที่ 5[700] และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี[701] แม้ว่าผู้ป่วยต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการปฏิเสธตับ และต้องตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิต ตลอดจนอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

โรคตับพื้นฐานที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กต้องเข้ารับการปลูกถ่ายตับที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคท่อน้ำดีตีบตัน[702] ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่ผ่าตัด Kasai's operation ได้ผลดีในช่วงทารก อาจเกิดโรคตับแข็งในช่วงเด็กโต ช่วงวัยรุ่น หรือช่วงวัยผู้ใหญ่ โดยทั่วไปแนะนำว่าควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเด็กมารับการปลูกถ่ายตับ ในกรณีที่เด็กมีโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ ตามข้อบ่งชี้ดังนี้

1 **โรคตับแข็ง** ที่มีการทำงานของตับลดลงจนเข้าสู่โรคตับแข็งระยะ decompensated ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากตับแข็ง เช่น ท้องมาน, เลือดออกจากหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร, HE, SBP, hepatopulmonary syndrome, HRS โดยเฉพาะในกรณีที่ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น[84,702] การศึกษาพบว่าเมื่อเกิดโรคตับแข็งระยะ decompensated ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 จะเสียชีวิตเนื่องจากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ และร้อยละ 77 ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับภายใน 1 ปี[695] ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากโรคท่อน้ำดีตีบตันที่มีภาวะท้องมานระดับ 2 และ 3 จะมีอัตรารอดชีวิตที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 52 และ 13.6 ตามลำดับ[683] และผู้ป่วยที่มี SBP พบอัตราการเสียชีวิตในช่วงที่มีภาวะแทรกซ้อนนี้ร้อยละ 38.9-50[684] และมีอัตรารอดชีวิตที่ 6 เดือน เพียงร้อยละ 11 หากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ[691] ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรได้รับการพิจารณาปลูกถ่ายตับอย่างรวดเร็ว นอกจากนั้นผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ควรได้รับการพิจารณาปลูกถ่ายตับอย่างรวดเร็ว ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี HRS รวมทั้ง hepatopulmonary syndrome เนื่องจากการปลูกถ่ายตับเป็นวิธีการรักษาอย่างเดียวที่จะทำให้ภาวะเหล่านี้กลับคืนได้[684, 703] อีกทั้งเมื่อภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้รุนแรงขึ้น เช่น PaO2 < 45-50 มม.ปรอท อาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหลังปลูกถ่ายตับ[704] กรณี portopulmonary hypertension ควรพิจารณาปลูกถ่ายตับ ก่อนที่จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงมากขึ้น เช่น เมื่อ mean pulmonary artery pressure (PAP) > 50 มม.ปรอท ซึ่งเป็นข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ[704, 705]

2 **โรคตับแข็ง** ดำเนินไปจนมีความรุนแรงมากขึ้น โดยทั่วไปใช้ค่า PELD Score มาช่วยในการกำหนดความจำเป็นและความเร่งด่วนในการปลูกถ่ายตับ (เด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปีใช้ MELD-Na เช่นเดียวกับผู้ใหญ่) การศึกษาความแม่นยำของค่า PELD score ยังมีน้อย และมีการพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยในการจัดลำดับการปลูกถ่ายตับ (PELD exception) มีรายงานว่า การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเด็กที่ค่า PELD ≥17 สามารถเพิ่ม life years gained และอัตรารอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับได้[706] อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยใช้ Marcov model ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากโรคท่อน้ำดีตีบตัน พบว่าการปลูกถ่ายตับที่ PELD score 15-25 ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนไม่เกิน 1 อย่างจะมี expected life-years เพิ่มขึ้น 17 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ปลูกถ่ายตับที่ PELD มากกว่า 25 และมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า 1 อย่าง[707] มีการศึกษาการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน หากเข้าสู่ waiting list ตั้งแต่ค่า PELD ต่ำกว่า 15 จะมีต้นทุน-ประสิทธิผลดีกว่ากลุ่มที่ค่า PELD มากกว่า 15[708] นอกจากนี้ ค่า PELD score ที่สูงบ่งบอกถึงโอกาสเสียชีวิตขณะรอรับการปลูกถ่ายตับ โดยที่ PELD score >20-30 อัตรา

การเสียชีวิตที่ 90 วันสูงถึงประมาณร้อยละ 20 และอัตราการเสียชีวิตสูงมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อ PELD score >30 ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าร้อยละ 10 หาก PELD score <20[709] ดังนั้นในเด็กที่มีโรคตับแข็งที่ PELD score > 20 ควรพิจารณาปลูกถ่ายตับอย่างรวดเร็ว อนึ่งค่า PELD score คำนวณจากค่าบิลิรูบินทั้งหมด INR แอลบูมิน อายุ และการเจริญเติบโต

3 **โรคตับแข็ง** ที่มีภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต[684, 695, 704, 705] เช่น การติดเชื้อซ้ำๆ โดยเฉพาะในโรคท่อน้ำดีตีบตันที่เกิดท่อน้ำดีอักเสบซ้ำๆ แม้ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม หรือก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่รุนแรงมากกว่า 1 ครั้ง หรือต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยๆ ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดอาการคันมาก (refractory pruritus) เช่น ในโรค PFIC หรือ Alagille syndrome แม้ให้การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ ผู้ป่วยที่มีการขาดสารอาหารอย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิดปัญหาการเจริญเติบโต (failure to thrive) หรือมีกระดูกหักจาก metabolic bone disease เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021;398(10308):1359-76.
2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79(2):516-37.
3. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1223-49.
4. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245-66.
5. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJF, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2022;7(8):724-35.
6. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(7):397-411.
7. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. J Hepatol. 1985;1(4):325-37.
8. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1): S49-s66.
9. World Health Organization. Thailand [Country overview]2023 [cited 2023 Sep 29]. Available from: https://data.who.int/countries/764.
10. Poovorawan K, Treeprasertsuk S, Thepsuthammarat K, Wilairatana P, Kitsahawong B, Phaosawasdi K. The burden of cirrhosis and impact of universal coverage public health care system in Thailand: Nationwide study. Ann Hepatol. 2015;14(6):862-8.
11. Charatcharoenwitthaya P, Soonthornworasiri N, Karaketklang K, Poovorawan K, Pan-ngum W, Chotiyaputta W, et al. Factors affecting mortality and resource use for hospitalized patients with cirrhosis. Medicine. 2017;96(32):e7782.
12. Chirapongsathorn S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-ngum W, Phaosawasdi K, Treeprasertsuk S. Thirty-Day Readmission and Cost Analysis in Patients With Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Data. Hepatology Communications. 2020;4(3):453.

13. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology. 1988;95(3):734-9.
14. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA. 2012;307(8):832-42.
15. Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. Eur J Radiol Open. 2015;2:90-100.
16. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;71(1):306-33.
17. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(3):2844.
18. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2023;77(4):1428-55.
19. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.
20. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2076-87.
21. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Hepatology. 2023;77(2):659-702.
22. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77(2):479-502.
23. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. J Hepatol. 2022;76(4):946-58.
24. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(42): e1795.
25. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010;59(9):1265-9.

26. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. Hepatology. 2006;44(6):1511-7.
27. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317-25.
28. Sripongpun P, Tangkijvanich P, Chotiyaputta W, Charatcharoenwitthaya P, Chaiteerakij R, Treeprasertsuk S, et al. Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. JGH Open. 2020;4(1):69-74.
29. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
30. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53(3):726-36.
31. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(6):796-809.
32. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. Radiology. 2003;227(1): 89-94.
33. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. Intervirology. 2008;51 Suppl 1:17-26.
34. Villani R, Lupo P, Sangineto M, Romano AD, Serviddio G. Liver Ultrasound Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A State-of-the-Art Summary. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1236.
35. Yoon JH, Lee JM, Joo I, Lee ES, Sohn JY, Jang SK, et al. Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation. Radiology. 2014;273(3):772-82.
36. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134(4):960-74.
37. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(1):W20-w6.

38. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):908-17.e11.
39. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology. 2017;66(5):1486-501.
40. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut. 2022;71(5):1006-19.
41. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74.
42. Sripongpun P, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Value and risk of percutaneous liver biopsy in patients with cirrhosis and clinical suspicion of autoimmune hepatitis. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000701.
43. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. Liver Transpl Surg. 1997;3(4):359-64.
44. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AMS, Argo CK, Northup PG, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. Ann Hepatol. 2009;8(4):346-52.
45. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2004;40(4):646-52.
46. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51(1):121-9.
47. Mehal W, To U. New approaches for fibrosis regression in alcoholic cirrhosis. Hepatol Int. 2016;10(5):773-8.
48. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49(3):1017-44.
49. Midia M, Odedra D, Shuster A, Midia R, Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. Diagn Interv Radiol. 2019;25(1):71-80.
50. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. Gut. 2020;69(8):1382-403.
51. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. Liver Int. 2010;30(4):546-53.

52. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12.
53. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. Gastroenterology. 2018;154(5):1369-79.
54. Chrostek L, Przekop D, Gruszewska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. Biomed Res Int. 2019;2019:3646975.
55. Dong B, Chen Y, Lyu G, Yang X. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. Frontiers in immunology. 2022;13:892454.
56. Liu L, Cao J, Zhong Z, Guo Z, Jiang Y, Bai Y, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients. Journal of clinical laboratory analysis. 2019;33(7):e22922.
57. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.
58. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. Liver Int. 2009;29(2):242-7.
59. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2008;49(6):1062-8.
60. Cai C, Song X, Chen X, Zhou W, Jin Q, Chen S, et al. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. Canadian journal of gastroenterology & hepatology. 2021;2021:8859338.
61. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut. 2022;71(5):1006-19.
62. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2021;75(4):770-85.
63. Chen H, Shen Y, Wu SD, Zhu Q, Weng CZ, Zhang J, et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2023;29(39):5503-25.

64. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol. 2016;65(4):769-75.
65. Wu WP, Chou CT, Chen RC, Lee CW, Lee KW, Wu HK. Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis: The Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography in Patients with Viral Hepatitis B or C. PLOS ONE. 2015;10(10):e0140068.
66. Dillman JR, Serai SD, Trout AT, Singh R, Tkach JA, Taylor AE, et al. Diagnostic performance of quantitative magnetic resonance imaging biomarkers for predicting portal hypertension in children and young adults with autoimmune liver disease. Pediatr Radiol. 2019;49(3):332-41.
67. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. JAMA. 2023;329(18):1589-602.
68. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. J Viral Hepat. 2020;27(4):437-48.
69. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65.
70. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(5):1797-835.
71. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74.
72. Cholankeril G, Kramer JR, Chu J, Yu X, Balakrishnan M, Li L, et al. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2023;78(3):493-500.
73. Ishida K, Namisaki T, Murata K, Fujimoto Y, Takeda S, Enomoto M, et al. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy. J Clin Med. 2020;9(11).
74. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR, Sankalecha TH, Samarth AR. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2019;30(12):1036-43.
75. Kim JH, Lee M, Park SW, Kang M, Kim M, Lee SH, et al. Validation of modified fibrosis-4 index for predicting hepatocellular carcinoma in patients with compensated alcoholic liver cirrhosis. Medicine (Baltimore). 2018;97(48):e13438.

76. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
77. Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. Hepatology. 2022;76(3):819-53.
78. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74(2):1014-48.
79. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. J Hepatol. 2013;58(3):434-44.
80. Jindal A, Sarin SK, Kumar M, Kumar G. Clinical Outcomes in Patients with Advanced Chronic Liver Disease and Hepatic Venous Pressure Gradient </= 10 mm Hg. Dig Dis Sci. 2022;67(11):5280-9.
81. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
82. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017;65(1):310-35.
83. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Corrigendum to 'Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension' [J Hepatol (2022) 959-974]. J Hepatol. 2022;77(1):271.
84. Charatcharoenwitthaya P, Soonthornworasiri N, Karaketklang K, Poovorawan K, Pan-Ngum W, Chotiyaputta W, et al. Factors affecting mortality and resource use for hospitalized patients with cirrhosis: A population-based study. Medicine (Baltimore). 2017;96(32):e7782.
85. Poovorawan K, Treeprasertsuk S, Thepsuthammarat K, Wilairatana P, Kitsahawong B, Phaosawasdi K. The burden of cirrhosis and impact of universal coverage public health care system in Thailand: Nationwide study. Ann Hepatol. 2015;14(6):862-8.
86. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2021;116(4):723-32.
87. Petta S, Sebastiani G, Vigano M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(4):806-15 e5.

88. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology. 1987;7(4):660-4.
89. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. Korean J Intern Med. 2017;32(2):213-28.
90. van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, Simon C, Akarca US, So TM, et al. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. Liver Int. 2006;26(4):399-405.
91. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;52(3):886-93.
92. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003;124(1):105-17.
93. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468-75.
94. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. Liver Int. 2015;35(1):30-6.
95. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2004;40(4):646-52.
96. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2018;68(4):754-63.
97. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.
98. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51(1):121-9.
99. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24.
100. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675-85.

101. Mehal W, To U. New approaches for fibrosis regression in alcoholic cirrhosis. Hepatol Int. 2016;10(5):773-8.
102. Lee S, Saffo S. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. World J Gastroenterol. 2023;29(1):61-74.
103. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019;393(10181):1597-608.
104. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. J Hepatol. 2022;77(4):1014-25.
105. Yun B, Ahn SH, Yoon JH, Kim BK. Statin use and risk of progression to liver cirrhosis in chronic hepatitis B independent of conventional risk factors: A nationwide study. Hepatol Commun. 2022;6(9):2455-64.
106. Ciardullo S, Perseghin G. Statin use is associated with lower prevalence of advanced liver fibrosis in patients with type 2 diabetes. Metabolism. 2021;121:154752.
107. Gu Y, Yang X, Liang H, Li D. Comprehensive evaluation of effects and safety of statin on the progression of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):231.
108. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1521-30 e8.
109. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013;144(2):323-32.
110. Li X, Sheng L, Liu L, Hu Y, Chen Y, Lou L. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):98.
111. Wang Y, Wang W, Wang M, Shi J, Jia X, Dang S. A Meta-Analysis of Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022;2022:5389044.
112. Zhang J, Fu S, Liu D, Wang Y, Tan Y. Statin can reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(4):353-8.
113. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388(10059): 2532-61.

114. Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):31-41.
115. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818800307.
116. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, Xin HG, Guo YB, Lin Y, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. Hepatol Int. 2021;15(1):155-65.
117. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2021;174(5):633-40.
118. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. J Hepatol. 2020;73(4):842-54.
119. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144(7):1426-37, 37 e1-9.
120. Teerasarntipan T, Thanapirom K, Chirapongsathorn S, Suttichaimongkol T, Chamroonkul N, Bunchorntavakul C, et al. Validation of prognostic scores predicting mortality in acute liver decompensation or acute-on-chronic liver failure: A Thailand multicenter study. PLoS One. 2022;17(11):e0277959.
121. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology. 2016;64(4):1249-64.
122. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2021;74(5):1097-108.
123. Wu T, Li J, Shao L, Xin J, Jiang L, Zhou Q, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. Gut. 2018;67(12):2181-91.
124. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. J Hepatol. 2007;46(3):387-94.

125. Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim MF. Hepatitis E virus is a leading cause of acute-on-chronic liver disease: experience from a tertiary centre in Bangladesh. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009;8(1):50-2.
126. Duseja A, Chawla YK, Dhiman RK, Kumar A, Choudhary N, Taneja S. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). Dig Dis Sci. 2010;55(11):3188-92.
127. Chirapongsathorn S, Teerasarntipan T, Tipchaichatta K, Suttichaimongkol T, Chamroonkul N, Bunchorntavakul C, et al. Acute-on-chronic liver failure: Epidemiology, prognosis, and outcome of a multicenter study in Thai population. JGH Open. 2022;6(3):205-12.
128. Maipang K, Potranun P, Chainuvati S, Nimanong S, Chotiyaputta W, Tanwandee T, et al. Validation of the prognostic models in acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic and extrahepatic insults. PLoS One. 2019;14(7):e0219516.
129. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amoros A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2015;62(4):831-40.
130. Hernaez R, Sola E, Moreau R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut. 2017;66(3):541-53.
131. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2023;79(2):461-91.
132. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. Hepatol Int. 2019;13(4):353-90.
133. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. Hepatology. 2014;60(1):250-6.
134. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2014;61(5):1038-47.
135. Rashed E, Soldera J. CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review. World J Hepatol. 2022;14(12):2025-43.
136. Cao Z, Liu Y, Cai M, Xu Y, Xiang X, Zhao G, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2020;115(12):2026-35.

137. Schenker S. Alcoholic liver disease: evaluation of natural history and prognostic factors. Hepatology. 1984;4(1 Suppl):36S-43S.
138. Guan X, Xing F, Li Y. Alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B cirrhosis but not in patients with hepatitis C cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(9):1218-21.
139. Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel JF, Francque S, Serste T, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. J Hepatol. 2016;65(3):543-51.
140. Magherman L, Van Parys R, Pauwels NS, Verhelst X, Devisscher L, Van Vlierberghe H, et al. Meta-analysis: The impact of light-to-moderate alcohol consumption on progressive non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(8):820-36.
141. Pearson MM, Kim NJ, Berry K, Moon AM, Su F, Vutien P, et al. Associations Between Alcohol Use and Liver-Related Outcomes in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. Hepatol Commun. 2021;5(12):2080-95.
142. Gupta A, Rana R, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Mohta S, et al. Assessing the Risk of Further Decompensation and Survival in Patients With Cirrhosis With Variceal Bleeding as Their First Decompensation Event. Am J Gastroenterol. 2023;118(5):833-9.
143. Llamosas-Falcon L, Probst C, Buckley C, Jiang H, Lasserre AM, Puka K, et al. How does alcohol use impact morbidity and mortality of liver cirrhosis? A systematic review and dose-response meta-analysis. Hepatol Int. 2024;18(1):216-24.
144. Thin KN, Tran A, Li J, Lee EY, Yang H, Rui F, et al. Increased Risk of Liver-Related Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis. 2022;40(6):745-53.
145. Wang X, Wei S, Wei Y, Wang X, Xiao F, Feng Y, et al. The impact of concomitant metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on adverse outcomes in patients with hepatitis B cirrhosis: a propensity score matching study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(8):889-98.
146. Li J, Wang Q, Yang M, Sun X. Metabolic Disorders and Risk of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Turk J Gastroenterol. 2022;33(7):541-53.
147. Ballester MP, Gallego JJ, Fiorillo A, Casanova-Ferrer F, Gimenez-Garzo C, Escudero-Garcia D, et al. Metabolic syndrome is associated with poor response to rifaximin in minimal hepatic encephalopathy. Sci Rep. 2022;12(1):2463.
148. O'Beirne J, Skoien R, Leggett BA, Hartel GF, Gordon LG, Powell EE, et al. Diabetes mellitus and the progression of non-alcoholic fatty liver disease to decompensated cirrhosis: a retrospective cohort study. Med J Aust. 2023;219(8):358-65.

149. Castera L, Cusi K. Diabetes and cirrhosis: Current concepts on diagnosis and management. Hepatology. 2023;77(6):2128-46.
150. Liu ZJ, Yan YJ, Weng HL, Ding HG. Type 2 diabetes mellitus increases liver transplant-free mortality in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. World J Clin Cases. 2021;9(20):5514-25.
151. Paternostro R, Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Scheiner B, Bauer D, et al. Diabetes impairs the haemodynamic response to non-selective betablockers in compensated cirrhosis and predisposes to hepatic decompensation. Aliment Pharmacol Ther. 2023;58(8):805-13.
152. Chirapongsathorn S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-Ngum W, Phaosawasdi K, Treeprasertsuk S. Thirty-Day Readmission and Cost Analysis in Patients With Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Data. Hepatol Commun. 2020;4(3):453-60.
153. Choudhury A, Adali G, Kaewdech A, Giri S, Kumar R. Liver Transplantation in Chronic Liver Disease and Acute on Chronic Liver Failure- Indication, Timing and Practices. J Clin Exp Hepatol. 2024;14(3):101347.
154. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology. 1988;8(5):1151-7.
155. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol. 2015;63(5):1272-84.
156. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med. 1992;117(3):215-20.
157. Shaikh MA, Khan J, Almani S, Dur-e-Yakta, Shaikh D. Frequency of causes of ascites in patients admitted at medical unit of a tertiary medical care facility. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010;22(2):88-92.
158. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. Med Clin North Am. 2009;93(4): 801-17, vii.
159. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49(6):2087-107.
160. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. Dig Dis Sci. 2007;52(12):3307-15.
161. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(8):906-9.

162. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. Gut. 1978;19(6):549-53.
163. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. Liver Int. 2015;35(5):1508-15.
164. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. Hepatol Int. 2023;17(4):792-826.
165. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver. 1993;13(3):156-62.
166. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology. 1994;19(1):72-9.
167. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol. 2003;39(2):187-92.
168. Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jungst D, Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. J Hepatol. 1993;17(3):353-8.
169. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. Gut. 2010;59(1):98-104.
170. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. J Clin Gastroenterol. 1981;3 Suppl 1:73-80.
171. Dimitriadis G, Papadopoulos V, Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics. Hepatol Int. 2011;5(2):738-9.
172. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. Palliat Med. 2019;33(1):24-36.
173. Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, Zakaria S, Shehab El-Din I, Elkhalawany W, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(11):1280-4.

174. Abd-Elsalam S, Arafa M, Elkadeem M, Elfert A, Soliman S, Elkhalawany W, et al. Randomized-controlled trial of methocarbamol as a novel treatment for muscle cramps in cirrhotic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(4):499-502.
175. Vidot H, Cvejic E, Carey S, Strasser SI, McCaughan GW, Allman-Farinelli M, et al. Randomised clinical trial: oral taurine supplementation versus placebo reduces muscle cramps in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(7):704-12.
176. Tapper EB, Salim N, Baki J, Zhao Z, Sundaram V, Patwardhan V, et al. Pickle Juice Intervention for Cirrhotic Cramps Reduction: The PICCLES Randomized Controlled Trial. Am J Gastroenterol. 2022;117(6):895-901.
177. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38(1):258-66.
178. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. Liver Int. 2010;30(7):937-47.
179. Moreau R, Delegue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int 2004;24(5):457-64.
180. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Harmala S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2021;70(1):9-29.
181. Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(2):389-95.
182. Bai X, Liu X, Shi Y, Li W, Li Q, Du W. Risk factors for hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a clinical retrospective study. Front Med (Lausanne). 2023;10:1165604.
183. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 014;93(3): 135-42.
184. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia–Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. Hepatology International. 2023;17(4):792-826.
185. Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. Hepatology. 1994;20(4 Pt 1):825-8.
186. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. Ann Thorac Surg. 2007;84(5):1656-61.

187. Romero S, Lim AK, Singh G, Kodikara C, Shingaki-Wells R, Chen L, et al. Natural history and outcomes of patients with liver cirrhosis complicated by hepatic hydrothorax. World J Gastroenterol. 2022;28(35):5175-87.
188. Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. Hepatol Int. 2009;3(4):582-6.
189. Baig MA, Majeed MB, Attar BM, Khan Z, Demetria M, Gandhi SR. Efficacy and Safety of Indwelling Pleural Catheters in Management of Hepatic Hydrothorax: A Systematic Review of Literature. Cureus. 2018;10(8):e3110.
190. Chen A, Massoni J, Jung D, Crippin J. Indwelling Tunneled Pleural Catheters for the Management of Hepatic Hydrothorax. A Pilot Study. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):862-6.
191. Shojaee S, Rahman N, Haas K, Kern R, Leise M, Alnijoumi M, et al. Indwelling Tunneled Pleural Catheters for Refractory Hepatic Hydrothorax in Patients With Cirrhosis: A Multicenter Study. Chest. 2019;155(3):546-53.
192. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, Subramanian R, Parekh S, Spivey JR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):635-41.
193. Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. World J Hepatol. 2015;7(13):1797-806.
194. Osman KT, Cappuccio JM, Batarseh CI, Qamar AA. Hepatic hydrothorax is not associated with increased complications or poor survival after liver transplantation. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2023;17(2):199-204.
195. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. Transpl Int. 2005;18(6):672-5.
196. Sersté T, Moreno C, Francoz C, Razek WA, Paugham C, Belghitti J, et al. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(2):207-12.
197. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. Hepatology. 2006;44(6):1535-42.
198. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008;359(10):1018-26.
199. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. J Hepatol. 2016;64(3):717-35.

200. Sigal SH, Amin A, Chiodo JA, 3rd, Sanyal A. Management Strategies and Outcomes for Hyponatremia in Cirrhosis in the Hyponatremia Registry. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:1579508.
201. Zaccherini G, Baldassarre M, Tufoni M, Nardelli S, Piano S, Alessandria C, et al. Correction and Prevention of Hyponatremia in Patients With Cirrhosis and Ascites: Post Hoc Analysis of the ANSWER Study Database. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):168-73.
202. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. The Impact of Albumin Use on Resolution of Hyponatremia in Hospitalized Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2018;113(9):1339.
203. Bai Z, Wang L, Lin H, Tacke F, Cheng G, Qi X. Use of Human Albumin Administration for the Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(19):5928.
204. Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. J Hepatol. 2012;56(3):571-8.
205. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355(20):2099-112.
206. Dahl E, Gluud LL, Kimer N, Krag A. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(7):619-26.
207. Zheng X, Bai Z, Wang T, Romeiro FG, Mancuso A, Philips CA, et al. Human Albumin Infusion for the Management of Liver Cirrhosis and Its Complications: An Overview of Major Findings from Meta-analyses. Adv Ther. 2023;40(4):1494-529.
208. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018;391(10138):2417-29.
209. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int. 2019;39(1):98-105.
210. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. J Hepatol. 2018;69(6):1250-9.

211. Ashour AA, Atta MA, Sadek KW, Obaid KR, Ashour MA, Ashour A, et al. Albumin administration in patients with decompensated liver cirrhosis: a meta-analytic update. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(4):479-86.
212. Sandi BB, Leão GS, de Mattos AA, de Mattos Â Z. Long-term albumin administration in patients with cirrhosis and ascites: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(3):609-17.
213. Bai Z, Wang L, Wang R, Zou M, Méndez-Sánchez N, Romeiro FG, et al. Use of human albumin infusion in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatol Int. 2022;16(6):1468-83.
214. Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Saiz LC, Uriz J, Bolado F, García-Erce JA, et al. Meta-analysis: Efficacy and safety of albumin in the prevention and treatment of complications in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(6):620-34.
215. Xu T, Liu W, Huang R. Can albumin reduce the mortality of patients with cirrhosis and ascites? A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(1):80-8.
216. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
217. Kaplan DE, Bosch J, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, et al. AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. Hepatology. 2023.
218. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019;393(10181):1597-608.
219. Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. J Hepatol. 2017;67(1):40-6.
220. Onali S, Kalafateli M, Majumdar A, Westbrook R, O'Beirne J, Leandro G, et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites. Liver Int. 2017;37(9):1334-44.
221. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective β-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. Gut. 2015;64(7):1111-9.
222. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. Hepatology. 2009;50(3):825-33.

223. McDowell HR, Chuah CS, Tripathi D, Stanley AJ, Forrest EH, Hayes PC. Carvedilol is associated with improved survival in patients with cirrhosis: a long-term follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(4):531-9.
224. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology. 2010;52(3):1017-22.
225. Wong RJ, Robinson A, Ginzberg D, Gomes C, Liu B, Bhuket T. Assessing the safety of beta-blocker therapy in cirrhosis patients with ascites: A meta-analysis. Liver Int. 2019;39(6):1080-8.
226. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(6):696-706.
227. Hurwich DB, Lindor KD, Hay JE, Gross JB, Jr., Kaese D, Rakela J. Prevalence of peritonitis and the ascitic fluid protein concentration among chronic liver disease patients. Am J Gastroenterol. 1993;88(8):1254-7.
228. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(11):1116-31.
229. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol. 2000;32(1):142-53.
230. Runyon BA, Aasld. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology. 2013;57(4):1651-3.
231. Yim HJ, Kim TH, Suh SJ, Yim SY, Jung YK, Seo YS, et al. Response-Guided Therapy With Cefotaxime, Ceftriaxone, or Ciprofloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Trial: A Validation Study of 2021 AASLD Practice Guidance for SBP. Am J Gastroenterol. 2023;118(4):654-63.
232. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol. 2012;56(4):825-32.
233. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology. 1991;100(6):1737-42.
234. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. Hepatology (Baltimore, Md). 2013;58(5):1836-46.

235. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. Hepatology. 2009;50(2):555-64.
236. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 1999;341(6):403-9.
237. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology. 1999;29(6):1655-61.
238. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. World J Hepatol. 2016;8(6):307-21.
239. Gao Y, Qian B, Zhang X, Liu H, Han T. Prophylactic antibiotics on patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. PLoS One. 2022;17(12):e0279496.
240. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology. 2006;131(4):1049-56; quiz 285.
241. Martinez J, Hernandez-Gea V, Rodriguez-de-Santiago E, Tellez L, Procopet B, Giraldez A, et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. J Hepatol. 2021;75(2):342-50.
242. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 2007;133(3):818-24.
243. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thevenot T, Saliba F, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. Gastroenterology. 2018;155(6):1816-27 e9.
244. Mucke MM, Mucke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Gastroenterol. 2020;11(8):e00223.
245. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. Hepatology. 2007;45(1):223-9.
246. Fernandez J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. J Hepatol. 2019;70(3):398-411.
247. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. Gastroenterology. 2019;156(5):1368-80 e10.

248. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology. 2010;139(4):1246-56, 56 e1-5.
249. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in Cirrhosis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(2):254-70.
250. Roberts T, Dahal P, Shrestha P, Schilling W, Shrestha R, Ngu R, et al. Antimicrobial resistance patterns in bacteria causing febrile illness in Africa, South Asia, and Southeast Asia: a systematic review of published etiological studies from 1980-2015. Int J Infect Dis. 2022;122:612-21.
251. Fernandez J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S101-S17.
252. Wong YJ, Qiu TY, Tam YC, Mohan BP, Gallegos-Orozco JF, Adler DG. Efficacy and Safety of IV albumin for non-spontaneous bacterial peritonitis infection among patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2020;52(10):1137-42.
253. Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos Â Z. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(12):2071-6.
254. Hwang SJ, Lee DH, Koh SJ, Kim JW, Park HS, Kim BG, et al. Correlation Between Proton Pump Inhibitors and the Complications of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Turk J Gastroenterol. 2022;33(1):44-52.
255. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. Dig Liver Dis. 2016;48(4):353-9.
256. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(3):7490-501.
257. Khan MA, Kamal S, Khan S, Lee WM, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of the possible association between pharmacological gastric acid suppression and spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(11):1327-36.
258. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(2):235-42.
259. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut. 2015;64(4):531-7.

260. Tariq R, Hadi Y, Chahal K, Reddy S, Salameh H, Singal AK. Incidence, Mortality and Predictors of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(2):135-42.
261. Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. J Hepatol. 2020;73(5):1092-9.
262. Jamil K, Huang X, Lovelace B, Pham AT, Lodaya K, Wan G. The burden of illness of hepatorenal syndrome (HRS) in the United States: a retrospective analysis of electronic health records. J Med Econ. 2019;22(5):421-9.
263. Patidar KR, Belcher JM, Regner KR, St Hillien SA, Simonetto DA, Asrani SK, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. J Hepatol. 2023.
264. Tandon P, James MT, Abraldes JG, Karvellas CJ, Ye F, Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2016;11(8):e0160394.
265. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. 2023;388(8):733-45.
266. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):23.
267. Kaewput W, Thongprayoon C, Dumancas CY, Kanduri SR, Kovvuru K, Kaewput C, et al. In-hospital mortality of hepatorenal syndrome in the United States: Nationwide inpatient sample. World J Gastroenterol. 2021;27(45):7831-43.
268. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. Int J Nephrol. 2015;2015:108139.
269. Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, Franzen M, Stock K, Schmid RM, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. Crit Care. 2008;12(1):R4.
270. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology. 2002;122(4):923-30.
271. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology. 2014;60(2):622-32.

272. Patidar KR, Kang L, Bajaj JS, Carl D, Sanyal AJ. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology. 2018;68(1):224-33.
273. Allegretti AS, Sola E, Gines P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. Am J Kidney Dis. 2020;76(5):710-9.
274. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Gines P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(7):1003-13 e3.
275. Decavele AS, Dhondt L, De Buyzere ML, Delanghe JR. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. Clin Chem Lab Med. 2011;49(6):999-1003.
276. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol. 2019;71(4):811-22.
277. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol. 2015;62(4):968-74.
278. Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(12):2707-16.
279. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology. 1997;113(2):579-86.
280. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. J Hepatol. 2016;64(3):717-35.
281. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. Gastroenterology. 2016;150(7): 1579-89 e2.
282. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology. 2008;134(5):1360-8.
283. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. N Engl J Med. 2021;384(9):818-28.

284. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology. 2016;63(3):983-92.
285. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. J Hepatol. 2012;56(6):1293-8.
286. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD011532.
287. Celis P, Rada G. Noradrenaline or terlipressin for hepatorenal syndrome? Medwave. 2015;15 Suppl 2:e6235.
288. Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(3):345-51.
289. Nassar Junior AP, Farias AQ, LA DA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(9):e107466.
290. Pitre T, Kiflen M, Helmeczi W, Dionne JC, Rewa O, Bagshaw SM, et al. The Comparative Effectiveness of Vasoactive Treatments for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Med. 2022;50(10):1419-29.
291. Wang L, Long Y, Li KX, Xu GS. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. Gastroenterol Rep (Oxf). 2020;8(2):111-8.
292. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology. 2010;51(1):219-26.
293. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Husing-Kabar A, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(11):1792-800 e3.
294. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(11):1390-402.
295. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. N Engl J Med. 2021;384(9):818-28.

296. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. Ren Fail. 1995;17(2):135-46.
297. Sourianarayanane A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. Int Urol Nephrol. 2014;46(4):793-800.
298. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med. 2009;361(13):1279-90.
299. Wong F, Kwo P. Practical Management of HRS-AKI in the Era of Terlipressin: What the Gastroenterologist Needs to Know. Am J Gastroenterol. 2023;118(6):915-20.
300. Wong F, Pappas SC, Jamil K. Editorial: terlipressin in patients with ACLF grade 3-too late? Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(1):179-80.
301. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YS, Chen YW, Chen YM, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. J Am Coll Surg. 2007;205(2):266-76.
302. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P, Lok AS, Tapper EB. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002-2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2020;65(5):1539-48.
303. Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:5362810.
304. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74.
305. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. Hepatology. 2016;64(6):2173-84.
306. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. Gastroenterology. 2019;156(4):997-1009 e5.
307. Bai Z, Wang R, Cheng G, Ma D, Ibrahim M, Chawla S, et al. Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(1S Suppl 1):e868-e76.
308. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. Am J Gastroenterol. 2004;99(4):619-22.

309. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Doree C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(5):354-60.
310. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. Hepatology. 2008;47(5):1604-14.
311. Huaringa-Marcelo J, Huaman MR, Branez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urday-Ipanaque D, et al. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis. 2021;30(1): 110-21.
312. Onofrio FQ, Pereira-Lima JC, Valenca FM, Azeredo-da-Silva ALF, Tetelbom Stein A. Efficacy of endoscopic treatments for acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2019;7(11):E1503-E14.
313. Ramirez FC, Colon VJ, Landan D, Grade AJ, Evanich E. The effects of the number of rubber bands placed at each endoscopic session upon variceal outcomes: a prospective, randomized study. Am J Gastroenterol. 2007;102(7):1372-6.
314. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, Abdalla H, Lemmers A, Mostafa I, et al. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. Gut. 2019;68(5):844-53.
315. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology. 1992;16(6):1343-9.
316. Chirapongsathorn S, Manatsathit W, Farrell A, Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. JGH Open. 2021;5(9):1047-55.
317. McCarty TR, Njei B. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Dig Endosc. 2016;28(5): 539-47.
318. McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, Thompson CC, Ryou M. Combination therapy versus monotherapy for EUS-guided management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. Endosc Ultrasound. 2020;9(1):6-15.
319. Qi X, Tian Y, Zhang W, Yang Z, Guo X. Covered versus bare stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(1):32-41.

320. Farsad K, Kolbeck KJ. Clinical and radiologic evaluation of patients before TIPS creation. AJR Am J Roentgenol. 2014;203(4):739-45.
321. Lee EW, Eghtesad B, Garcia-Tsao G, Haskal ZJ, Hernandez-Gea V, Jalaeian H, et al. AASLD Practice Guidance on the use of TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous obliteration in the management of variceal hemorrhage. Hepatology. 2024;79(1):224-50.
322. Fehrenbach U, Gul-Klein S, de Sousa Mendes M, Steffen I, Stern J, Geisel D, et al. Portosystemic shunt surgery in the era of TIPS: imaging-based planning of the surgical approach. Abdom Radiol (NY). 2020;45(9):2726-35.
323. Glowka TR, Kalff JC, Manekeller S. Update on Shunt Surgery. Visc Med. 2020;36(3): 206-11.
324. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015;64(11): 1680-704.
325. Cheung J, Zeman M, van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(6):577-88.
326. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2022;77(3):807-24.
327. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715-35.
328. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001;96(9):2718-23.
329. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology. 2010;51(5):1675-82.
330. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. Ital J Gastroenterol. 1991;23(1):42-8.
331. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci. 1986;31(5):468-75.
332. Roman E, Cordoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):476-82.

333. Louissaint J, Deutsch-Link S, Tapper EB. Changing Epidemiology of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(8S):S1-S8.
334. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology. 2009;137(3):885-91, 91 e1.
335. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2016;375(17):1660-70.
336. Wang P, Yan J, Shi Q, Yang F, Li X, Shen Y, et al. Relationship between Nonhepatic Serum Ammonia Levels and Sepsis-Associated Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study. Emerg Med Int. 2023;2023:6676033.
337. Rahimi RS, Safadi R, Thabut D, Bhamidimarri KR, Pyrsopoulos N, Potthoff A, et al. Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2626-35 e7.
338. Bajaj JS, Bloom PP, Chung RT, Hassanein TI, Padilla-Martinez M, Kayali Z, et al. Variability and Lability of Ammonia Levels in Healthy Volunteers and Patients With Cirrhosis: Implications for Trial Design and Clinical Practice. Am J Gastroenterol. 2020;115(5):783-5.
339. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, Haller B, Umgelter A, Schepp W, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. Ann Hepatol. 2013;12(1):108-14.
340. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2003;38(4):441-6.
341. Tranah TH, Ballester MP, Carbonell-Asins JA, Ampuero J, Alexandrino G, Caracostea A, et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. J Hepatol. 2022;77(6): 1554-63.
342. Haj M, Rockey DC. Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients With Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2020;115(5): 723-8.
343. Liotta EM, Romanova AL, Lizza BD, Rasmussen-Torvik LJ, Kim M, Francis B, et al. Osmotic Shifts, Cerebral Edema, and Neurologic Deterioration in Severe Hepatic Encephalopathy. Crit Care Med. 2018;46(2):280-9.
344. Gronbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. BMC Gastroenterol. 2008;8:16.
345. Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. Eur J Radiol. 2008;67(3):409-14.
346. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. Metab Brain Dis. 1995;10(3):219-31.

347. Miese F, Kircheis G, Wittsack HJ, Wenserski F, Hemker J, Modder U, et al. 1H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(5):1019-26.
348. Razek AA, Abdalla A, Ezzat A, Megahed A, Barakat T. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain. Neuroradiology. 2014;56(10):885-91.
349. Tarasow E, Panasiuk A, Siergiejczyk L, Orzechowska-Bobkiewicz A, Lewszuk A, Walecki J, et al. MR and 1H MR spectroscopy of the brain in patients with liver cirrhosis and early stages of hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. 2003;50(54):2149-53.
350. Zeng G, Penninkilampi R, Chaganti J, Montagnese S, Brew BJ, Danta M. Meta-analysis of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of hepatic encephalopathy. Neurology. 2020;94(11):e1147-e56.
351. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. 1992;39(6):542-5.
352. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis. 2020;24(2):157-74.
353. Pantham G, Post A, Venkat D, Einstadter D, Mullen KD. A New Look at Precipitants of Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2017;62(8):2166-73.
354. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatanan P, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2020;19(3):245-50.
355. Guimaraes L, Piedade J, Duarte J, Baldin C, Victor L, Costa B, et al. Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients With Bacterial Infections: Frequency, Clinical Characteristics, and Prognostic Relevance. J Clin Exp Hepatol. 2023;13(4):559-67.
356. Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H, Huppe D, Schwegler U, et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Hepatogastroenterology. 2000;47(32):473-7.
357. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Digestion. 2013;87(2):132-8.

358. Hoilat GJ, Ayas MF, Hoilat JN, Abu-Zaid A, Durer C, Durer S, et al. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1).
359. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003044.
360. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;64(3):908-22.
361. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(2):123-32.
362. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1458-63.
363. Teh KB, Loo JH, Tam YC, Wong YJ. Efficacy and safety of albumin infusion for overt hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2021;53(7):817-23.
364. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5(5):CD001939.
365. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD008716.
366. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutierrez T, Villegas-Lopez FA, Mendez-Sanchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. Nutr J. 2013;12:74.
367. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD012410.
368. Banares R, Ibanez-Samaniego L, Torner JM, Pavesi M, Olmedo C, Catalina MV, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12: 1756284819879565.
369. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology. 2013;57(3):1153-62.

370. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD003044.
371. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362(12):1071-81.
372. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(8):853-61.
373. Zacharias HD, Kamel F, Tan J, Kimer N, Gluud LL, Morgan MY. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;7(7):CD011585.
374. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol. 2012;107(7):1043-50.
375. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2014;147(6):1327-37 e3.
376. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AS. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. Eur JGastroenterol Hepatol. 2018;30(8): 951-8.
377. Ahuja H, Sharma BC, Sachdeva S, Mahajan B, Sharma A, Bara S, et al. A double blind randomized controlled trial to assess efficacy of nutritional therapy for prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Gastroentero Hepatol. 2023;38(3):433-40.
378. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. Am J Gastroenterol. 2011;106(6):1081-8.
379. Fagan A, Gavis EA, Gallagher ML, Mousel T, Davis B, Puri P, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. J Hepatol. 2023;78(2):312-21.
380. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. Hepatology. 2017;66(6):1727-38.

381. Bessman AN, Hawkins R. The Relative Effects of Enterically Administered Plasma and Packed Cells on Circulating Blood Ammonia. Gastroenterology. 1963;45:368-73.
382. Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016;62(3):243-7.
383. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(6):996-1003.
384. Rolachon A, Zarski JP, Lutz JM, Fournet J, Hostein J. [Is the intestinal lavage with a solution of mannitol effective in the prevention of post-hemorrhagic hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis? Results of a randomized prospective study]. Gastroenterol Clin Biol. 1994;18(12):1057-62.
385. Li M, Zhang Z, Chen Q, Zhou X, Shui D, Huang J. Comparative Effectiveness and Safety of Polyethylene Glycol Electrolyte Solution Versus Lactulose for Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2022;56(1):41-8.
386. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. Gut. 2015;64(8):1341-2.
387. Higuera-de-la-Tijera F, Servin-Caamano AI, Salas-Gordillo F, Perez-Hernandez JL, Abdo-Francis JM, Camacho-Aguilera J, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:3015891.
388. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2001;16(1-2):37-41.
389. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2000;95(8):2029-34.
390. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. World J Gastroenterol. 2008;14(23):3609-15.
391. Thanapirom K, Wongwandee M, Suksawatamnuay S, Thaimai P, Siripon N, Makhasen W, et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Thai Cirrhotic Patients. J Clin Med. 2023;12(2).
392. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int. 2009;29(5):629-35.

393. Augkaros A, Sereepaiboonsub A, Sanapajit T, Bajaj J, Chirapongsathorn S. Validation and CutOff time of Thai EncephalApp For diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. Gastroenterology. 2017;152(5):S1139.
394. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(4):800-12 e25.
395. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2020;39(12):3533-62.
396. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. Liver Transpl. 2017;23(11):1451-64.
397. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74(3):1611-44.
398. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(9):994-9; quiz 13-4.
399. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safier M, Weissman J, Mohr G, Volk M. Pain management in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;11(6):135-40.
400. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
401. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78(6):1922-65.
402. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(17).
403. Tapper EB, Kanwal F, Asrani SK, Ho C, Ovchinsky N, Poterucha J, et al. Patient-reported outcomes in cirrhosis: A scoping review of the literature. Hepatology. 2018;67(6):2375-83.
404. Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. Hepatology. 2022;76(3):819-53.
405. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172-93.

406. Bunchorntavakul C, Supanun R, Atsawarungruangkit A. Nutritional Status and its Impact on Clinical Outcomes for Patients Admitted to Hospital with Cirrhosis. J Med Assoc Thai. 2016;99 Suppl 2:S47-55.
407. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Nutrition. 2001;17(6):445-50.
408. Tapper EB, Zhang P, Garg R, Nault T, Leary K, Krishnamurthy V, et al. Body composition predicts mortality and decompensation in compensated cirrhosis patients: A prospective cohort study. JHEP Rep. 2020;2(1):100061.
409. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):166-73, 73 e1.
410. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1-9.
411. Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Unome S, Maeda T, Ogiso Y, et al. Usefulness of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria to predict sarcopenia and mortality in patients with chronic liver disease. Hepatol Res. 2022;52(11):928-36.
412. Yang W, Guo G, Cui B, Li Y, Sun M, Li C, et al. Malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria is associated with in-hospital mortality and prolonged length of stay in patients with cirrhosis. Nutrition. 2023;105:111860.
413. Yang W, Guo G, Mao L, Hui Y, Wang X, Yu Z, et al. Comparison of the GLIM criteria with specific screening tool for diagnosing malnutrition in hospitalized patients with cirrhosis: A descriptive cross-sectional study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2023;47(2): 310-21.
414. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019;38(2):485-521.
415. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. Hepatol Res. 2016;46(10):951-63.
416. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(3):300-7 e2.
417. Guo G, Yang W, Wang S, Hui Y, Cui B, Wang X, et al. Handgrip strength is a substitutive metric to the GLIM criteria-defined malnutrition and predicts long-term mortality among hospitalized patients with cirrhosis. Nutr Clin Pract. 2023;38(5):1021-31.

418. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):346-50.
419. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Dig Liver Dis. 2005;37(9):681-8.
420. Swart GR, van den Berg JW, van Vuure JK, Rietveld T, Wattimena DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. Clin Nutr. 1989;8(6):329-36.
421. Swart GR, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, van Vuure JK, Frenkel M. Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies. Clin Sci (Lond). 1988;75(1):101-7.
422. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. Gastroenterology. 2009;137(2):549-57.
423. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(3):430-41.
424. Chen CJ, Wang LC, Kuo HT, Fang YC, Lee HF. Significant effects of late evening snack on liver functions in patients with liver cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(7):1143-52.
425. Gluud LL, Dam G, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015(9):CD001939.
426. van Dijk AM, Bruins Slot AS, Portincasa P, Siegerink SN, Chargi N, Verstraete CJR, et al. Systematic review with meta-analysis: Branched-chain amino acid supplementation in liver disease. Eur J Clin Invest. 2023;53(3):e13909.
427. Kawaguchi T, Kato A. Recent Progress of Nutritional Management for Liver Cirrhosis. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2022;68(Supplement):S73-s5.
428. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Ono H, Kawano T, Yoshida Y, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle Volume and Strength in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis Undergoing Branched Chain Amino Acids Supplementation: A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Trial. Nutrients. 2021;13(6).
429. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172-93.
430. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021;56(7):593-619.

431. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
432. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López FA, Méndez-Sanchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. Nutr J. 2013;12:74.
433. Miwa T, Hanai T, Toshihide M, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, et al. Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatol Res. 2021;51(6):662-73.
434. Janyajirawong R, Vilaichone RK, Sethasine S. Efficacy of Zinc Supplement in Minimal hepatic Encephalopathy: A prospective, Randomized Controlled Study (Zinc-MHE Trial). Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(9):2879-87.
435. Palmer LB, Kuftinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep. 2019;21(8):38.
436. Chirapongsathorn S, Sukeepaisarnjaroen W, Treeprasertsuk S, Chaiteerakij R, Surawongsin P, Hongthanakorn C, et al. Characteristics of Drug-induced Liver Injury in Chronic Liver Disease: Results from the Thai Association for the Study of the Liver (THASL) DILI Registry. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(1):88-96.
437. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340-52 e7.
438. Shin HJ, Lee HS, Kim YI, Lim SC, Jung JP, Ko YC, et al. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with liver cirrhosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(3):347-51.
439. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(12): 1416-23.
440. Limongi V, dos Santos DC, da Silva AM, Ataide EC, Mei MF, Udo EY, et al. Effects of a respiratory physiotherapeutic program in liver transplantation candidates. Transplant Proc. 2014;46(6):1775-7.
441. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1966-75.
442. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(11):1920-6 e2.

443. Limongi V, Dos Santos DC, de Oliveira da Silva AM, Boin Ide F, Stucchi RS. Exercise manual for liver disease patients. World J Transplant. 2016;6(2):429-36.
444. Macias-Rodriguez RU, Ilarraza-Lomeli H, Ruiz-Margain A, Ponce-de-Leon-Rosales S, Vargas-Vorackova F, Garcia-Flores O, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7(7):e180.
445. Roman E, Garcia-Galceran C, Torrades T, Herrera S, Marin A, Donate M, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. PLoS One. 2016;11(3):e0151652.
446. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, Yavari M, Abraldes JG, Carbonneau M, et al. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. Sci Rep. 2018;8(1):99.
447. Wallen MP, Keating SE, Hall A, Hickman IJ, Pavey TG, Woodward AJ, et al. Exercise Training Is Safe and Feasible in Patients Awaiting Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Trial. Liver Transpl. 2019;25(10):1576-80.
448. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(5):1179-87 e6.
449. Chen HW, Ferrando A, White MG, Dennis RA, Xie J, Pauly M, et al. Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. Dig Dis Sci. 2020;65(11):3350-9.
450. Sirisunhirun P, Bandidniyamanon W, Jrerattakon Y, Muangsomboon K, Pramyothin P, Nimanong S, et al. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial. BMC Gastroenterol. 2022;22(1):66.
451. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Wong R, Mohamad Y, Segev DL, et al. A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial of a Home-Based Exercise Program for Patients With Cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). Am J Gastroenterol. 2021;116(4):717-22.
452. Xiong M, Li J, Yang S, Zeng F, Ji Y, Liu J, et al. Impacts of cigarette smoking on liver fibrosis and its regression under therapy in male patients with chronic hepatitis B. Liver Int. 2019;39(8):1428-36.
453. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2011;54(4):753-9.
454. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. Hepatology. 2005;42(5):1194-202.

455. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. J Hepatol. 2022;77(1):191-205.
456. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. Br J Cancer. 2018;118(7):1005-12.
457. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. J Natl Cancer Inst. 2004;96(24):1851-6.
458. Rathi S, Chopra M, Chouduri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, et al. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The PREDICT Study. J Clin Exp Hepatol. 2019;9(4):476-83.
459. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):339-45.
460. Formentin C, Garrido M, Montagnese S. Assessment and Management of Sleep Disturbance in Cirrhosis. Curr Hepatol Rep. 2018;17(1):52-69.
461. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. Liver Int. 2009;29(9):1372-82.
462. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. Nat Sci Sleep. 2018;10:369-75.
463. Singh J, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. Metab Brain Dis. 2017;32(2):595-605.
464. Bruyneel M, Sersté T, Libert W, van den Broecke S, Ameye L, Dachy B, et al. Improvement of sleep architecture parameters in cirrhotic patients with recurrent hepatic encephalopathy with the use of rifaximin. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(3):302-8.
465. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annoni JM. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. Am J Gastroenterol. 2007;102(4):744-53.
466. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. Dig Dis Sci. 2009;54(10):2242-6.
467. Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(4):471-6.

468. Grønbæk L, Watson H, Vilstrup H, Jepsen P. Benzodiazepines and risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. United European Gastroenterol J. 2018;6(3):407-12.
469. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. Pharmacol Rev. 1991;43(1):27-71.
470. De Silva AP, Niriella MA, Ediriweera DS, De Alwis JP, Liyanage IK, Ettickan U, et al. Low-dose melatonin for sleep disturbances in early-stage cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. JGH Open. 2020;4(4):749-56.
471. Sharma MK, Kainth S, Kumar S, Bhardwaj A, Agarwal HK, Maiwall R, et al. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. Clin Mol Hepatol. 2019;25(2):199-209.
472. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lai KH, Chao Y, Lin HC, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. J Hepatol. 1991;12(2):236-40.
473. Abd-Elsalam S, El-Kalla F, Ali LA, Mosaad S, Alkhalawany W, Elemary B, et al. Pilot study of orphenadrine as a novel treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis. United European Gastroenterol J. 2018;6(3):422-7.
474. Ahn S, Hong YH, Lee DH, Joo SK, Jung YJ, Sohn SY, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin for Muscle Cramps in Liver Cirrhosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Korean Med Sci. 2022;37(7):e56.
475. Abd-Elsalam S, Ebrahim S, Soliman S, Alkhalawany W, Elfert A, Hawash N, et al. Orphenadrine in treatment of muscle cramps in cirrhotic patients: a randomized study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(8):1042-5.
476. Liang J, Meng WD, Yang JM, Li SL, Zhong MN, Hou XX, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89(4):408-13.
477. Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13(1): 40-8.
478. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. Biomed Res Int. 2016;2016:1423462.
479. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(1):30-8.
480. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. Hepatology. 2002;36(5):1285-91.

481. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1998;338(5):286-90.
482. Premkumar M, Devurgowda D, Dudha S, Maiwall R, Bihari C, Grover S, et al. A/H1N1/09 Influenza is Associated With High Mortality in Liver Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2019;9(2):162-70.
483. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. Medicine (Baltimore). 2011;90(2):110-8.
484. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Hariharan VS. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Prev Chronic Dis. 2022;19:E53.
485. Alukal JJ, Naqvi HA, Thuluvath PJ. Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(3):937-47.
486. Ballester MP, Jalan R, Mehta G. Vaccination in liver diseases and liver Transplantation: Recommendations, implications and opportunities in the post-covid era. JHEP Rep. 2023;5(8):100776.
487. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. Hepatology. 2001;34(1):28-31.
488. Bailey DE, Jr., Hendrix CC, Steinhauser KE, Stechuchak KM, Porter LS, Hudson J, et al. Randomized trial of an uncertainty self-management telephone intervention for patients awaiting liver transplant. Patient Educ Couns. 2017;100(3):509-17.
489. Baumann AJ, Wheeler DS, James M, Turner R, Siegel A, Navarro VJ. Benefit of Early Palliative Care Intervention in End-Stage Liver Disease Patients Awaiting Liver Transplantation. J Pain Symptom Manage. 2015;50(6):882-6 e2.
490. Shinall MC, Jr., Karlekar M, Martin S, Gatto CL, Misra S, Chung CY, et al. COMPASS: A Pilot Trial of an Early Palliative Care Intervention for Patients With End-Stage Liver Disease. J Pain Symptom Manage. 2019;58(4):614-22 e3.
491. Lamba S, Murphy P, McVicker S, Harris Smith J, Mosenthal AC. Changing end-of-life care practice for liver transplant service patients: structured palliative care intervention in the surgical intensive care unit. J Pain Symptom Manage. 2012;44(4):508-19.
492. Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. J Hepatol. 2013;59(2):257-64.

493. Hudson BE, Ameneshoa K, Gopfert A, Goddard R, Forbes K, Verne J, et al. Integration of palliative and supportive care in the management of advanced liver disease: development and evaluation of a prognostic screening tool and supportive care intervention. Frontline Gastroenterol. 2017;8(1):45-52.
494. Verma M, Tapper EB, Singal AG, Navarro V. Nonhospice Palliative Care Within the Treatment of End-Stage Liver Disease. Hepatology. 2020;71(6):2149-59.
495. Verma S, Hingwala J, Low JTS, Patel AA, Verma M, Bremner S, et al. Palliative clinical trials in advanced chronic liver disease: Challenges and opportunities. J Hepatol. 2023;79(5):1236-53.
496. Poonja Z, Brisebois A, van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, Karvellas CJ. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):692-8.
497. Philips CA, Kedarisetty CK. Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2023;13(2):319-28.
498. Macken L, Hashim A, Mason L, Verma S. Permanent indwelling peritoneal catheters for palliation of refractory ascites in end-stage liver disease: A systematic review. Liver Int. 2019;39(9):1594-607.
499. Cooper M, Pollard A, Pandey A, Bremner S, Macken L, Evans CJ, et al. Palliative Long-Term Abdominal Drains Versus Large Volume Paracentesis in Refractory Ascites Due to Cirrhosis (REDUCe Study): Qualitative Outcomes. J Pain Symptom Manage. 2021;62(2):312-25 e2.
500. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(7):1356-60.
501. Ufere NN, Donlan J, Waldman L, Dienstag JL, Friedman LS, Corey KE, et al. Barriers to Use of Palliative Care and Advance Care Planning Discussions for Patients With End-Stage Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(12):2592-9.
502. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. J Pain Symptom Manage. 2015;49(2):258-64.
503. Mahmud N, Fricker Z, Serper M, Kaplan DE, Rothstein KD, Goldberg DS. In-Hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions. Liver Int. 2019;39(8):1394-9.
504. Kaltenbach MG, Mahmud N. Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis. Hepatol Commun. 2023;7(4).
505. Jadaun SS, Saigal S. Surgical Risk Assessment in Patients with Chronic Liver Diseases. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(4):1175-83.

506. Ostojic A, Mahmud N, Reddy KR. Surgical risk stratification in patients with cirrhosis. Hepatol Int. 2024;18(3):876-91.
507. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. Ann Surg. 1984;199(6):648-55.
508. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(5):451-7, quiz e58.
509. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. Ann Surg. 2005;242(2):244-51.
510. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2007;132(4):1261-9.
511. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. Hepatology. 2021;73(1):204-18.
512. Mahmud N, Fricker Z, Panchal S, Lewis JD, Goldberg DS, Kaplan DE. External Validation of the VOCAL-Penn Cirrhosis Surgical Risk Score in 2 Large, Independent Health Systems. Liver Transpl. 2021;27(7):961-70.
513. Hartmann J, Dias JD, Pivalizza EG, Garcia-Tsao G. Thromboelastography-Guided Therapy Enhances Patient Blood Management in Cirrhotic Patients: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials. Semin Thromb Hemost. 2023;49(2):162-72.
514. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology. 2006;44(2):440-5.
515. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(10):877-83.
516. Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, Plaz Torres MC, Furnari M, Bodini G, et al. Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. Ann Hepatol. 2018;17(5):830-5.
517. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. J Hepatol. 2019;71(5):942-50.
518. 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. J Hepatol. 2015;63(3):743-52.

519. Maurice JB, Brodkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. J Hepatol. 2016;65(5):899-905.
520. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. J Hepatol. 2012;56(1):103-8.
521. Jain D, Mahmood E, M VB, Feyssa E. Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery. Ann Gastroenterol. 2018;31(3):330-7.
522. Patel P, Irani M, Graviss EA, Nguyen DT, Quigley EMM, Victor DW, 3rd. Impact of pre-operative transjugular intrahepatic portosystemic shunt on post-operative outcomes following non-transplant surgeries in patients with decompensated cirrhosis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2023;8:9.
523. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2015;61(2):526-36.
524. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. JAMA Surg. 2016;151(9):846-53.
525. Douard R, Lentschener C, Ozier Y, Dousset B. Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients. Gastroenterol Clin Biol. 2009;33(6-7):555-64.
526. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? Liver Transpl. 2003;9(9):S18-25.
527. Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, Atiq SM, Senter-Zapata M, Fowler K, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guideline and a narrative review. Int J Surg. 2018;52:74-81.
528. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, Tanimoto M, Ishizawa T, Kaneko J, et al. Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2019;8(6):447-56.
529. de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. Eur J Surg Oncol. 2009;35(9):957-62.
530. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. Hepatology. 2014;59(2):643-50.

531. Filsoufi F, Salzberg SP, Rahmanian PB, Schiano TD, Elsiesy H, Squire A, et al. Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. Liver Transpl. 2007;13(7):990-5.
532. Jacob KA, Hjortnaes J, Kranenburg G, de Heer F, Kluin J. Mortality after cardiac surgery in patients with liver cirrhosis classified by the Child-Pugh score. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20(4):520-30.
533. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Perez X, Torrado H, Carrio ML, et al. Short-term independent mortality risk factors in patients with cirrhosis undergoing cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):332-8.
534. Morimoto N, Okada K, Okita Y. The model for end-stage liver disease (MELD) predicts early and late outcomes of cardiovascular operations in patients with liver cirrhosis. Ann Thorac Surg. 2013;96(5):1672-8.
535. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. Ann Thorac Surg. 2016;102(2):573-9.
536. Lopez-Delgado JC, Putzu A, Landoni G. The importance of liver function assessment before cardiac surgery: A narrative review. Front Surg. 2022;9:1053019.
537. Araujo L, Dombrovskiy V, Kamran W, Lemaire A, Chiricolo A, Lee LY, et al. The effect of preoperative liver dysfunction on cardiac surgery outcomes. J Cardiothorac Surg. 2017;12(1):73.
538. Alqahtani F, Aljohani S, Ghabra A, Alahdab F, Kawsara A, Holmes DR, et al. Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients With Hepatic Cirrhosis. Am J Cardiol. 2017;120(7):1193-7.
539. Moller S, Danielsen KV, Wiese S, Hove JD, Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(5):497-505.
540. Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2015;29(2):151-61.
541. Kaplan M, Cimen S, Kut MS, Demirtas MM. Cardiac operations for patients with chronic liver disease. Heart Surg Forum. 2002;5(1):60-5.
542. Patton H, Heimbach J, McCullough A. AGA Clinical Practice Update on Bariatric Surgery in Cirrhosis: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(3):436-45.
543. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. Hepatology. 2017;65(4):1293-305.
544. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(10):897-901.

545. Idriss R, Hasse J, Wu T, Khan F, Saracino G, McKenna G, et al. Impact of Prior Bariatric Surgery on Perioperative Liver Transplant Outcomes. Liver Transpl. 2019;25(2):217-27.
546. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. Liver Transpl. 2019;25(4):538-44.
547. Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, Charlton MR, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. Am J Transplant. 2013;13(2):363-8.
548. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. J Hepatol. 2012;57(4):874-84.
549. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7277-85.
550. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. Am J Surg. 1982;143(1):55-60.
551. Cheng Y, Xiong XZ, Wu SJ, Lin YX, Cheng NS. Laparoscopic vs. open cholecystectomy for cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2012;59(118):1727-34.
552. de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholecystolithiasis. Br J Surg. 2013;100(2):209-16.
553. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, Pleass HC, Lam VW. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. HPB (Oxford). 2012;14(3):153-61.
554. Machado NO. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. JSLS. 2012;16(3):392-400.
555. Guo F, Ma S, Yang S, Dong Y, Luo F, Wang Z. Surgical strategy for gastric cancer patients with liver cirrhosis: a retrospective cohort study. Int J Surg. 2014;12(8):810-4.
556. Isozaki H, Okajima K, Ichinona T, Fujii K, Nomura E, Izumi N. Surgery for gastric cancer in patients with cirrhosis. Surg Today. 1997;27(1):17-21.
557. Jang HJ, Kim JH, Song HH, Woo KH, Kim M, Kae SH, et al. Clinical outcomes of patients with liver cirrhosis who underwent curative surgery for gastric cancer: a retrospective multi-center study. Dig Dis Sci. 2008;53(2):399-404.
558. Ghaferi AA, Mathur AK, Sonnenday CJ, Dimick JB. Adverse outcomes in patients with chronic liver disease undergoing colorectal surgery. Ann Surg. 2010;252(2):345-50.
559. van Beekum CJ, Beckmann C, Semaan A, Manekeller S, Matthaei H, Braun L, et al. Predictors of Morbidity and Mortality After Colorectal Surgery in Patients With Cirrhotic Liver Disease-A Retrospective Analysis of 54 Cases at a Tertiary Care Center. Front Med (Lausanne). 2022;9:886566.

560. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007;45(3):797-805.
561. Bajaj JS, Varma RR. TIPSS as therapeutic modality for umbilical hernia in patients with advanced liver disease. Liver Transpl. 2004;10(1):159-60.
562. McAlister V. Management of umbilical hernia in patients with advanced liver disease. Liver Transpl. 2003;9(6):623-5.
563. Yu BC, Chung M, Lee G. The repair of umbilical hernia in cirrhotic patients: 18 consecutive case series in a single institute. Ann Surg Treat Res. 2015;89(2):87-91.
564. Chatzizacharias NA, Bradley JA, Harper S, Butler A, Jah A, Huguet E, et al. Successful surgical management of ruptured umbilical hernias in cirrhotic patients. World J Gastroenterol. 2015;21(10):3109-13.
565. Triantos CK, Kehagias I, Nikolopoulou V, Burroughs AK. Surgical repair of umbilical hernias in cirrhosis with ascites. Am J Med Sci. 2011;341(3):222-6.
566. Azoulay D, Buabse F, Damiano I, Smail A, Ichai P, Dannaoui M, et al. Neoadjuvant transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a solution for extrahepatic abdominal operation in cirrhotic patients with severe portal hypertension. J Am Coll Surg. 2001;193(1):46-51.
567. Martens PJ, Laleman W. Umbilical hernia in a patient with cirrhosis. Cleve Clin J Med. 2015;82(7):404-5.
568. Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, Haddad LBP, Nacif LS, D'Albuquerque LAC, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality. BMC Surg. 2015;15:65.
569. Cho SW, Bhayani N, Newell P, Cassera MA, Hammill CW, Wolf RF, et al. Umbilical hernia repair in patients with signs of portal hypertension: surgical outcome and predictors of mortality. Arch Surg. 2012;147(9):864-9.
570. Parikh ND, Chang YH, Tapper EB, Mathur AK. Outcomes of Patients With Cirrhosis Undergoing Orthopedic Procedures: An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. J Clin Gastroenterol. 2019;53(9):e356-e61.
571. Bell JE, Amin R, Labaran LA, Sequeira SB, Rao SS, Werner BC. Impact of Compensated Cirrhosis Etiology on Postoperative Outcomes Following Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2021;36(1):148-53 e1.
572. Onochie E, Kayani B, Dawson-Bowling S, Millington S, Achan P, Hanna S. Total hip arthroplasty in patients with chronic liver disease: A systematic review. SICOT J. 2019;5:40.
573. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. J Arthroplasty. 2005;20(4):460-6.

574. Hsieh PH, Chen LH, Lee MS, Chen CH, Yang WE, Shih CH. Hip arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. J Bone Joint Surg Br. 2003;85(6):818-21.
575. Lin TY, Liao JC, Chen WJ, Chen LH, Niu CC, Fu TS, et al. Surgical risks and perioperative complications of instrumented lumbar surgery in patients with liver cirrhosis. Biomed J. 2014;37(1):18-23.
576. Wijeysundera D, Finlayson E. Preoperative evaluation. In: Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K, editors. Miller's anesthesia. Vol 1. 9th ed. Philadelphia: PA: Elsevier; 2020. p. 918-98.
577. Markin NW, Ringenberg KJ, Kassel CA, Walcutt CR, Chacon MM. 2018 Clinical Update in Liver Transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(12):3239-48.
578. Abbas N, Makker J, Abbas H, Balar B. Perioperative Care of Patients With Liver Cirrhosis: A Review. Health Serv Insights. 2017;10:1178632917691270.
579. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):595-606.
580. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. Curr Opin Anaesthesiol. 2012;25(3):340-7.
581. Spring A, Saran JS, McCarthy S, McCluskey SA. Anesthesia for the Patient with Severe Liver Failure. Anesthesiol Clin. 2020;38(1):35-50.
582. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. Arch Surg. 2005;140(7):650-4; discussion 5.
583. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: A multidisciplinary perspective. J Hepatol. 2023;79(1):240-6.
584. Premkumar M, Rangegowda D, Kajal K, Khumuckham JS. Noninvasive estimation of intravascular volume status in cirrhosis by dynamic size and collapsibility indices of the inferior vena cava using bedside echocardiography. JGH Open. 2019;3(4):322-8.
585. Seshadri A, Appelbaum R, Carmichael SP, 2nd, Cuschieri J, Hoth J, Kaups KL, et al. Management of Decompensated Cirrhosis in the Surgical ICU: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. Trauma Surg Acute Care Open. 2022;7(1):e000936.
586. Kulkarni AV, Kumar P, Sharma M, Sowmya TR, Talukdar R, Rao PN, et al. Pathophysiology and Prevention of Paracentesis-induced Circulatory Dysfunction: A Concise Review. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(1):42-8.

587. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022;54(11):1094-120.
588. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Paniz G, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study. Liver Int. 2021;41(8):1901-8.
589. Kwon JO, MacLaren R. Comparison of Fresh-Frozen Plasma, Four-Factor Prothrombin Complex Concentrates, and Recombinant Factor VIIa to Facilitate Procedures in Critically Ill Patients with Coagulopathy from Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. Pharmacotherapy. 2016;36(10):1047-54.
590. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. Hepatology. 2020;71(1):235-46.
591. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clin Proc. 2010;85(5):451-8.
592. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Joseph Maxwell Hendrix declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.
593. James J, Liou IW. Comprehensive Care of Patients with Chronic Liver Disease. Med Clin North Am. 2015;99(5):913-33.
594. McGill MR, James LP, McCullough SS, Moran JH, Mathews SE, Peterson EC, et al. Short-Term Safety of Repeated Acetaminophen Use in Patients With Compensated Cirrhosis. Hepatol Commun. 2022;6(2):361-73.
595. Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB. Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. Hepatology. 1983;3(1):50-5.
596. Krcevski Skvarc N, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchsner E, Casale R, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 2: Special situations. Eur J Pain. 2021;25(5):969-85.
597. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. Hepat Mon. 2016;16(4):e32636.
598. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin Pharmacokinet. 1999;37(1):17-40.
599. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. Br J Anaesth. 1982;54(12):1267-70.

600. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NGM, et al. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. Drug Saf. 2018;41(6):603-13.
601. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ 2565.
602. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433-85.
603. Charles M, Aisling C, Matthew EC, Andrew H, Stefan H, John H, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline - part 1: pre-operation. Frontline Gastroenterology. 2020;11(5):375.
604. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown RJ, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014;59(3):1144-65.
605. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver Int. 2012;32(9):1407-14.
606. Wang Q, Zhao H, Deng Y, Zheng H, Xiang H, Nan Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2022;77(6):1564-72.
607. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Balcar L, Paternostro R, et al. Hepatic recompensation according to Baveno VII criteria is linked to a significant surviva benefit in decompensated alcohol-related cirrhosis. Liver International. 2023;43 (10):2220-31.
608. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005;5(2):307-13.
609. Kanneganti M, Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Survival Benefit of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Transplantation. 2020;104(1):104-12.
610. Kadry Z, Schaefer E, Krok K, Faust A, Stine JG, Schreibman IR, et al. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO(2) spectrum. JHEP Rep. 2021;3(5):100351.
611. Salgia RJ, Goodrich NP, Simpson H, Merion RM, Sharma P. Outcomes of liver transplantation for porto-pulmonary hypertension in model for end-stage liver disease era. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1976-82.
612. Huang B, Shi Y, Liu J, Schroder PM, Deng S, Chen M, et al. The early outcomes of candidates with portopulmonary hypertension after liver transplantation. BMC Gastroenterology. 2018;18(1):79.
613. Zarinsefat A, Gulati A, Shui A, Braun H, Rogers R, Hirose R, et al. Long-term Outcomes Following Kidney and Liver Transplant in Recipients With HIV. JAMA Surgery. 2022; 157(3):240-7.

614. Yamamoto S, Schwarcz R, Weiland O, Oksanen A, Wernerson A, Söderdahl G, et al. Long-Term Outcome of Liver Transplantation in HIV-1-Positive Patients: 15-Year Follow-Up. ISRN Transplantation. 2013;2013:480582.
615. Al-Adra DP, Hammel L, Roberts J, Woodle ES, Levine D, Mandelbrot D, et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. Am J Transplant. 2021;21(2):460-74.
616. Kaur N, Emamaullee J, Lian T, Lo M, Ender P, Kahn J, et al. Impact of Morbid Obesity on Liver Transplant Candidacy and Outcomes: National and Regional Trends. Transplantation. 2021;105(5):1052-60.
617. Mohan BP, Iriana S, Khan SR, Yarra P, Ponnada S, Gallegos-Orozco JF. Outcomes of liver transplantation in patients 70 years or older: a systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2022;27(6).
618. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ2565.
619. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 1991;214(3): 221-8; discussion 8-9.
620. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. Ann Surg. 1988;207(4):373-9.
621. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery. 1991;110(4):726-34; discussion 34-5.
622. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334(11):693-9.
623. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001;33(6):1394-403.
624. Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. J Int Med Res. 2018;46(9):3979-90.
625. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. Annals of Hepatology. 2006;5(2):77-85.
626. Park B, Yoon J, Choi D, Kim HJ, Jung YK, Kwon OJ, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. Sci Rep. 2019;9(1):17202.
627. Colliou E, Del Bello A, Milongo D, Muscari F, Vallet M, Tack I, et al. Kidney Failure after Liver Transplantation. Transplantology. 2021;2(3):315-35.

628. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. American Journal of Transplantation. 2013;13(2):253-65.
629. Piardi T, Lhuaire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. World J Hepatol. 2016;8(1):36-57.
630. Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. einstein (São Paulo). 2016;14.
631. Kehar M, Griffiths R, Flemming JA. Increasing Incidence of Cirrhosis Over the Past 2 Decades Among Children in Ontario, Canada. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):189-92.
632. จงศรีสวัสดิ์ ว. โรคตับเรื้อรังและความดันพอร์ทัลสูง ใน โรคตับในเด็ก. 2561:276-312.
633. Thomas SM, Moke D, Lopez R, Hanna R, Kabbany MN, Alkhouri N. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Young Adults: A United Network for Organ Sharing Study. J Adolesc Young Adult Oncol. 2017;6(2):286-93.
634. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. Clin Liver Dis. 2018;22(4):735-52.
635. Cordova J, Jericho H, Azzam RK. An Overview of Cirrhosis in Children. Pediatr Ann. 2016;45(12):e427-e32.
636. Ee LC. Liver disease in the older child. J Paediatr Child Health. 2020;56(11):1702-7.
637. Flores-Calderon J, Cisneros-Garza LE, Chavez-Barrera JA, Vazquez-Frias R, Reynoso-Zarzosa FA, Martinez-Bejarano DL, et al. Consensus on the management of complications of cirrhosis of the liver in pediatrics. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2022;87(4):462-85.
638. Joshi D, Gupta N, Samyn M, Deheragoda M, Dobbels F, Heneghan MA. The management of childhood liver diseases in adulthood. J Hepatol. 2017;66(3):631-44.
639. Olave MC, Gurung A, Mistry PK, Kakar S, Yeh M, Xu M, et al. Etiology of cirrhosis in the young. Hum Pathol. 2020;96:96-103.
640. Dehghani SM, Imanieh MH, Haghighat M, Malekpour A, Falizkar Z. Etiology and complications of liver cirrhosis in children:report of a single center from southern iran. Middle East J Dig Dis. 2013;5(1):41-6.
641. Chen BR, Pan CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(1):101755.
642. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, Xanthakos S, Angulo P, Ling S, et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2015;60(5):1440-7.
643. Ferraioli G, Barr RG, Dillman JR. Elastography for Pediatric Chronic Liver Disease: A Review and Expert Opinion. J Ultrasound Med. 2021;40(5):909-28.

644. Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Lee JS, Cho YA, Jung AY. The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: A systematic review and diagnostic meta-analysis. Eur Radiol. 2018;28(3):1175-86.
645. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wuhl E, Hoffmann GF, Selmi B, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. Eur J Pediatr. 2012;171(2):353-60.
646. Tokuhara D, Cho Y, Shintaku H. Transient Elastography-Based Liver Stiffness Age-Dependently Increases in Children. PLoS One. 2016;11(11):e0166683.
647. Chongsrisawat V, Treeprasertsuk S. Controlled attenuation parameter values in healthy Thai children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016;63:S60.
648. Mjelle AB, Mulabecirovic A, Havre RF, Rosendahl K, Juliusson PB, Olafsdottir E, et al. Normal Liver Stiffness Values in Children: A Comparison of Three Different Elastography Methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(5):706-12.
649. Li DK, Khan MR, Wang Z, Chongsrisawat V, Swangsak P, Teufel-Schafer U, et al. Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. Liver Int. 2020;40(11):2602-11.
650. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2008;48(2):442-8.
651. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(1):72-6.
652. Chaidez A, Pan Z, Sundaram SS, Boster J, Lovell M, Sokol RJ, et al. The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children. Hepatol Commun. 2022;6(11):3015-23.
653. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience. J Pediatr. 2013;163(4):1058-64 e2.
654. Awad Mel D, Shiha GE, Sallam FA, Mohamed A, El Tawab A. Evaluation of liver stiffness measurement by fibroscan as compared to liver biopsy for assessment of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C. J Egypt Soc Parasitol. 2013;43(3): 805-19.
655. Lee CK, Mitchell PD, Raza R, Harney S, Wiggins SM, Jonas MM. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. J Pediatr. 2018;198:84-9 e2.

656. Jain V, Poddar U, Negi TS, Saraswat VA, Krishnani N, Yachha SK, et al. Utility and accuracy of transient elastography in determining liver fibrosis: a case-control study. Eur J Pediatr. 2020;179(4):671-7.
657. Chang HK, Park YJ, Koh H, Kim SM, Chung KS, Oh JT, et al. Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: a useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(3):323-8.
658. Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. BMC Gastroenterol. 2011;11:41.
659. Schwimmer JB, Behling C, Angeles JE, Paiz M, Durelle J, Africa J, et al. Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2017;66(5):1474-85.
660. Trout AT, Sheridan RM, Serai SD, Xanthakos SA, Su W, Zhang B, et al. Diagnostic Performance of MR Elastography for Liver Fibrosis in Children and Young Adults with a Spectrum of Liver Diseases. Radiology. 2018;287(3):824-32.
661. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. Arch Dis Child. 2018;103(2):186-91.
662. Poddar U, Samanta A, Sarma MS, Kumar B, Lal R, Srivastava A, et al. How to suspect the presence of high-risk esophageal varices and when to start endoscopic surveillance in children with biliary atresia? J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(9):1610-7.
663. Lopes JRB, Ferreira AR, Liu PMF, Queiroz TCN, Fagundes EDT, Pimenta JR, et al. Non-invasive predictors of esophageal varices with a high risk of bleeding in pediatric cirrhotic patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(6):802-6.
664. Voutilainen S, Kivisaari R, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. A prospective comparison of noninvasive methods in the assessment of liver fibrosis and esophageal varices in pediatric chronic liver diseases. J Clin Gastroenterol. 2016;50(8):658-63.
665. Witters P, Hughes D, Karthikeyan P, Ramakrishna S, Davenport M, Dhawan A, et al. King's variceal prediction score: A novel noninvasive marker of portal hypertension in pediatric chronic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(4):518-23.
666. Sutton H, Fitzpatrick E, Davenport M, Burford C, Alexander E, Dhawan A, et al. Transient elastography measurements of spleen stiffness as a predictor of clinically significant varices in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(4):446-51.
667. Upadhyay P, Khanna R, Sood V, Lal BB, Patidar Y, Alam S. Splenic stiffness is the best predictor of clinically significant varices in children with portal hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(3):364-70.

668. Gana JC, Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R. Band ligation versus sclerotherapy for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):CD011803.
669. Gattini D, Cifuentes LI, Torres-Robles R, Gana JC. Sclerotherapy versus sham or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD011573.
670. Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R, Gana JC. Beta-blockers versus placebo or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;1(1):CD011973.
671. Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R, Gana JC. Band ligation versus sham or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children and adolescents with chronic liver disease or portal vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;1(1):CD011561.
672. Alatas FS, Monica E, Ongko L, Kadim M. Endoscopic primary prophylaxis to prevent bleeding in children with esophageal varices: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2023;26(5):231-8.
673. Quintero J, Juampérez J, Mercadal-Hally M, King ML, Ortega J, Molino JA, et al. Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for upper GI bleeding in children. Gastrointest Endosc. 2020;92(2):269-75.
674. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. J Hepatol. 2017;66(2):320-7.
675. Lee WS, Song ZL, Em JM, Chew KS, Ng RT. Role of primary prophylaxis in preventing variceal bleeding in children with gastroesophageal varices. Pediatr Neonatol. 2021;62(3):249-57.
676. Ackermann O, Darmellah-Remil A, Bernard O, Boytchev I, Staiti G, Gonzalès E, et al. Efficacy and safety of endoscopic primary prophylaxis of bleeding in children with high-risk gastroesophageal varices. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75(4):491-6.
677. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PF, Resende CB, Fagundes ED, Silva IM. Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents. Arq Gastroenterol. 2016;53(4):257-61.
678. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. Gastroenterology. 2013;145(4):801-7.

679. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Bittencourt PF, Moura AM, Carvalho SD. Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. Arq Gastroenterol. 2017;54(1):21-6.
680. dos Santos JM, Ferreira AR, Fagundes ED, Ferreira AP, Ferreira LS, Magalhães MC, et al. Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(1):93-8.
681. Nightingale S, Stormon MO, O'Loughlin EV, Shun A, Thomas G, Benchimol EI, et al. Early Posthepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(2):203-9.
682. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, et al. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. J Pediatr. 2016;170:211-7.e1-2.
683. Guedes RR, Kieling CO, Dos Santos JL, da Rocha C, Schwengber F, Adami MR, et al. Severity of Ascites Is Associated with Increased Mortality in Patients with Cirrhosis Secondary to Biliary Atresia. Dig Dis Sci. 2020;65(11):3369-77.
684. Banc-Husu AM, Shiau H, Dike P, Shneider BL. Beyond Varices: Complications of Cirrhotic Portal Hypertension in Pediatrics. Semin Liver Dis. 2023;43(1):100-16.
685. Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(5):503-13.
686. Kramer RE, Sokol RJ, Yerushalmi B, Liu E, MacKenzie T, Hoffenberg EJ, et al Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33(3):245-9.
687. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, Poddar U. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. J Hepatol. 2015;63(5):1126-32.
688. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. World journal of hepatology. 2015;7(3):392-405.
689. Di Giorgio A, Agazzi R, Alberti D, Colledan M, D'Antiga L. Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(5):594-600.
690. El-Shabrawi MH, El-Sisi O, Okasha S, Isa M, Elmakarem SA, Eyada I, et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in infants and children with chronic liver disease: A cohort study. Ital J Pediatr. 2011;37:26.
691. Srivastava A, Malik R, Bolia R, Yachha SK, Poddar U. Prevalence, Clinical Profile, and Outcome of Ascitic Fluid Infection in Children With Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(2):194-9.

692. Vieira SM, Matte U, Kieling CO, Barth AL, Ferreira CT, Souza AF, et al. Infected and noninfected ascites in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(3): 289-94.
693. Singh SK, Poddar U, Mishra R, Srivastava A, Yachha SK. Ascitic fluid infection in children with liver disease: time to change empirical antibiotic policy. Hepatol Int. 2020;14(1): 138-44.
694. Ozdogan E, Arikan C. Liver fibrosis in children: A comprehensive review of mechanisms, diagnosis, and therapy. Clin Exp Pediatr. 2023;66(3):110-24.
695. Kehar M, Griffiths R, Flemming JA. Impact of decompensated cirrhosis in children: A population-based study. Can Liver J. 2023;6(2):278-82.
696. Bolia R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Pediatric CLIF-SOFA score is the best predictor of 28-day mortality in children with decompensated chronic liver disease. J Hepatol. 2018;68(3):449-55.
697. Claude C, Deep A, Kneyber M, Siddiqui S, Renolleau S, Morin L, et al. pCLIF-SOFA is a reliable outcome prognostication score of critically ill children with cirrhosis: An ESPNIC multicentre study. Ann Intensive Care. 2020;10(1):137.
698. Ferah O, Akbulut A, Açık ME, Gökkaya Z, Acar U, Yenidünya Ö, et al. Scoring systems and postoperative outcomes in pediatric liver transplantation. Transplant Proc. 2019;51(7):2430-3.
699. Kwong AJ, Zhang KY, Ebel N, Mannalithara A, Kim WR. MELD 3.0 for adolescent liver transplant candidates. Hepatology. 2023;78(2):540-6.
700. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2564-2565.
701. Getsuwan S, Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, Chuthapisith J, Butsriphum N, Prabpram W, et al. Health-Related Quality of Life in Pediatric Liver Transplant Recipients. Transplant Proc. 2021;53(1):141-7.
702. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hepatology. 2014;60(1):362-98.
703. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, Ong E, van Mourik ID, Gupte G, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome. Liver Transpl. 2018;24(9):1271-9.
704. Tanaka H. Advances in pediatric liver transplantation from the pediatric surgeon's perspective. Pediatr Surg Int. 2023;39(1):253.

705. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. Liver Transpl. 2017;23(1):96-109.
706. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'Mahoney C A, Karpen SJ, Carter BA, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl. 2006;12(3):475-80.
707. Arnon R, Leshno M, Annunziato R, Florman S, Iyer K. What is the optimal timing of liver transplantation for children with biliary atresia? A Markov model simulation analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(3):398-402.
708. Sihaklang B, Getsuwan S, Pattanaprateep O, Butsriphum N, Lertudomphonwanit C, Tanpowpong P, et al. Cost-effectiveness analysis of liver transplantation in biliary atresia according to the severity of end-stage liver disease. BMC Pediatr. 2023;23(1):439.
709. Chang CH, Bryce CL, Shneider BL, Yabes JG, Ren Y, Zenarosa GL, et al. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. JAMA Pediatr. 2018;172(11):1070-7.

ทบทวนข้อมูลเพิ่มเติมในแต่ละบท
โดยการสแกน QR-Code

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 1
การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุของโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 2
การดำเนินโรคและการประเมินพยากรณ์โรค

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 3
ภาวะท้องมานในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 4
Spontaneous bacterial peritonitis และการติดเชื้อแบคทีเรีย

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 5
Acute kidney injury และ hepatorenal syndrome

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 6
ภาวะความดันพอร์ทัลสูงและหลอดเลือดขอดที่หลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 7
Hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 8
ภาวะโภชนาการและการดูแลทั่วไปในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

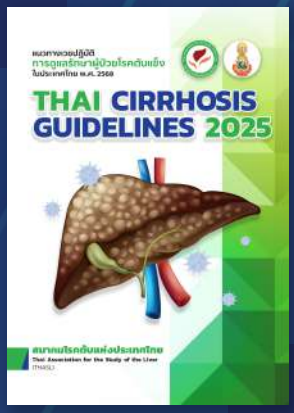
บทที่ 9
การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 10
การปลูกถ่ายตับ

อ่านข้อมูลเพิ่มเติม

บทที่ 11
โรคตับแข็งในเด็กและวัยรุ่น



แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็ง
ในประเทศไทย พ.ศ. 2568

THAI CIRRHOSIS GUIDELINES 2025

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

Thai Association for the Study of the Liver

(THASL)