

การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา
PENTOXIFYLLINE ร่วมกับยา METFORMIN กับยาหลอกในการรักษาโรคตับอักเสบจากไขมัน
เกาะตับ



นางสาวศศิพิมพ์ สัลละพันธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

PENTOXIFYLLINE AND METFORMIN VERSUS PLACEBO FOR THE TREATMENT OF
PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, A RANDOMIZED, DOUBLE
BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.



Miss Sasipim Sallapant

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ปิด
สองด้าน เปรียบเทียบยา PENTOXIFYLLINE ร่วมกับยา
METFORMIN กับยาหลอกในการรักษาโรคตับอักเสบจาก
ไขมันเกาะตับ

โดย

นางสาวศศิพิมพ์ สัลละพันธ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยเดช นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง สุดารัตน์ สถิตธรรมนิตย์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พูลชัย จรัสเจริญวิทยา)

ศศิพิมพ์ สัลละพันธ์ : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา PENTOXIFYLLINE ร่วมกับยา METFORMIN กับยาหลอกในการรักษาโรคตับอักเสบจากไขมันเกาะตับ. (PENTOXIFYLLINE AND METFORMIN VERSUS PLACEBO FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, A RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.) อ.ที่ปริกษาวิทยานินพนธ์หลัก: รศ. นพ. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข, อ.ที่ปริกษาวิทยานินพนธ์ร่วม: ศ. นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์, รศ. พญ. นฤมล คล้ายแก้ว, 68 หน้า.

การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา Pentoxifylline ร่วมกับยา Metformin กับยาหลอกในการรักษาโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน

ที่ทำการรักษาหลักในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันนั้นได้แก่การรักษาโรคร่วมทางเมตาบอลิกได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ลดน้ำหนัก และการออกกำลังกาย ปัจจุบันนี้ยังไม่มียาใดที่รักษาโรคนี้ได้อย่างดีผล เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรคนั้นซับซ้อน ยาPentoxifylline (TNF alpha inhibitor) เป็นยาที่มีการศึกษาพบว่าทำให้พยาธิวิทยาในผู้ป่วยโรคนี้ดีขึ้นได้ Metformin เป็นยาออกฤทธิ์ผ่านทางลดการดูดต่ออินซูลิน การนำมาใช้รักษาโรคร่วมกับโรคตับอักเสบจากไขมันเกาะตับจึงน่าจะมีประโยชน์ เพื่อหวังลดการเกิดพังผืดในตับ

วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาจากผลทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อตับเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา48สัปดาห์

วิธีการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากไขมันเกาะตับที่ได้รับการยืนยันทางพยาธิวิทยาภายใน2ปี จำนวนทั้งหมด 38ราย ได้ทำการสุ่มให้รับยาPentoxifylline 400มิลลิกรัมร่วมกับMetformin 500มิลลิกรัม วันละ3ครั้งหรือได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา1ปี มีผู้ป่วยที่ออกจากงานวิจัยไปก่อน2ราย โดยผลทางพยาธิวิทยาที่ถือว่าดีขึ้นได้แก่การลดลงของค่า nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS)อย่างน้อย2คะแนน หรือการลดลงของค่าพังผืดตับ(fibrosis score)อย่างน้อย1คะแนน

ผลการศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทำการเปรียบเทียบในด้านข้อมูลทั่วไป ภาวะและโรคอ้วนลงพุง(metabolic syndrome) ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ ค่าการทำงานของตับไม่แตกต่างกัน จากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol (per protocol analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าNAS scoreลดลงตั้งแต่2คะแนนขึ้นไปในกลุ่มที่ได้ยาPentoxifyllineและ Metforminมีร้อยละ27.๓ เทียบกับร้อยละ22.2 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก(p=0.7) ร้อยละ16.7ของผู้ป่วยที่ได้รับยาPentoxifylline และMetforminค่าพังผืดดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีการติดตามไปมีพังผืดดีขึ้นเลย(p=0.07) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกยังพบว่ามีการเพิ่มมากขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา (38.9% vs 11.1%, p=0.05) หลังจากการให้ยา1ปีนั้น พบว่าค่าAST ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาPentoxifyllineและMetformin(55.5±33.9IU/L to 38.8±31.6IU/L; p=0.02)

กลุ่มที่ได้รับยาPentoxifyllineและMetforminพบผลข้างเคียงมากกว่า แต่เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยสามารถรับยาต่อได้

สรุปผลการรักษาผู้ป่วยด้วยยาPentoxifyllineและMetforminมีแนวโน้มที่จะมีพังผืดในตับดีขึ้นหรือคงที่ มีค่าเอนไซม์ตับดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามพบว่าผลข้างเคียงมากกว่า

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานินพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานินพนธ์ร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานินพนธ์ร่วม

5574163730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS / PENTOXIFYLLINE / METFORMIN

SASIPIM SALLAPANT: PENTOXIFYLLINE AND METFORMIN VERSUS PLACEBO FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, A RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.. ADVISOR: ASSOC. PROF. SOMBAT TREEPRASERTSUK, M.D., CO-ADVISOR: PROF. PISIT TANGKIJVANICH, M.D., ASSOC. PROF. NARUEMON KLAIKAEW, 68 pp.

Pentoxifylline and Metformin versus Placebo for the treatment of patients with Nonalcoholic steatohepatitis, A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial.

Background: The principle of treatment of Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients is to control cardiometabolic disorders and reduce the oxidative stress. To date, no standard therapy has been proven beneficially for patients with NASH. Recently, TNF- α -lowering agent; Pentoxifylline had shown significant improved the histological features of NASH; however it was not statistically significant in the proportion of NASH patients with improvement in fibrosis.

Objective: We aim to compare the effectiveness of the combination of Pentoxifylline (PTX) and Metformin (MFM) versus placebo on the improvement of histological features of NASH

Patients and Methods: Thirty- eight patients with biopsy proven NASH were randomized to receive PTX and MFM (400 mg and 500 mg three times a day, respectively; n =20) or placebo (n =18) for 1 year. Two patients were dropped out. The definition of improvement in histological features of NASH was the reduction in steatosis, lobular inflammation or hepatocellular ballooning of ≥ 2 points in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS) and/ or > 1 step of fibrosis score.

Results: Their demographic data of both groups at baseline were not different. After 1 year, per-protocol analysis showed a decrease of ≥ 2 points in the NAS in 27.8 % of patients on PTX/MFM and in 22.2 % of patients on placebo group (p=0.7). The mean change in NAS score from baseline was -1.22 in the PTX/MFM group versus -0.77 in the placebo group which showed no significant difference (P=0.43).

Improvement or stable in fibrosis was observed in a greater proportion of patients in the PTX/MFM compared to placebo (88.9% vs 61.1%, p=0.05). In addition, the NASH patients in the placebo group had more frequent of fibrosis progression than those with PTX/MFM group without statistical significance (38.9% vs 11.1%, p=0.05). The mean change of fibrosis from baseline was -0.06 in the PTX/MFM group versus 0.5 in the placebo group which showed significant difference (P=0.03). After 1 year of treatment, AST decreased from 55.5 ± 33.9 IU/L to 38.8 ± 31.6 IU/L in the PTX/MFM (p=0.02) while no significant AST change was found in placebo group. Adverse effects was more commonly found in the PTX/MFM than the placebo group (73.7% vs 26.3%, p=0.01). Most of the adverse events were mild, and tolerable.

Conclusion: Pentoxifylline and Metformin treatment showed statistical significant improvement in liver fibrosis as well as transaminase reduction in NASH patients compared to placebo however the combined drugs showed more frequent of adverse effects than the placebo

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2013

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุขออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักที่คอยให้คำแนะนำ ช่วยเหลือเสมอมา ขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ให้คำปรึกษา ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้วที่กรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมและช่วยอ่านผลทางพยาธิวิทยาให้เป็นอย่างดี ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยทางเดินอาหารและโรคตับที่ให้การช่วยเหลือด้วยดี โดยเฉพาะคุณกนกวรรณ ศรีศิริ รวมถึงผู้ป่วยที่ให้ความสะดวกในการเก็บข้อมูลสำหรับทำวิจัยในครั้งนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยาที่ให้ความกรุณาในการเป็นอาจารย์ที่ปรึกษานอกมหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณสมาคมโรคทางเดินอาหาร ศูนย์วิจัยโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัย ที่ขาดไม่ได้คือ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องสาว น้องชาย โดยเฉพาะคุณศานติจักร จามิตรที่คอยเป็นกำลังใจ อยู่เคียงข้างให้ข้าพเจ้าในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

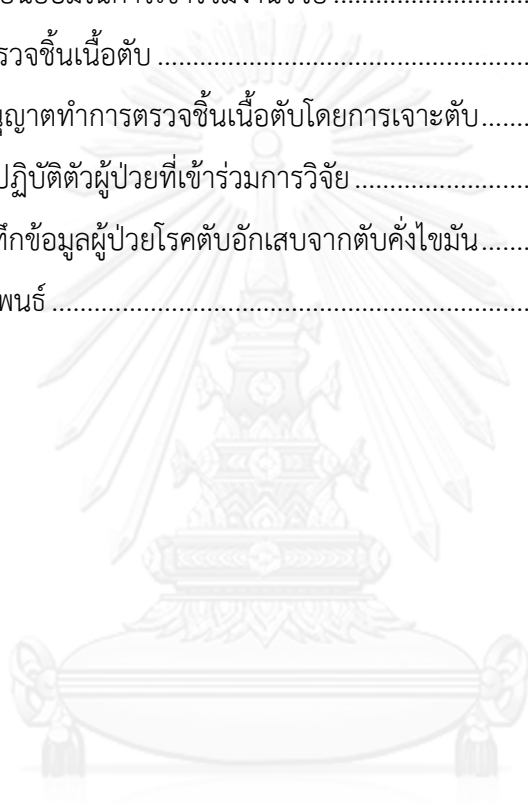
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
1.2 คำถามการวิจัย (Research questions).....	1
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objective).....	2
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis).....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation).....	6
1.8 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected and Application).....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงาน.....	18
รูปแบบการวิจัย (Research design).....	18
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	18
ประชากรเป้าหมาย (Target Population).....	18
ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population).....	18
เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าทำการศึกษา (Inclusion criteria).....	19
เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	20
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย (Intervention).....	22
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	28
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	29
ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	30

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	43
รายการอ้างอิง.....	46
ภาคผนวก.....	53
เอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย.....	54
ใบยินยอมรับการตรวจชิ้นเนื้อตับ.....	56
ข้อมูลสำหรับขออนุญาตทำการตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับ.....	58
ใบแนะนำและการปฏิบัติตัวผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	60
แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน.....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	68



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	NASH CRN classification system for scoring activity	8
ตารางที่ 2	NASH CRN classification system for scoring fibrosis.....	8
ตารางที่ 3	การศึกษาหลักเกี่ยวกับPTXในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน.....	11
ตารางที่ 4	ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา Metformin ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน	14
ตารางที่ 5	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก.....	33
ตารางที่ 6	ผลลัพธ์หลักของการวิจัยเปรียบเทียบทางพยาธิวิทยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifyllineร่วมกับMetforminและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก.....	35
ตารางที่ 7	ผลลัพธ์รองของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	37
ตารางที่ 8	การเปลี่ยนแปลงของค่าที่สำคัญต่างๆก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม .	41
ตารางที่ 9	ผลข้างเคียง (side effects) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	42

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการในสองกลุ่มการทดลอง	32
รูปภาพที่ 2 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเอนไซม์ตับระหว่างผู้ป่วยทั้งสอง กลุ่ม	38
รูปภาพที่ 3 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าน้ำตาลอดอาหาร (fasting blood glucose) ในช่วงเวลาก่อนเริ่มรักษา ที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือน ระหว่าง 2 กลุ่ม	39
รูปภาพที่ 4 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าน้ำตาลสะสม (HemoglobinA1c) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษา ที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือน ระหว่าง 2 กลุ่ม	39
รูปภาพที่ 5 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันรวม (total cholesterol) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษา ที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือนระหว่าง 2 กลุ่ม	40
รูปภาพที่ 6 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษาที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือนระหว่าง 2 กลุ่ม	40

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ปัญหาโรคตับคั่งไขมันหรือ non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย ซึ่งจากข้อมูลที่มีการสำรวจพบว่ามีความชุกในประชากรทั่วไปสูงถึงร้อยละ 20 (1, 2) โดยคาดว่าในประชากรทั่วไปนั้นมีตับอักเสบเรื้อรัง (Non-alcoholic steatohepatitis) สูงถึงร้อยละ 3 (3, 4) สำหรับในประเทศไทยนั้น พบว่าโรคไขมันสะสมในตับเป็นสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ใช่ไวรัสตับอักเสบบี ซี และแอลกอฮอล์ถึง 70% (5) นอกจากนี้โรคนี้ยังเป็นสาเหตุหลักของผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) (6-9) ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ ซึ่งในที่สุดจะมีการดำเนินโรคเป็นตับแข็งได้ถึงร้อยละ 9-20 และเกิดมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับตับแข็งรวมถึงภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดอีกทั้งยังสัมพันธ์กับอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงภาวะไขมันสะสมในตับที่ไม่มีการอักเสบ

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันจะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า NAFLD Activity Score (NAS score) ลดลงอย่างน้อย 2 คะแนนแตกต่างกัน สัมบูรณ์อย่างน้อยร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยาหลอก

คำถามรอง (Secondary research question)

Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับที่มีตับอักเสบเรื้อรังอย่างได้ผลเมื่อเทียบกับยาหลอกโดยที่

- สามารถลดการอักเสบของตับโดยมีค่าเอนไซม์ ALT (U/L) ลดลง
- ค่า NAFLD fibrosis score ดีขึ้น
- ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (Transient Elastography) ดีขึ้นโดยวัดจากค่าที่ได้จากเครื่อง Fibroscan ลดลงอย่างน้อย 1 kPa

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาจาก

1. ผลทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อตับเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์
2. ค่าการทำงานของตับโดยเปรียบเทียบค่าเอนไซม์ตับก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์
3. ค่า NAFLD fibrosis score โดยเปรียบเทียบค่าเอนไซม์ตับก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์
4. ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (Transient elastography) ซึ่งวัดค่าโดยเครื่อง Fibroscan เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันเมื่อเทียบกับยาหลอกโดยมีค่า NAFLD activity score (NAS) ดีขึ้นอย่างน้อย 2 คะแนน

1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

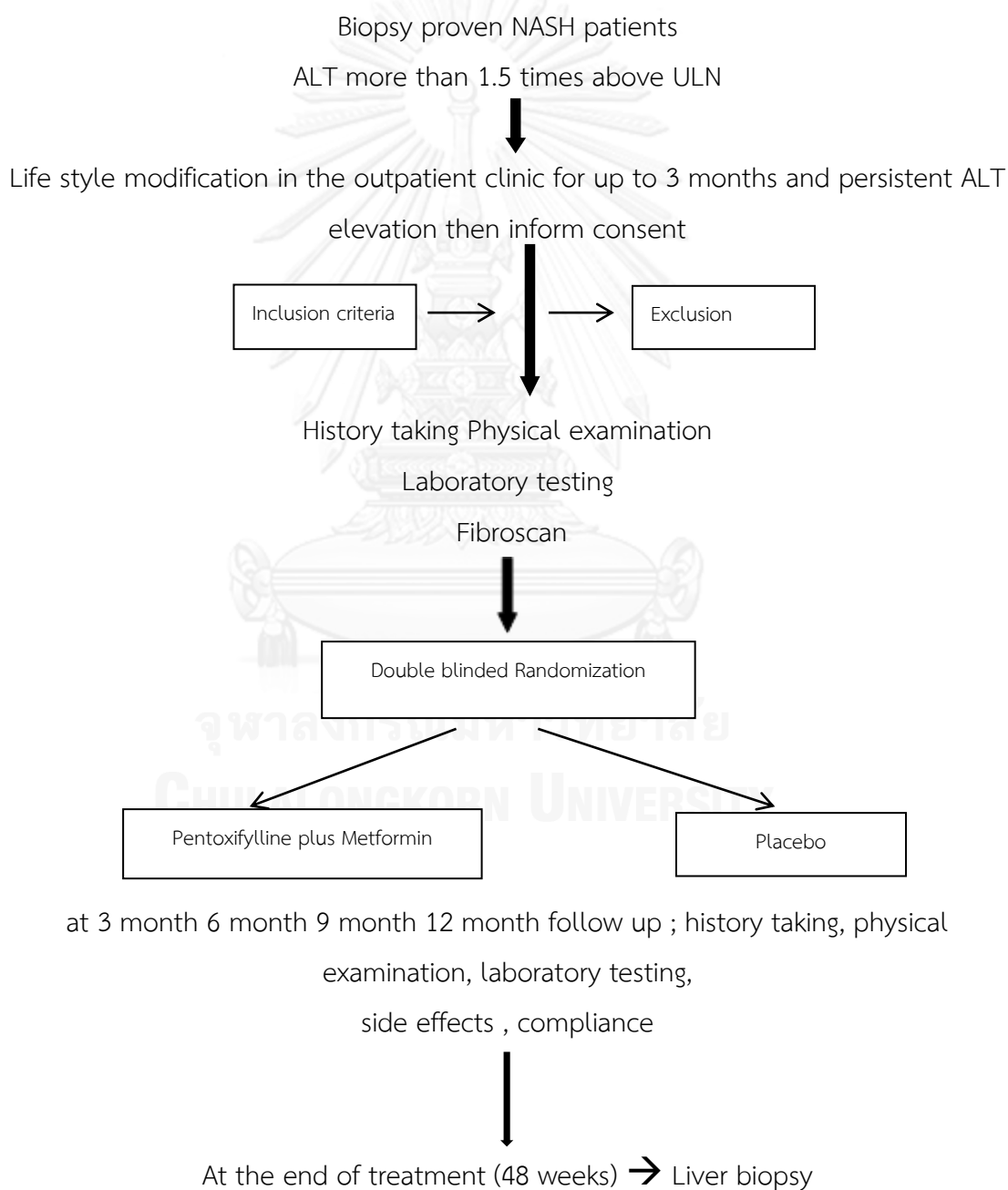
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันโดยได้รับการยืนยันด้วยผลการตรวจชิ้นเนื้อตับภายใน 2 ปีก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยต้องไม่มีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่น เช่น แอลกอฮอล์ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซี ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันหรือตับอักเสบจากยา รวมถึงภาวะไขมันเกาะตับจากปัจจัยอื่น (secondary NASH) เช่น ยา โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมอย่างน้อย 3 เดือน พบว่ายังมีค่า ALT สูงมากกว่า 1.5 เท่า และเข้าเกณฑ์ตามการศึกษาวินิจฉัย ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเข้าร่วมงานวิจัย หากยินยอม ผู้ป่วยจะถูกสุ่มด้วยวิธีการสุ่มแบบบล็อก (Block Randomization) แบ่งเป็นสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin กับกลุ่มที่ได้ยาหลอกโดยที่ผู้วิจัยและผู้ป่วยเองไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย วัดระดับดัชนีมวลกาย ความยาวเส้นรอบเอว โรคร่วม โรคประจำตัว ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ รวมถึงยาสมุนไพร อาหารเสริม ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบ มะเร็งตับ และบันทึกข้อมูล
3. เจาะเลือดตรวจค่าของ prothrombin time, complete blood count, Liver function test, fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile โดยจะเจาะเลือดนอกเหนือจากการเจาะตามการรักษาปกติ 10 ซีซี (2 ซ้อนชา)
4. ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ Fibroscan™ ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยซึ่งทำโดยผู้ที่มีประสบการณ์ การตรวจก่อนและหลังการศึกษาจะทำโดยผู้ตรวจคนเดียวกัน หากผู้ป่วยรายใดมีผลตรวจเดิม ต้องไม่เกิน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
5. ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับคำอธิบายให้ความรู้เกี่ยวกับโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวในเรื่องการออกกำลังกายและการลดน้ำหนักและเน้นให้เห็นถึงความสำคัญเนื่องจากการรักษามารตราฐานของโรคไขมันเกาะตับในปัจจุบัน
6. ใน 1 สัปดาห์ 2 สัปดาห์ และ 4 สัปดาห์ จะโทรศัพท์สอบถามวิธีการกินยา ความสม่ำเสมอ ติดตามอาการข้างเคียงของการใช้ยาโดยผู้ช่วยทำวิจัย บันทึกผล อาการข้างเคียงจากยาที่พบบ่งชี้ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ หากมีผลข้างเคียงมาก จะแนะนำให้ผู้ป่วยมาตรวจกับผู้วิจัย ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะได้รับใบคำแนะนำการปฏิบัติตัวตามเอกสารที่แนบมาด้วย
7. นัดตรวจติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือน และ 12 เดือน โดยจะมีการชักประวัติ ตรวจร่างกาย สอบถามและบันทึกผลข้างเคียงต่างๆของทั้งยา Pentoxifylline Metformin และ ยาหลอก หากเกิดผลข้างเคียงจนผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ จะหยุดการรักษาทันที นอกจากนั้น จะมีการประเมินเรื่องการออกกำลังกาย ชั่งน้ำหนัก ตรวจเลือด LFT, Lipid profile, FBG, HbA1c ส่วนการ

ตรวจความยืดหยุ่นตับด้วยเครื่องมือFibroscan™ จะตรวจที่ระยะเวลา 6 เดือนและ12 เดือน และจะมีการประเมินเรื่อง compliance ทุกครั้งโดยจากการสอบถามและการนับเม็ดยา

8. หลังสิ้นสุดการวิจัยที่48 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเจาะตับเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา และประเมินผลตาม NASH clinical research network (NASH CRN) classification system

9. นำผลที่ได้ไปวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อดูประสิทธิภาพของยาและผลข้างเคียงของPentoxifylline ร่วมกับMetformin เมื่อเทียบกับ Placebo



1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

1. การแยกระหว่างโรคไขมันเกาะตับที่ไม่มีการอักเสบ (Non-alcoholic fatty liver) กับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน (Non-alcoholic steatohepatitis) ต้องทำการเจาะเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้นซึ่งการตรวจเนื้อเยื่อตับเพียงส่วนเดียวทำให้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง ทำให้มีผลต่อการประเมินการตอบสนองหลังการรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันถือว่าวิธีดังกล่าวถือเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard)
2. การอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่แม่นยำส่วนหนึ่งขึ้นกับปริมาณเนื้อตับที่มากพอ ตามมาตรฐานนั้นเนื้อตับที่จะนำมาใช้วิเคราะห์ใช้จะมีความยาวตั้งแต่ 1-2 เซนติเมตรขึ้นไปซึ่งหากเนื้อตับที่เจาะมา มีขนาดเล็กเกินไปอาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยได้
3. การที่ต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อตับซ้ำหลังการรักษา ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีสิทธิปฏิเสธ ทำให้ไม่ได้ข้อมูลของผู้ป่วยทุกคนอย่างครบถ้วนในการนำมาใช้วิเคราะห์ผล
4. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนมากกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรอย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายของการศึกษามักมีน้ำหนักเกิน หรือมีภาวะกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกร่วมด้วยและการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม จึงสามารถทำการตรวจนี้แปลผลได้และไม่จำเป็นต้องตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษา

1.8 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected and Application)

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันเมื่อเทียบกับยาหลอกเพื่อหายารักษาโรคที่ได้ผล และทราบการเปลี่ยนแปลงของพยาธิวิทยาของตับ รวมถึงค่าเอนไซม์ AST/ALT ค่า NAFLD fibrosis score และค่าพังผืดของเนื้อตับก่อนการให้ยาเทียบกับหลังการให้ยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคไขมันสะสมในตับ (Nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD) คือโรคตับที่เกิดจากการสะสมของไขมันโดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์มากกว่าเกณฑ์ปกติภายในเซลล์ตับในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ไม่เกิน 70 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศหญิง และไม่เกิน 140 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศชาย(10, 11) และไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้มีไขมันสะสมในตับ (secondary hepatic steatosis) โดยวินิจฉัยจากการตรวจทางรังสีวิทยาหรือจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ โรคนี้พบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับโรคอ้วน โรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) โรคเบาหวานและโรคไขมันในเลือดสูง(10, 13, 14)

โรคไขมันสะสมในตับจัดเป็นปัญหาที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นมากในปัจจุบัน การศึกษาในประเทศไทยพบว่า เป็นสาเหตุอันดับต้นๆของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจเลือดเพื่อวัดการทำงานของตับที่ไม่มีสาเหตุที่แน่ชัดซึ่งในผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับที่มีการอักเสบของตับและหรือมีพังพืดร่วมด้วยนั้นพบว่าร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับแข็ง(1) ซึ่งแปรผันไปตามความรุนแรงของภาวะการอักเสบและพังพืดในตับ

ปัจจุบันการเจาะตับเพื่อให้ได้วินิจฉัยที่แน่นอนเพื่อประเมินความรุนแรงและเพื่อพยากรณ์โรคจัดเป็นมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้(10, 15)ซึ่งสามารถแยกภาวะไขมันสะสมตับเพียงอย่างเดียว(Nonalcoholic fatty liver; NAFL) จากการที่ตับมีการอักเสบ เซลล์ตับมีลักษณะบอลลูน (ballooning hepatocyte)รวมถึงพังพืดในตับร่วมด้วยได้ซึ่งเรียกว่าภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสมในตับ (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH) ในผู้ป่วยที่พบว่ามีอาการอักเสบและหรือมีพังพืดในตับนั้น จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงไขมันเกาะตับ โดยกลายเป็นตับแข็ง และมะเร็งตับ ซึ่งพบภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงไขมันสะสมในตับถึงร้อยละ25และร้อยละ 11ตามลำดับ(8)(9) ผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันสะสมในตับจึงเป็นกลุ่มที่สมควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังที่กล่าวมา

การวินิจฉัยภาวะไขมันสะสมในตับทางพยาธิวิทยาสามารถทำได้โดยอาศัยระบบให้คะแนนของ NASH clinical research network (NASH CRN) classification system ดังแสดงในตารางที่ 1 และตารางที่ 2

ตารางที่ 1 NASH CRN classification system for scoring activity

Steatosis grade(S)	Lobular inflammation(L)	Hepatocyte Ballooning(B)
0: <5%	0: none	0: none
1: 5%-33%	1: <2	1: Few ballooned cells
2: 34%-66%	2: 2-4	2: Many ballooned cells
3: >66%	3: >4	

ตารางที่ 2 NASH CRN classification system for scoring fibrosis

Stage	Zone 3 perisinusoidal fibrosis	Portal/Periportal fibrosis	Bridging fibrosis	Cirrhosis
0	-	-	-	-
1				
1A	Mild	-	-	-
1B	Moderate	-	-	-
1C	Mild to moderate	+	-	-
2	As above	Focal or extensive	-	-
3	±	±	+	-
4	±	±	Extensive	+

หมายเหตุBallooning: zone location noted

Lobular Inflammation (L): 0 = none; 1= < 2 foci/20 x field; 2 = 2-4/20 x field; 3 = >4/20 x field

โดยถือว่าผลพยาธิวิทยาที่มีคะแนนน้อยกว่า3 มีโอกาสเป็นโรคไขมันสะสมในระดับน้อย คะแนนที่มากกว่า4 หรือ5 มีโอกาสเป็นไขมันสะสมในระดับสูง พังผืดในระดับF2 ขึ้นไปถือว่ามีค่าสำคัญทางคลินิก พังผืดระดับF3และ F4 เป็นระดับที่มีความรุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนสูงมีโอกาสกลายเป็นตับแข็งและเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะดังกล่าวได้มากกว่ากลุ่มที่มีพยาธิสภาพในระดับที่รุนแรงน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

พยาธิกำเนิดของโรคตับคั่งไขมัน (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)

ปัจจุบันเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของโรคไขมันสะสมในระดับซับซ้อนและเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัย (multi-hit hypothesis)(12)ปัจจัยแรกที่ทำให้เกิดไขมันสะสมตับได้แก่ความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะดื้ออินซูลิน(Insulin resistance) และภาวะมีอินซูลินสูง (Hyperinsulinemia) โดยเริ่มต้นจากการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลินภายในเนื้อเยื่อต่างๆไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้มีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระจากเนื้อเยื่อไขมันเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณที่มากขึ้น ภาวะดังกล่าวยังมีผลยับยั้งขบวนการย่อยสลายไขมันภายในเซลล์ตับ ส่งเสริมให้มีการสร้างไขมันในเนื้อตับ นำไปสู่การสะสมของไขมันเพิ่มมากขึ้นในเซลล์ตับ(13) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย NAFLD มีระดับ adiponectin ลดลงภายในร่างกายส่งผลให้การควบคุมขบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) และสร้างไขมัน (lipogenesis) ภายในตับเสียสมดุล ในผู้ป่วยบางรายมีปัจจัยบางอย่างที่ช่วยส่งเสริมให้เกิดการอักเสบของเนื้อตับในบริเวณที่มีไขมันสะสมอยู่จนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับและพังผืดสะสมในตับซึ่งนิยามลักษณะทางพยาธิดังกล่าวว่า Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ได้แก่ cytokines (TNF alpha IL-6, IL-8)fatty acid oxidative stress พบว่า TNF alpha มีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการการเกิดตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเกาะตับ (NASH) และนำไปสู่การเกิดพังผืดในตับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าการแสดงออกของ mRNA TNFalpha ที่เพิ่มสูงขึ้นในตับและเซลล์ไขมัน(18) TNFalpha มีฤทธิ์เพิ่มการอักเสบ (proinflammatory cytokine) และยังมีผลทำให้ insulin resistance เพิ่มขึ้นด้วยถ้าการอักเสบดำเนินอย่างเรื้อรังก็จะทำให้เกิดภาวะตับแข็งและมีภาวะแทรกซ้อนในที่สุด จึงมีความพยายามที่จะค้นหาผู้ป่วยที่ดำเนินโรคเข้าสู่ระยะ ตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน (NASH) เพื่อให้การรักษาจำเพาะบางอย่างที่นอกเหนือจากการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างเคร่งครัดเพื่อป้องกันการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับแข็ง

การศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศเกี่ยวกับวิธีการรักษาโรคไขมันเกาะตับมีมากมาย โดยอาศัยแนวคิดจากพยาธิวิทยาการเกิดโรค ปัจจุบันการรักษาหลักของโรคนี้ได้แก่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมด้านการรับประทานอาหาร การลดน้ำหนักและการออกกำลังกาย จากการศึกษา พบว่าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมนั้นสามารถลดค่าเอนไซม์AST/ALT มีการลดลงของปริมาณไขมันในตับทั้งจาก

การตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ MRI และ MR spectrography โดยผู้ป่วยมีการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำ ไขมันต่ำโดยเฉพาะไขมันอิ่มตัว(14-17)

การศึกษาของ Tendler และคณะ พบว่าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมได้แก่การลดน้ำหนักลงอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัว สามารถลดการอักเสบและปริมาณไขมันสะสมในตับได้เมื่อทำการศึกษาโดยการเจาะชิ้นเนื้อตับเช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Huang และคณะรวมถึง Harrison และคณะด้วย(18, 19) การศึกษาแบบสุ่มของ Promrat และคณะโดยศึกษาในผู้ป่วยที่อ้วน 31 ราย ยังพบว่านอกจากการลดน้ำหนักเฉลี่ยร้อยละ 9.3 และคุมอาหารอย่างเคร่งครัดแล้ว การออกกำลังกายอย่างน้อย 200 นาทีต่อสัปดาห์เป็นเวลา 48 สัปดาห์ยังช่วยลดไขมันและการอักเสบในตับลงได้อย่างมีนัยสำคัญโดยค่า NAS score ลดลงอย่างน้อย 3 แต้ม แต่ไม่ลดภาวะพังผืดในตับ(20) ซึ่งจาก meta-analysis ของการวิจัยตั้งแต่ปี 1967-2000 ก็ให้ผลสอดคล้องกัน พบว่าปริมาณของไขมันสะสมในตับที่ลดลงแปรผันตามปริมาณน้ำหนักที่ลด แต่แต่ละการศึกษาจะมีความแตกต่างกันในด้านการจำกัดปริมาณแคลอรีของอาหาร และรูปแบบของอาหารที่ควบคุมเช่นแนะนำอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ อาหารไขมันต่ำ หรืออาหารไขมันอิ่มตัวต่ำโดยสรุปปัจจุบันแนวทางการรักษามาตรฐานแนะนำให้ลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 3-5 แต่หากหวังผลให้การอักเสบในตับลดลงต้องลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 10 ร่วมกับออกกำลังกาย 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ครั้งละ 30-60 นาทีเป็นเวลา 6-12 สัปดาห์(21)

Pentoxifylline (Methylxanthine derivative; PTX) เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ทำให้การสร้าง TNF alpha ลดลง (a TNF-alpha inhibitor)(22)

จากการทดลองในหนูพบว่าการยับยั้งการสร้าง TNF alpha ในตับ สามารถลดการเกิดไขมันเกาะตับได้ PTX ยังเพิ่มปริมาณของกลูตาไทโอน (glutathione) ซึ่งเป็นแอนติออกซิแดนท์(23) นอกจากนี้ Pentoxifylline สามารถยับยั้งการเพิ่มปริมาณของ myofibroblast-like cells ในตับ มีผลต่อการสร้างและทำลายคอลลาเจนชนิดที่ 1 โดย hepatic stellate cells ทำให้ลดการเกิดพังผืดในตับได้ (antiproliferative effect and antifibrogenic effect) (24, 25) ดังนั้น Pentoxifylline มีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่างที่ช่วยลดการอักเสบของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน (NASH) ได้และน่าจะมียาบทบาทในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง(26)

ผลของการศึกษาหลายการศึกษาโดยศึกษาในผู้ป่วยได้รับการยืนยันทางพยาธิวิทยาว่าเป็นโรคไขมันเกาะตับ โดยมีค่าเอนไซม์ AST/ALT สูงมากกว่า 1.5 เท่าต่อเนื่องกันมากกว่า 6 เดือนพบว่า PTX สามารถลดการอักเสบของตับโดยมีค่าเอนไซม์ AST/ALT ลดลงหลังจากให้การรักษาเวลา 6-12 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Pentoxifylline มีปริมาณไขมันสะสมในตับรวมถึงการอักเสบลดลงจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ จากการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยา(27-29)

ตารางที่ 3 การศึกษาหลักเกี่ยวกับPTXในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน

Study	N (PTX/ control)	Population	Pentoxifylline dose and duration	Objective	Primary Result	Side effect
1.Buranawati W. et al. Thailand(29) RCT	32 (16/16)	Biopsy-proven NAFLD (53%NAFL, 47% NASH)	400mg t.i.d. 6 month	AST/ALT TNF alpha Adiponectin	ALT 68.2± 40.7 vs. 18.2± 34.2, p =0.001 AST 27.3 ± 20.4 vs. 7.9 ± 19.8, p =0.008	no significant differences
2.Lee,Y.M. et al. Singapore(30) RCT	20 (11/9)	Biopsy-proven NASH	400mg t.i.d. 3 month	AST/ALT TNF alpha IL-6 Hyaluronic acid	ALT not significantly decrease,p=0.065 AST 23.77 vs.19.56, p=0.038	no adverse events
3.Zein C. O. et al. U.S.A. (31) RCT	55 (26/29)	Biopsy-proven NASH	400mg t.i.d. 12 month	Liver histology (Improve NAS≥2)	38.5% vs.13.8% p= 0.036	no significant differences
4.Van wagner et al. U.S.A(32) RCT	30	Biopsy-proven NASH	400mg t.i.d. 12 month	AST/ALT Liver histology (Improve NAS ≥2)	ALT decrease 92±12 to 67 ±13 IU/L AST decrease 67±6 to 47±6 IU/L Steatosis and cellular ballooning improved in the PTX group (p < 0.05)	Mild no significant differences
5. Satapathy et al. Prospective cohort	9	Biopsy-proven NASH	400mg t.i.d.	AST. ALT Liver histology	ALT decrease 111 ± 53 vs45±19 IU/L	no adverse

With historical control(33)			12 month		P = 0.003 55% reduce steatosis and inflammation	events
6. Georgescu et al. Prospective cohort With concurrent control(34)	48 (13/13)	Biopsy-proven NASH	400mg bid 30 weeks	ALT, IL-6, TNF-a, Histology	ALT decrease 26.00 p<0.0001 Improve NAS Steatosis;2.231 to 1.462 inflammation1.692 to 1.231 hepatocytelballooning 1.308 to 1.154 fibrosis 1.308 to 1.077	N/A

โดยจะขอกว่าถึงการศึกษาของ Zein(31) และคณะซึ่งเป็นการวิจัยแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม โดยวัดผลการรักษาด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับ ทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด52คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ Pentoxifylline 400mg วันละ3ครั้ง 26คนและกลุ่มควบคุม26คน ทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานคือแนะนำการลดน้ำหนักและออกกำลังกาย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline เป็นระยะเวลา1ปีมีค่า NAFLD fibrosis score (NAS) ลดลงอย่างน้อย2คะแนน ทั้งหมดร้อยละ38.5เทียบกับร้อยละ13.8ในกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากวิเคราะห์ตาม per protocol ผู้ป่วยที่ได้รับ Pentoxifylline มีค่า NAFLD activity score ดีขึ้นถึงร้อยละ50 เมื่อเทียบกับร้อยละ15.4ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษาพบว่า Pentoxifyllineสามารถลดปริมาณไขมันที่สะสมในตับ ลดการอักเสบในตับได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าลดพังผืดในตับได้มากกว่า(ร้อยละ35 เทียบกับร้อยละ 15) โดยสรุป Pentoxifylline นั้นสามารถลดเอนไซม์ทรานสอะมีเนส(AST/ALT) ทำให้ผลทางพยาธิวิทยาดีขึ้น อีกทั้งจากการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบนั้น Pentoxifylline ที่ขนาดยา1200มิลลิกรัมต่อวันปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนยาได้มีผลข้างเคียงต่ำจึงทำให้ Pentoxifylline สามารถนำมาใช้รักษาโรคตับเรื้อรังจากไขมันเกาะตับได้(35)

การศึกษาต่อมาของ Zein และคณะ(36)เป็นการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ Pentoxifyllineในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันโดยเก็บผลเลือดก่อนและหลังการรักษาด้วย Pentoxifyllineเป็นเวลา1ปี พบว่า Pentoxifylline ช่วยลดระดับของoxidized lipid product ที่สำคัญหลายตัวของ linoleic acid(LA) และ Arachidonic acid(AA) อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ 9hydroxyl-octadecadienoic acids(HODEs), 13 oxo-octadecadienoic acids (oxoODEs), 8, 9 and 11hydroxyl-eicosatetraenoic acids(HETE) ซึ่งสัมพันธ์กับการดีขึ้นทางพยาธิวิทยาของทั้ง

การลดอักเสบในเนื้อตับ (lobular inflammation) และลดการเกิดพังผืด (fibrosis) ซึ่ง oxidized lipid product เหล่านี้มันเป็นที่ทราบดีว่าเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่สำคัญของ systemic oxidative stress การเพิ่มขึ้นของ HODEs และ OxoODEs นั้นทราบดีว่าสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับโดยสรุปจากการศึกษา Pentoxifylline มีผลออกฤทธิ์ลด lipid oxidation ผ่านทางการลด free radical-mediated lipid oxidation.

Metformin เป็นยาในกลุ่ม Biguanide ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Insulin sensitizer เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยเบาหวานและถือเป็นตัวเลือกแรกกลไกการออกฤทธิ์ได้แก่ลดการสร้างกลูโคสจากตับ เพิ่มการใช้กลูโคสโดยเซลล์ต่างๆ ลดการสร้างไขมัน (lipogenesis) ที่ตับลดการสร้าง SREBP-1 mRNAs ซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน(37-39) เพิ่มระดับ Adiponectin ในเลือด ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น เนื่องจากกลไกหนึ่งที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับเกิดการอักเสบเรื้อรังขึ้นคือภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะ Metabolic syndrome ภาวะที่มีการทำงานที่ผิดปกติในการออกซิไดส์กรดไขมัน (fatty acid oxidation) และมีการลดลงของ Adiponectin ท้ายที่สุดจะมีการกระตุ้นให้เกิดพังผืดภายในตับ นอกจากนี้ Metformin ยังมีผลทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยลดลงได้ มีราคาไม่แพงมีการศึกษาในระยะยาวว่าปลอดภัยและผู้ป่วยมักทนยาได้ดี ดังนั้นการรักษาที่เพิ่มความไวต่ออินซูลินรวมถึงยา Metformin จึงมีผลดีทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการรักษาผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

ในด้านผลข้างเคียงของ Metformin นั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาในการนำมารักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งไขมันทั้งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่ได้เป็นเบาหวานพบเพียงเล็กน้อย ได้แก่คลื่นไส้ ท้องอืด ท้องเสียซึ่งเกิดขึ้นช่วงสัปดาห์แรกๆและหายไป ไม่พบภาวะน้ำตาลต่ำรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่นภาวะกรดแลคติกคั่งในเลือดนั้นพบน้อยมาก ประมาณ 0.003 ต่อ 1000 patient years อีกรายงานหนึ่งพบ 5 รายใน 100,000 ราย(40)จากการศึกษาของ Lalue และ Race รวมถึงการรวบรวมข้อมูลพบว่าไม่พบอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นหากไม่มีภาวะร่วมอื่นที่ทำให้เกิดกรดแลคติกคั่ง(41) (42)

การศึกษาที่ผ่านมาหลายการศึกษาพบว่า Metformin สามารถลดระดับเอนไซม์ AST/ALT หลังจากรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 3-12 เดือนได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับ Insulin resistance ที่ลดลง สำหรับขนาดของยาที่ใช้ขึ้นนั้นแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ขนาด 850 มิลลิกรัมถึง 2000 มิลลิกรัมต่อวัน บางการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา Metformin มีน้ำหนักที่ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของค่าเอนไซม์ AST/ALT ซึ่งการที่น้ำหนักลดลงก็เป็นผลดีต่อตัวโรค มีการศึกษาขนาดเล็กของ Loomba และคณะพบว่า Metformin สามารถทำให้ผลทางพยาธิวิทยาดีขึ้นโดยไขมันสะสมในตับลดลงร้อยละ 30 การอักเสบลดลงร้อยละ 20 แต่การศึกษานี้มีข้อด้อยคือไม่มีกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าโอกาสที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาและทำเฉพาะคุมอาหารและออกกำลังกายนั้น โอกาสที่การอักเสบจะดีขึ้นโดยประเมินจากค่า NAS score ลดลงมากกว่า 2 นั้นมีน้อย และการศึกษาของ Nais และคณะพบว่า การอักเสบลดลงร้อยละ 20

3.Loomba et al. (51) Prospective Cohort	28	biopsy-proven NASH diabetes included	1000 mg bid 12 month	Liver histology (NAS \geq 3) ALT Insulin sensitivity	improvements in liver histology in 31% mean NAS = 8.2 to 5.9 (P < 0.001) no significantly decrease fibrosis	SE No patient stopped medication from SE
4. Idilman et al.(52) RCT	24/25	biopsy-proven NASH diabetes included	850mg bid	Insulin resistance AST/ALT Histology	Significantly improve HOMA-IR; P < 0.001 In treatment groups ALT 82.9 \pm 52.9 to 50.0 \pm 37.1;p= 0.017 In MFM groups but not statistically significant	No serious SE No patient stopped medication from SE
5.Marchesini G et.(43) Prospective Cohort	20	Biopsy-proven NASH	500mg tid 4 months	AST/ALT Insulin resistance	ALT 93 \pm 52 to 46 \pm 23 vs 92 \pm 32 to 79 \pm 28 50% vs 14% p<0.05 20% decrease liver volume	3 stopped Rx because GI symptom
6.Jonathan K et al. RCT (53)	1072/1081	NAFLD No biosy Non DM	850mg bid 3.2 years	ALT metabolic measurements	ALT was consistently lower but mediated by weight loss	Minimal Well tolerate

มีการศึกษาหลายการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Thiazolidinedione ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Insulin sensitizer เช่นเดียวกับ Metformin ในการรักษาภาวะไขมันเกาะตับ(8, 21, 54, 55)พบว่า ได้ผลดีทั้งค่าเอนไซม์ที่ลดลงและผลทางพยาธิวิทยาที่ดีขึ้นในแง่ลดปริมาณไขมันและลดการอักเสบ แต่ไม่ลดพังผืดในตับ อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน รวมถึงมีผลข้างเคียงเรื่องน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นซึ่งพบได้บ่อยโดยเฉลี่ย 4.7 กิโลกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก(54)ซึ่ง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีน้ำหนักเกินหรืออ้วนอยู่แล้ว ยามีราคาแพง อีกทั้งผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีตับอักเสบนั้นมักเป็นผู้ป่วยเบาหวานร่วมด้วย จึงทำให้เป็นข้อจำกัดของยาในกลุ่มนี้

ปัจจุบันได้มีความพยายามหาวิธีที่จะทำนายหรือประเมินภาวะตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน รวมถึงพังผืดในตับโดยไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อตับ สำหรับระบบการให้คะแนน (Scoring system) ที่มีการศึกษาโดยการวิเคราะห์ชนิด Multivariate ว่าสามารถแยกภาวะพังผืดที่รุนแรงได้ดี ได้แก่ระบบการให้คะแนน NAFLD Fibrosis Score(56) เป็นคะแนนที่คำนวณจากลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคำนวณจากอายุBMI ได้รับวินิจฉัยเป็นเบาหวานหรือมีภาวะน้ำตาลสูงกว่าปกติ (Impair fasting glucose) อัตราส่วนของเอนไซม์AST/ALT, แอลบูมินและเกล็ดเลือด (57)(<http://naflidsscore.com>) ในการศึกษา Meta-analysis 13การศึกษาในผู้ป่วย 3064รายพบว่า ค่า NAFLD Fibrosis Score มีพื้นที่ใต้กราฟ ROC เท่ากับ0.85ในการบ่งบอกการมีพังผืดในตับที่รุนแรง เมื่อคะแนนน้อยกว่า-1.455 จะมีความไวร้อยละ90 ความจำเพาะร้อยละ60ในการตัดการมีพังผืดรุนแรงออกได้ ในขณะที่คะแนนมากกว่า0.676จะมีความไวร้อยละ67 ความจำเพาะร้อยละ97 ในการบอกถึงการมีพังผืดรุนแรง

การวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (Liver Stiffness Measurement หรือ Transient Elastography) ด้วยเครื่อง FibroScan™ จัดเป็นอีกหนึ่งวิธีที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางเพื่อนำมาใช้บอกถึงความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ(58)โดยอาศัยหลักการส่งคลื่นความถี่วิทยุความถี่ต่ำระดับ 50เฮิรตซ์ ค่าที่ได้จะขึ้นอยู่กับความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อบ่งบอกถึงภาวะพังผืดในตับได้(59)ทำโดยผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับคือด้านสีข้าง (mid axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (xiphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงายเหยียดแขนขาขึ้นมากที่สุดโดยคลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกลงไปจากผิวหนัง 1-2.5นิ้ว ขนาดเนื้อตับที่วัด 1x4เซนติเมตรค่าที่วัดได้จาก FibroScan™ มีค่าตั้งแต่2.8-17.9 ค่าปกติของผู้ที่มีสุขภาพดีเฉลี่ยประมาณ 5.5±1.6 กิโลปาสกาล (kilopascal-kPa)

จากการศึกษาโดย Wong และคณะในผู้ป่วย NAFLD 246 รายจากประเทศฝรั่งเศสและฮ่องกงที่มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 28 กก./ตารางเมตรพบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับที่มากกว่า 7.9kPa จะสอดคล้องกับพยาธิสภาพในตับระดับ F3โดยมีความไวร้อยละ91 ความจำเพาะร้อยละ75(60)

จากการศึกษา Meta-analysis ทั้งหมด5การศึกษาพบว่าค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดโดย FibroScan™ มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนกับระดับพังผืดในตับ โดย5.3kPa (AUROC0.879) เท่ากับพังผืดระดับF1, 6.83kPa (AUROC0.789) เท่ากับพังผืดระดับF2, 10.43kPa (AUROC0.978) เท่ากับพังผืดระดับF3(61)

นอกจากนี้จากการศึกษาเมื่อเร็วๆนี้โดย พบว่าการวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับโดย Fibroscan นั้น สามารถใช้เป็นเครื่องมือที่ได้อย่างหนึ่งในการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับการ

รักษา โดยเฉพาะในงานวิจัยต่างๆ(9)โดยเมื่อติดตามหลังการรักษา นั้น หากค่าที่ได้ลดลงมากกว่า 1 ถือว่ามีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ

อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย Fibroscan มีข้อจำกัดในด้านอัตราการล้มเหลวจากการตรวจ ความยืดหยุ่นในตับซึ่งพบได้ร้อยละ 2.4-9.4(22) โดยเฉพาะในผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่า 28 กก./ตารางเมตร หรือประสบการณ์ของผู้ตรวจที่มีน้อยกว่า 500 ครั้ง นอกจากนี้อาจพบผลบวกวงได้ในผู้ที่มีตับอักเสบเฉียบพลัน

จาก Meta-analysis วิธีการตรวจหาพังผืดโดยไม่ต้องเจาะตับ (Noninvasive assessment of fibrosis) ยังไม่พบว่าสามารถใช้ทดแทนการเจาะตับได้เพียงอย่างเดียวแต่สามารถใช้ประเมินร่วมกันได้ โดยเฉพาะเพื่อใช้ติดตามการรักษาในงานวิจัยเนื่องจากยังไม่มียารักษาที่เป็นมาตรฐานของโรคนี้(9)

จากข้อมูลที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นว่ามีความพยายามในการหายาที่มีประสิทธิภาพมารักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันแต่ยังไม่มียาใดที่มีหลักฐานสนับสนุนมากเพียงพอจนถือว่าเป็นยารักษามาตรฐาน เนื่องจากพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคซับซ้อน ทำให้เป็นที่น่าศึกษาวิจัยว่าหากนำยาทั้งสองชนิดที่มีการศึกษาว่าได้ผลดี ที่สำคัญคือกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันนั้นโดยที่ Metformin ช่วยลด Hepatic influx/fatty acid load และ Pentoxifylline ช่วยลดภาวะไขมันเป็นพิษและการบาดเจ็บของเซลล์ตับ น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีเมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ซึ่งอาจนำมาสู่การ รักษามาตรฐานหรือการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

บทที่ 3 วิธีการดำเนินงาน

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมันซึ่งเข้ามารับการรักษาที่
คลินิกโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มปลายปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม (Randomized, Double
blinded, Placebo controlled Clinical Trial)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะตับอักเสบจากตับคั่งไขมันที่มีค่าNAS scoreอย่างน้อย4คะแนน และได้รับการ
ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและออกกำลังกายแล้วอย่างน้อย3เดือน

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่มีผลการยืนยันการวินิจฉัยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันทางพยาธิวิทยาที่
มีค่าNAS scoreอย่างน้อย4คะแนน ภายในระยะเวลา2ปีก่อนเข้าร่วมงานวิจัยที่ยินดีเข้าร่วมโครงการ
หลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (Consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมด
เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยโดยจะเริ่มเก็บ
ข้อมูลหลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย จนถึงเดือนกุมภาพันธ์2557ซึ่ง
เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษา และไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา ดังนี้

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition)

1. โรคไขมันสะสมในตับคือภาวะที่มีไขมันสะสมในตับมากกว่าร้อยละ 5 จากการตรวจตับทาง
พยาธิวิทยา โดยไม่พบสาเหตุอื่น ได้แก่ แอลกอฮอล์ ยาบางชนิดเช่น สเตียรอยด์(21)
2. โรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันคือ มีเกณฑ์ในข้อ1ร่วมกับมีภาวะการอักเสบของเซลล์ตับ
(cellular inflammation and/or hepatocyte ballooning) จากการตรวจตับทางพยาธิ
วิทยา โดยอาจมีพังผืดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้(21)
3. NAFLD activity score (NAS) เป็นการรวมคะแนนจากการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อใช้วัด
การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพในตับในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันโดยเฉพาะใช้ในงานวิจัย ซึ่ง
ประกอบด้วยคะแนนของปริมาณไขมันในตับ (steatosis) ระดับการอักเสบ (inflammation)
การที่เซลล์ตับมีบอลลูน (ballooning hepatocyte)(21) โดยจะถือว่าผู้ป่วยที่มีค่าNAS
score อย่างน้อย4คะแนน เป็น NASH

4. ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเมตาบอลิก (metabolic syndrome) วินิจฉัยตามเกณฑ์วินิจฉัยของ American Diabetes Association(62)
5. การประเมินคะแนน NAFLD fibrosis score เป็นคะแนนที่คำนวณจากลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้ในการทำนายพังผืดในตับ (significance fibrosis) ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ(46)

การให้คะแนน (NAFLD fibrosis score) คำนวณจาก

อายุ

BMI

ได้รับวินิจฉัยเป็นเบาหวานหรือมีภาวะน้ำตาลสูงกว่าปกติ (Impair fasting glucose)

อัตราส่วนของ AST/ALT, Albumin, Platelets

สูตรคำนวณได้แก่

$$-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet (}\times 10^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$$

โดยคะแนนที่น้อยกว่า-1.455 จะถือว่าไม่มีภาวะพังผืดที่เป็นมาก(F0-F2) (NPV93%)

คะแนนระหว่าง-1.455-0.676 ถือว่าไม่สามารถบ่งบอกภาวะพังผืดในตับได้ชัดเจน (indeterminate)

คะแนนมากกว่า 0.676 คะแนนขึ้นไป ถือว่ามีภาวะพังผืดในตับมาก(F3-F4)(PPV90%)(AUC ROC=0.88) (46)

6. การประเมินค่าความยืดหยุ่นตับโดย Fibroscan™โดยถือว่าค่าลดลงหลังการรักษาตั้งแต่ 1 ขึ้นไปถือว่ามีเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าทำการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อตับภายใน 2 ปีก่อนเข้าร่วมงานวิจัย*
2. ผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการเจาะตับเกิน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย จะต้องมือน้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลงไม่เกินร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวในช่วงที่มีการเจาะตับและค่า fibroscan ต้องมี

ค่าใกล้เคียงค่าเดิม หรือไม่เปลี่ยนแปลงระยะของพังผืดในตับเมื่อเทียบกับค่าช่วงที่มีการเจาะตับ

3. อายุ 18-70 ปี
4. มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์แอสปาร์เตท ทรานสอะมีเนส (AST) และ/หรืออะลานีน ทรานสอะมีเนส (ALT) มากกว่ามากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติอย่างน้อย6เดือนโดยตรวจอย่างน้อย2ครั้งขึ้นไป
5. ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย Metformin และ Pentoxifylline ภายใน3เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
6. ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นเบาหวาน ต้องไม่ได้รับการรักษาด้วยยาMetformin การฉีดinsulinและค่าHbA1c <8% , FBG < 150mg/dl แต่สามารถได้ยาเม็ดรักษาเบาหวานกลุ่มอื่นได้ เช่น sulfonylurea, alpha glucosidase inhibitor เป็นต้น
7. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าการศึกษาและยินยอมทำการเจาะตับเมื่อรับประทานยาครบ1ปี

*หมายเหตุ เนื่องจากมีการศึกษาที่ผ่านมาของ Wong และคณะในการติดตามผลการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยไขมันเกาะตับเมื่อติดตามไป3ปีในผู้ป่วยรายเดียวกัน (paired liver biopsy) พบว่าค่า NAFLD activity score นั้นไม่แตกต่างกัน(2-3 vs 2-4;p=0.052)และการศึกษาพบว่าพังผืดในตับนั้นมีการเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆ จึงสามารถรวมผู้ป่วยที่ทำการเจาะตับภายในระยะเวลา2ปีได้ (60, 63)

เกณฑ์ในการคัดเลือกรวมจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่นร่วมด้วย เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสबीดับ อักเสบจากภูมิคุ้มกัน โรค hemochromatosis
2. ตั้้มแอลกอฮอล์มากกว่า140กรัมต่อสัปดาห์ในผู้ชายและมากกว่า70กรัมต่อสัปดาห์ในผู้หญิงในช่วง2ปีที่ผ่านมา หรือมีประวัติติดแอลกอฮอล์
3. ตับแข็งรุนแรง (decompensated cirrhosis) โดยประเมินจาก Child Turcotte Pugh scoreตั้งแต่7ขึ้นไป หรือมีน้ำในช่องท้อง มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดโป่งพอง (variceal bleeding) มีประวัติสับสนจากโรคตับ(hepatic encephalopathy)
4. รับประทานที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน (steatohepatitis) ภายในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา ได้แก่ tamoxifen, methotrexate, amiodarone, valproic acid, glucocorticoid etc.
5. รับประทานที่มีการศึกษาว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ ได้แก่ Pioglitazone, Vitamin E, Folic acid, UDCA, Omega 3, N-Acetylcysteine

6. มีประวัติเลือดออกในสมอง หรือ เลือดออกในจอประสาทตา (cerebral or retinal hemorrhage)
7. มีโรคไตเสื่อมเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินิน >1.5 mg/dL ในเพศชายและ >1.4 mg/dL ในเพศหญิง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรง โรคติดเชื้อเอชไอวี
8. ตั้งครรภ์
9. มีประวัติแพ้ยา Pentoxifylline หรือ methylxanthines (caffeine, theophylline, theobromine) , มีประวัติแพ้ยา Metformin
10. ผู้ป่วยที่มีโรคอันเป็นข้อห้ามในการเจาะตับและตัดชิ้นเนื้อตับ เช่น การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากสูตร
$$n/\text{group} = \frac{[Z\alpha/2\sqrt{P(1-P)} + Z\beta\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n/group = ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม

p_1 = อัตราการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ metformin = 0.55

p_2 = อัตราการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่ม control = 0.15

$P = (p_1 + p_2) / 2 = 0.35$

กำหนด $\alpha = 0.05$

$\beta = 0.2$

$Z\alpha/2 = 1.64$ (one tail) ที่ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

$Z\beta = 0.84$ ที่ 80% power

จากสูตรคำนวณได้ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม = 17 คน

เมื่อคิดตามจำนวนผู้ป่วยที่มีโอกาสอยู่ศึกษาไม่ครบจนจบงานวิจัยร้อยละ 10 (dropout rate) จะได้จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 19 คน

หมายเหตุค่า p_1 คือค่าของร้อยละของผู้ป่วยที่น่าจะมีการอักเสบของตับลดลงหลังจากได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin เป็นเวลา 12 เดือน ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ค่า p_2 คือค่าร้อยละของผู้ป่วยที่น่าจะมีการอักเสบของตับลดลงหลังจากได้รับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นเวลา 12 เดือน โดยที่คาดหวังว่าการได้รับยาพร้อมกันสองชนิดน่าจะมีผลอย่างน้อยเท่ากับหรือมากกว่าเมื่อได้รับยาชนิดเดียว โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Zein และ Loomba (31, 51)

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย (Intervention)

ดำเนินการวิจัยด้าน clinic ที่สาขาวิชาทางเดินอาหารและโรคตับ ตึกพร้อมพันธ์ชั้น1 หรือตึกตรวจผู้ป่วยนอก ภาปร ชั้น1 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

1. ผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะตับคั่งไขมันที่ได้รับการเจาะตับเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและมีค่า NAFLD activity score ตั้งแต่4คะแนนขึ้นไป จากการตรวจพยาธิวิทยาโดยตรวจในช่วง2ปีก่อนเริ่มงานวิจัยที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษา และไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จะได้รับการตรวจหาว่า

1) มีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยหรือไม่ โดยการซักประวัติการใช้แอลกอฮอล์ต่อวันคิดเป็นปริมาณกรัมต่อสัปดาห์ ประวัติการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะไขมันเกาะตับ ได้แก่ ยา tamoxifen, methotrexate, amiodarone, valproic acid, glucocorticoid ถ้ามประวัติการใช้ยาที่อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังรวมถึงยาสมุนไพรทุกชนิด หากมีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์หรือยาจะพิจารณาคัดผู้ป่วยออก

2) ตรวจเลือดหาภาวะไวรัสตับอักเสบบีและซี (HBs Ag, Anti HCV) ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (Anti- nuclear antibody- ANA) และตรวจหาสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังอื่นๆตามลักษณะบ่งชี้ทางคลินิก หากมีผลเดิมอยู่แล้วในในช่วง5ปีที่ผ่านมาในข้อมูลของโรงพยาบาลที่สามารถตรวจสอบได้จะไม่ทำการตรวจซ้ำ

3) หากผู้ป่วยมีตับแข็งร่วมด้วย จะประเมินค่า Child Pugh score หากค่าเกิน7 คะแนน พิจารณาคัดผู้ป่วยออก บันทึกภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็งที่เคยเป็นมาก่อน ได้แก่ น้ำในช่องท้องติดเชื้อ สับสนจาก hepatic encephalopathy เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จากเส้นเลือดขอด

4) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ รวมถึงตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และได้ให้เวลาอิสระในการตัดสินใจ ก่อนลงนามให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

2. ผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีตับอักเสบเรื้อรังรายใดที่มีผลยืนยันจากการเจาะเนื้อตับมากกว่า6เดือนแต่ไม่เกิน1ปีก่อนเข้าร่วมโครงการนั้น จะได้รับการบันทึกน้ำหนักตัว BMI เทียบกับช่วงที่มีการเจาะตับ โดยหากมีการเปลี่ยนแปลงดังจากเดิม ได้แก่ น้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลงเพิ่มหรือลดมากกว่าร้อยละ10 และค่าfibroscan ต่างจากค่าเดิมจะพิจารณาคัดออก โดยค่า Fibroscan นั้น ดูจากการเปลี่ยนระยะของพังผืดในตับจากระยะที่ไม่มีนัยสำคัญเป็นมีนัยสำคัญ หรือจากระยะที่มีนัยสำคัญกลายเป็นไม่มีนัยสำคัญ โดยดูจากค่า5.3kPa เท่ากับพังผืดระดับ F1, 6.83kPa เท่ากับพังผืดระดับ F2 10.43kPa เท่ากับพังผืดระดับF3

3. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวและเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการกินอาหารโดยแนะนำให้ลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวเดิม ออกกำลังกายสม่ำเสมอทุกวันหรืออย่างน้อย 200 นาทีต่อสัปดาห์ เช่น เดินเร็ว วิ่ง ปั่นจักรยาน ลดแคลอรีของอาหารลงโดยลดอาหารพวกแป้ง อาหารมันจากนั้นจะทำการบันทึก

1) ชนิด ความถี่และระยะเวลาของการออกกำลังกายใน 1 สัปดาห์ของผู้ป่วยทุกรายที่ปฏิบัติอยู่ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

4. ติดตามค่าเอนไซม์ AST/ALT หลังการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่ระยะเวลา 3 เดือน หากพบว่าค่ายังสูงกว่า 1.5 เท่า จะพิจารณาเข้าร่วมงานวิจัย

5. ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มโดยใช้การสุ่มแบบบล็อก (block randomization) เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาได้รับยา Pentoxifylline (400mg) ร่วมกับ Metformin (500mg) เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์

2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกโดยจะให้ยาหลอกเหมือน Pentoxifylline และยาหลอกเหมือน Metformin เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์

6. การสุ่มนั้นจะใช้การสุ่มแบบ block of four โดยเขียนเป็นสัญลักษณ์ตัวอักษร A และ B ใส่ซองจดหมายปิดผนึก แทนกลุ่มที่ได้ยาจริงกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยผู้ช่วยวิจัยเป็นคนจับฉลากกว่ายา A ยา B จะเป็นยาจริงหรือยาหลอก โดยที่ผู้ที่ทำทราบจะมีเฉพาะผู้ช่วยทำวิจัยเท่านั้น

7. ผู้ป่วยรายแรกที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเปิดซองที่ 1 และจ่ายยาไปตามซองที่ทำไว้ก่อนจากการทำ block randomization จากนั้นเรียงไปตามลำดับก่อนหลังของการเข้างานวิจัย (consecutive case)

8. ผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยแต่ละรายอยู่ในกลุ่มใด การจัดยาและจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยจะทำโดยผู้ช่วยทำวิจัย 1 คนซึ่งไม่ทราบผลการตรวจระดับของผู้ป่วยและไม่ทราบผลเลือดระหว่างติดตามการรักษา ผู้ป่วยไม่ทราบว่าตนเองได้รับยาใดตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาวิจัย

หมายเหตุ ยาหลอก (Placebo) ส่วนประกอบได้แก่ Silicified Microcrystalline Cellulose, NF JRS PHARMA USA ซึ่งผ่านการรับรองมาตรฐาน สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยและมีลักษณะเม็ดยาเหมือนกันกับยาจริง

9. ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความยาวเส้นรอบเอว คำนวณระดับดัชนีมวลกาย โรคร่วมโดยเฉพาะโรคเบาหวาน ความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง โรคประจำตัวอื่น ประวัติการแพ้ยา ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบ มะเร็งตับ บันทึกข้อมูลโดยผู้ทำวิจัย โดยกรอกข้อมูลตามใบบันทึกข้อมูลที่แนบมาด้วย

10. ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจ liver function test, complete blood count, prothrombin time, fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, GGT, Total protein, albumin คำนวณ NAFLD fibrosis score

11. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วย Fibroscan™ ก่อนเริ่มให้ยาในการศึกษา หากผู้ป่วยรายใดมีผลตรวจเดิม ต้องไม่เกิน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยการตรวจนั้นจะทำโดยพยาบาลที่ทำหน้าที่ตรวจประจำอยู่แล้วเพียงคนเดียว ซึ่งเป็นผู้ที่มีประสบการณ์ในการตรวจมากกว่า500ครั้ง

12. วิธีการให้ยา

1. 4 สัปดาห์แรก กลุ่มที่ได้รับยาจริงจะได้รับยาPentoxifylline (400mg) 1เม็ดหลังอาหารเช้า ร่วมกับMetformin (500mg) 1เม็ดหลังอาหารเช้า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยาหลอกเหมือน Pentoxifylline 1เม็ดหลังอาหารเช้า ร่วมกับยาหลอกเหมือนMetformin 1เม็ดหลังอาหารเช้า

2. สัปดาห์ที่5ถึงสัปดาห์ที่8 กลุ่มที่ได้รับยาจริงจะได้รับยา Pentoxifylline (400mg) 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและหลังอาหารเย็นร่วมกับ Metformin (500mg) 1เม็ดหลังอาหารเช้าและหลังอาหารเย็น กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยาหลอกเหมือนPentoxifylline 1เม็ดหลังอาหารเช้าและหลังอาหารเย็น ร่วมกับยาหลอกเหมือนMetformin 1เม็ดหลังอาหารเช้าและหลังอาหารเย็น

3. สัปดาห์ที่9 จนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาที่1ปี กลุ่มที่ได้รับยาจริงจะได้รับยาPentoxifylline (400mg) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า หลังอาหารกลางวันและหลังอาหารเย็นร่วมกับ Metformin (500mg) 1เม็ดหลังอาหารเช้า หลังอาหารกลางวันและหลังอาหารเย็น กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยาหลอกเหมือนPentoxifylline 1เม็ดหลังอาหารเช้า หลังอาหารกลางวันและหลังอาหารเย็น ร่วมกับยาหลอกเหมือนMetformin 1เม็ดหลังอาหารเช้า หลังอาหารกลางวันและหลังอาหารเย็น

13. การติดตามผู้ป่วย

1. ใน1 สัปดาห์ 2 สัปดาห์ และ4สัปดาห์ 8 สัปดาห์ จะโทรศัพท์สอบถามวิธีการกินยา ความสม่ำเสมอติดตามอาการข้างเคียงของการใช้ยาโดยผู้ทำวิจัยและผู้ช่วยทำวิจัย บันทึกผลอาการข้างเคียงจากยาที่พบบอ่ยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ หากมีผลข้างเคียงมากจะแนะนำให้ผู้ป่วยมาตรวจกับผู้วิจัยเพื่อให้ยาได้แก่ ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน เช่น domperidone ส่วนอาการข้างเคียงที่โอกาสพบน้อยแต่รุนแรงเช่นแพ้ยารุนแรง อาการน้ำตาลในเลือดต่ำ อ่อนเพลียมาก เหนื่อยจากเลือดเป็นกรด จะแนะนำให้หยุดยาทันทีและมา

พบแพทย์ ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะได้รับคำแนะนำจากผู้วิจัย ใ้คำแนะนำการปฏิบัติตัวตามเอกสารที่แนบมาด้วย

2. หากผู้ป่วยรายใดเกิดผลข้างเคียงรุนแรง จะพิจารณาหยุดยาและออกจากงานวิจัยทันที ผลข้างเคียงที่จะพิจารณาหยุดยาได้แก่

2.1 เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากอาการทางคลินิก หรือ จากการตรวจเลือด

2.2 เกิดภาวะกรดแลคติกคั่งในเลือดจากอาการทางคลินิก หรือ จากการตรวจเลือด

2.3 มีอาการเวียนศีรษะ หรือคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสียรุนแรง แม้ว่าได้ให้ยาบรรเทาอาการแล้วติดต่อกันเป็นเวลา 3 วันหากผลข้างเคียงไม่รุนแรง พิจารณาให้ยาบรรเทาอาการตามที่เกิดขึ้น

3. หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงไม่รุนแรง จะพิจารณาให้ยาบรรเทาอาการตามที่เกิดขึ้น หากยังมีอาการอยู่ จะพิจารณาลดขนาดยาต่อวันจากที่รับประทาน เช่น หากรับประทานวันละ 3 เวลา เช้า กลางวัน เย็น จะลดเป็น 2 เวลา เช้า เย็น และสังเกตอาการเป็นเวลา 1 สัปดาห์ หากผู้ป่วยไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้จะพิจารณาหยุดยา และถือว่าการรักษาล้มเหลว แต่หากผู้ป่วยดีขึ้นจะเพิ่มยาเป็นขนาดเดิม ถ้ากลับมามีอาการอีก จะมีแนวทางปฏิบัติแบบเดิม และคงขนาดยาตามผู้ป่วยไม่มีอาการ ได้แก่ให้ 2 เวลา เช้า เย็น ต่อไปจนจบการศึกษา

4. ที่ระยะเวลา 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือน และ 12 เดือนจะนัดตรวจติดตามผู้ป่วยโดยตรวจที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก หรือห้องตรวจหน่วยระบบทางเดินอาหารตึกพร้อมพันธุ์ 1 โดยผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย พร้อมทั้งรับยาโดยผู้ช่วยวิจัย จะมีการตรวจดังนี้

4.1 ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความยาวเส้นรอบเอว คำนวณระดับดัชนีมวลกาย

4.2 สอบถามวิธีการกินยา ความสม่ำเสมอนับเม็ดยาที่เหลืออยู่ (pill count)

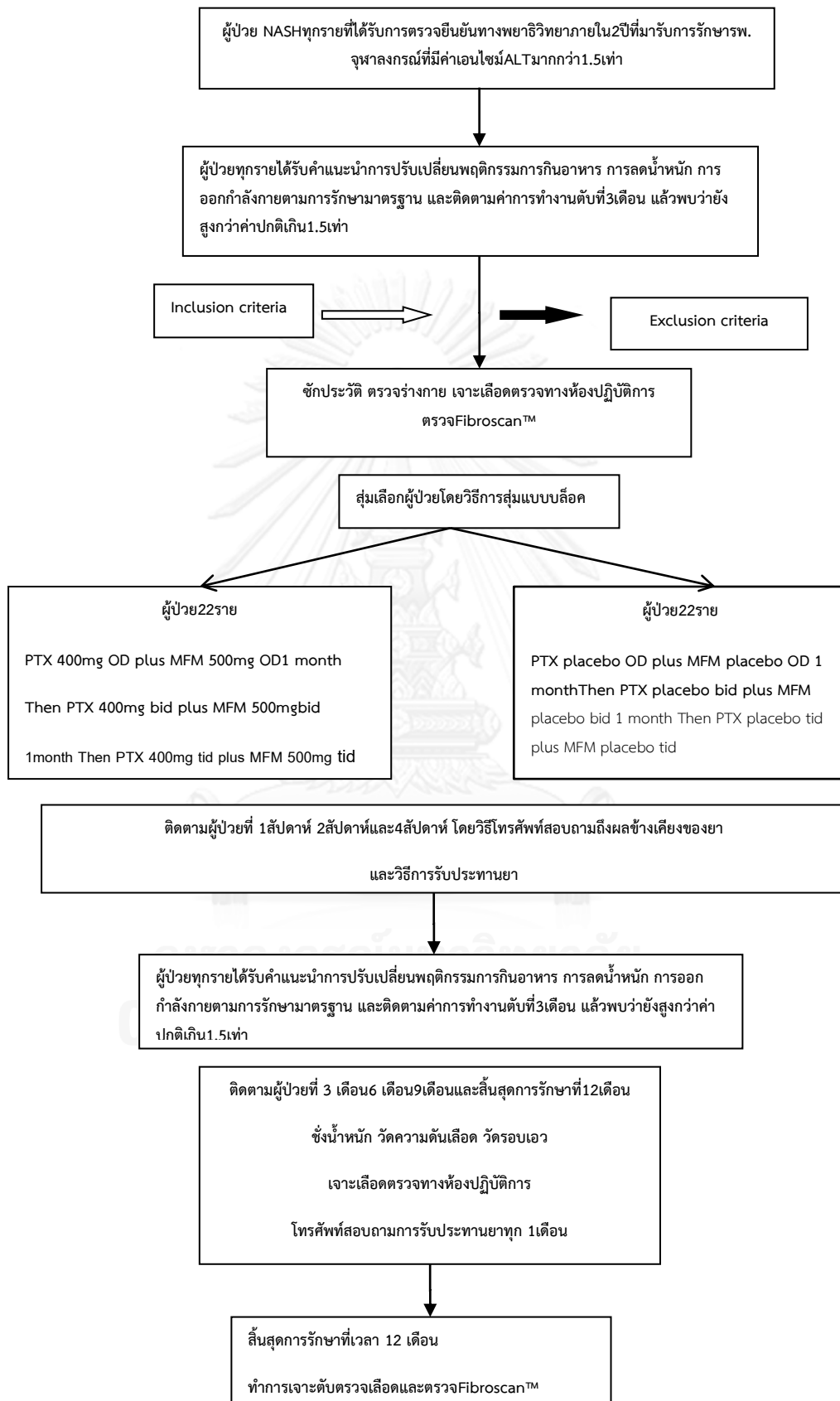
4.3 เจาะเลือดตรวจ liver function test, complete blood count, prothrombin time, fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, GGT, total protein, albumin, creatinine, electrolyte

4.4 สอบถามผลข้างเคียงจากการใช้ยา พร้อมบันทึกผล หากผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงมาก พิจารณาหยุดยาทันทีและออกจากงานวิจัย

4.5 สอบถามยาอื่นๆที่รับประทานอยู่ รวมถึงยาที่ได้รับจากสถานพยาบาลอื่น ตรวจสอบอันตรกิริยาของยาทุกตัวที่ได้รับที่มีต่อ Pentoxifylline และ Metformin

4.6 หากผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีค่าน้ำตาลสะสมยังไม่ได้เกณฑ์ตามการรักษา มาตรฐานได้แก่ค่า HbA1c > 7% จะทำการปรับยาเบาหวานชนิดอื่นแทนโดยไม่มีการให้ Metformin

5. ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยทำวิจัยจะโทรศัพท์สอบถามอาการ การรับประทานยาของผู้ป่วย ผลข้างเคียง รวมถึงปัญหาต่างๆในการรับประทานยาทุกๆ 1เดือน เพื่อแก้ไขและบันทึกผลข้างเคียง และเพิ่มความร่วมมือ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วย
6. สิ้นสุดงานวิจัยที่ระยะเวลา 12เดือน ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจดังข้อที่3ร่วมกับ
 - 6.1 คำนวณNAFLD fibrosis score
 - 6.2 ตรวจพังผืดในตับด้วย Fibroscan™ การตรวจ Fibroscan™ ทำโดยพยาบาลคนเดิม
 - 6.3 ทำการเจาะตับโดยใช้เทคนิค Ultrasound guided เพื่อเปรียบเทียบผลทางพยาธิวิทยาโดยนักผู้ป่วยมานอนโรงพยาบาล1วัน ตามการปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานในการเจาะตับเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับการเจาะตับ ตามเอกสารที่แนบมาด้วย
14. โดยตลอดระยะเวลาการวิจัยจะแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมควบคู่ไปด้วยและเน้นย้ำในทุกครั้งที่มารับการตรวจ รวมถึงบันทึกชนิดการออกกำลังกาย ความถี่ และระยะเวลาการออกกำลังกายใน1สัปดาห์ของผู้ป่วยทุกรายในแต่ละช่วงเวลาที่มารับการตรวจติดตาม



การตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา

หลังจากทำการเจาะตับผ่านทางผิวหนังจะได้ชิ้นเนื้อตัวอย่างน้อย 1 ชิ้นที่จะนำส่งในภาชนะที่มีสารละลายฟอร์มาลินไปยังภาควิชาพยาธิวิทยา โดยจะใช้เนื้อตับที่มีความยาวตั้งแต่ 2 เซนติเมตรขึ้นไป เพื่อผ่านกระบวนการตัดและย้อมชิ้นเนื้อด้วยสี Hematoxylin-Eosin และ Masson Trichrome stain แล้วส่งไปอ่านโดยพยาธิแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญ 1 คน (รศ.พญ.นฤมล วิเศษโสภาส) โดยที่พยาธิแพทย์ไม่ทราบว่าคุณป่วยแต่ละรายได้รับยาใด

การอ่านและแปลผลของตับใช้ระบบให้คะแนนของ NASH clinical research network classification system (NAFLD activity score; NAS) ดังเอกสาร 1 ในภาคผนวก

พังผืดในตับจะรายงานเป็นระยะ 0-4

0 คือ ไม่มีพังผืดในตับ

1 คือ มีพังผืดบริเวณรอบไซนูซอยด์ (perisinusoidal or portal/periportal)

2 คือ มีพังผืดทั้งบริเวณรอบไซนูซอยด์และรอบพอลทอล(perisinusoidal and periportal)

3 คือ มีพังผืดเชื่อมระหว่างพอลทอลสองตำแหน่งหรือเชื่อมกับเส้นเลือดดำเซ็นทรัล (bridging fibrosis)

4 คือ เป็นตับแข็ง (cirrhosis) (11)

จากนั้นจะมีการเปรียบเทียบผลทางพยาธิวิทยาของก่อนเริ่มการรักษาและสิ้นสุดการรักษา โดยผู้ทำวิจัย และบันทึกผล

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลเลือดต่างๆ ผลตรวจทางพยาธิวิทยา ผลตรวจความยืดหยุ่นของตับจะได้รับการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลดังเอกสารแนบ โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม ผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มใดจนกระทั่งสิ้นสุดงานวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ผู้ป่วย 2 กลุ่มโดยแบ่งตามวิธีการสุ่มแบบบล็อก (Block Randomization) คือ

1.1 กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin

1.2 กลุ่มที่ได้รับยาหลอก

2. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ลักษณะทางประชากร จะนำเสนอในรูปตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงเป็นร้อยละ หรือความถี่ การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Chi-square test (or Fisher's exact)
3. ข้อมูลเชิงปริมาณจะนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จากนั้นนำข้อมูลมาทดสอบว่ามีการกระจายตัวเป็นแบบใดโดยใช้ Test of normality by Shapiro-Wilk test การเปรียบเทียบข้อมูลเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่มใช้สถิติ Unpaired t-test หรือ Mann-Whitney U test การเปลี่ยนแปลงของผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลาก่อนเริ่มให้ยาจนสิ้นสุดการให้ยาจะทำการวิเคราะห์โดยการทดสอบแบบ paired t test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normally distributed data) หรือ Wilcoxon signed rank test สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้มีการกระจายตัวแบบปกติ (not normally distributed data) สำหรับการเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่างสองกลุ่มจะทำการวิเคราะห์โดยใช้การทดสอบแบบ ANCOVA test (Analysis of covariance) สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติ (normally distributed data) หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่ไม่กระจายตัวแบบปกติ (not normally distributed data) ผลการรักษาของทั้งสองกลุ่มจะถือว่าแตกต่างกันเมื่อค่า p value <0.05

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent)
2. การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับเพื่อการวินิจฉัยและหรือบอกพยากรณ์โรคอยู่แล้ว ก่อนที่จะเข้าร่วมงานวิจัยและนำผู้ที่มีตับอักเสบเรื้อรังมาศึกษาซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่ควรเข้าร่วมงานวิจัยเพื่อหาการรักษาที่ได้ผลแต่เนื่องจากการดูแลการตอบสนองนั้นต้องอาศัยการเจาะตับซ้ำเพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา ซึ่งจะทำให้ซ้ำเฉพาะกรณีผู้ป่วยยินยอมเท่านั้นโดยการเจาะตับมีความเสี่ยงดังที่กล่าวไปก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตามหลังจากทำหัตถการจะมีการเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดตลอดจนแนะนำการปฏิบัติตัวให้ผู้ป่วยตามมาตรฐานคู่มือที่ให้ผู้ป่วย(เอกสารแนบที่ 4)ซึ่งหากผู้ป่วยไม่ยินยอมจะใช้เฉพาะวิธีการเจาะเลือดหรือใช้เครื่องตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ Fibroscan™ซึ่งจะประเมินซ้ำหลังสิ้นสุดการวิจัยในผู้ป่วยทุกรายโดยผู้ที่ทำการเจาะตับได้แก่ พญ.ศศิพิมพ์ สัลละพันธ์ โดยการควบคุมดูแลของรศ.นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข
3. การศึกษานี้ทำให้ผู้ป่วยถูกเจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจติดตามผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังตามปกติ 10มิลลิลิตร (2ช้อนชา) ทั้งหมด3ครั้ง อาจได้รับความเจ็บ รอยขีดซึ่งหากเกิดขึ้นก็จะได้รับการรักษาจากรพ.จุฬาฯต่อไป
4. หากมีภาวะแทรกซ้อนจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยหลักได้แก่ พญ.ศศิพิมพ์ สัลละพันธ์ และ รศ.นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุขจะเป็นผู้รับผิดชอบและดำเนินการรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป

5. การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อขอความเห็นชอบก่อน
6. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมดไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล
7. ผลเลือดและผลตรวจทางพยาธิวิทยาจะถูกเก็บเป็นข้อมูลตัวเลข (number) ภายหลังจาก re-identify แล้ว
8. หลักความยุติธรรม (Justice) งานวิจัยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและประโยชน์อย่างเท่าเทียมกันโดยการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับยาในแต่ละกลุ่ม

ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

1. การแยกระหว่างโรคตับคั่งไขมันที่ไม่มีการอักเสบ (Non-alcoholic fatty liver) กับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน (Non-alcoholic steatohepatitis) ต้องทำการเจาะเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้นซึ่งการตรวจเนื้อเยื่อตับเพียงส่วนเดียวทำให้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง ทำให้มีผลต่อการประเมินการตอบสนองหลังการรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันถือว่าวิธีดังกล่าวถือเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard)
2. การอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่แม่นยำส่วนหนึ่งขึ้นกับปริมาณเนื้อตับที่มากพอ ตามมาตรฐานนั้นเนื้อตับที่จะนำมาใช้วิเคราะห์ใช้จะมีความยาวตั้งแต่ 1-2 เซนติเมตรขึ้นไปซึ่งหากเนื้อตับที่เจาะมามีขนาดน้อยเกินไปอาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยได้
3. การที่ต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อตับซ้ำหลังการรักษา ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีสิทธิปฏิเสธในภายหลัง ทำให้ไม่ได้ข้อมูลของผู้ป่วยทุกคนอย่างครบถ้วนในการนำมาใช้วิเคราะห์ผล
4. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนมากกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรอย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายของการศึกษามักมีน้ำหนักเกิน หรือมีภาวะกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกร่วมด้วยและการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม จึงสามารถให้การตรวจนี้แปลผลได้และไม่จำเป็นต้องตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษา

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทราบประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบจากตับคั่งไขมันเมื่อเทียบกับยาหลอกเพื่อหายารักษาโรคที่ได้ผล

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

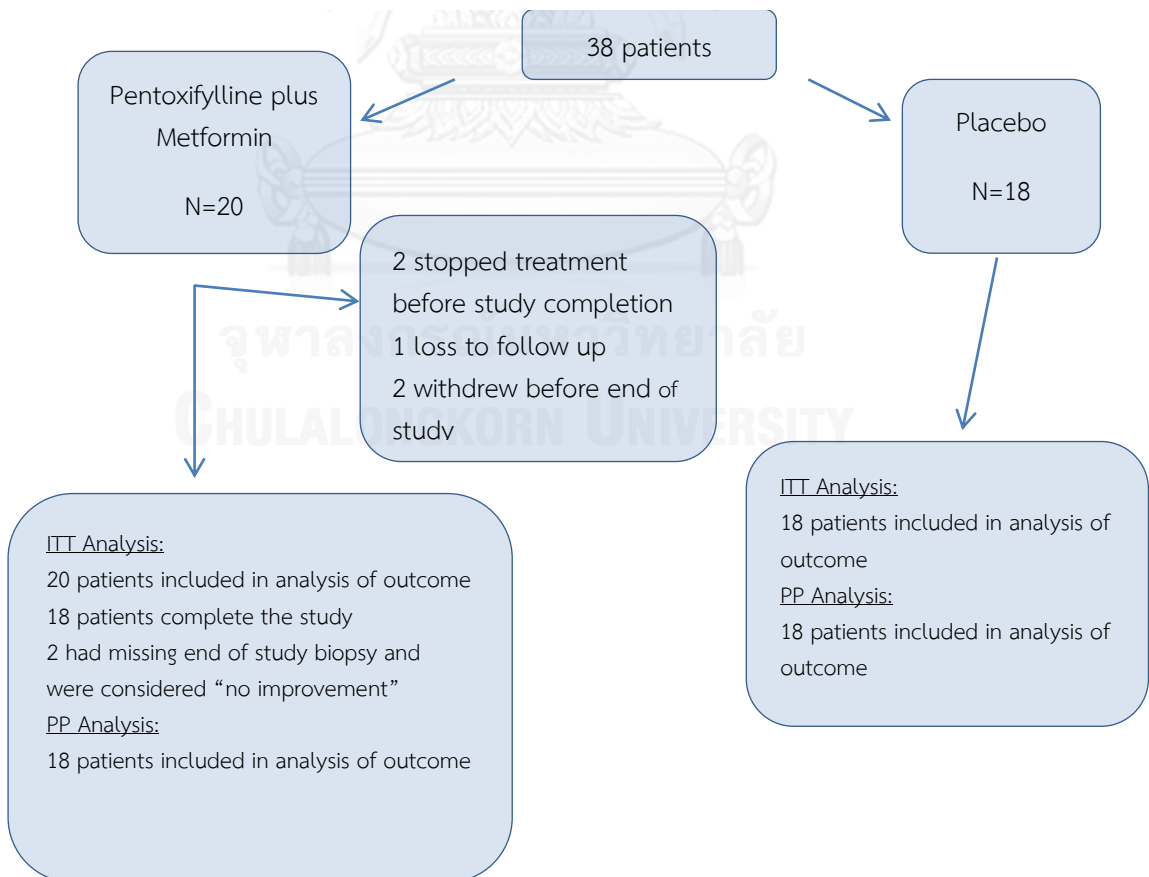
1. เนื่องจากทำการศึกษาโดยให้ยาในระยะเวลา1ปี อาจมีปัญหาเรื่องการรับประทานยาสม่ำเสมอ รวมถึงผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นและการมาตรวจตามนัดเป็นระยะ ซึ่งผู้วิจัยจะใช้วิธีการโทรติดตามผู้ป่วยทุกรายเป็นระยะถึงการรับประทานยา ผลข้างเคียงพร้อมทั้งให้คำแนะนำ ให้การรักษา รวมถึงอุปสรรคในการมาตรวจติดตาม
2. หากหลังจบการศึกษาผู้ป่วยไม่ยินยอมให้ทำการเจาะชิ้นเนื้อตับซ้ำ จะใช้วิธีการตรวจเลือดนำมา คำนวณค่า NAFLD fibrosis score ร่วมกับตรวจ fibroscan ซึ่งมีข้อมูลจากงานวิจัยว่าสามารถใช้เป็นวิธีติดตามการรักษาได้แม้จะไม่ได้ผลดีเท่าการตรวจชิ้นเนื้อตับ
3. ระหว่างทำศึกษามีโอกาสที่ผู้ป่วยจะร่วมงานวิจัยไม่ครบตามระยะเวลาที่กำหนดทำให้มีผลต่อขนาดตัวอย่าง จึงแก้ไขโดยคิดขนาดตัวอย่างเพิ่มจากที่คำนวณได้อีกร้อยละ10ต่อกลุ่ม

บทที่4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการศึกษ

มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 38 ราย ได้แก่ผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับแข็งไขมัน ซึ่งได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยผลทางพยาธิวิทยาจากการเจาะตับภายในระยะเวลาไม่เกิน2ปีก่อน เข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ป่วย 20รายได้รับการสุ่มให้ได้รับยาPentoxifyllineร่วมกับMetformin ผู้ป่วย18รายได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอก(Placebo) ดังแผนภูมิรูปภาพที่2 ในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifyllineร่วมกับMetformin มีผู้ป่วยทั้งหมด18รายที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบ1ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยทุกคนเข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบเวลา1ปี ผู้ป่วย2รายในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifyllineร่วมกับMetforminที่หยุดยาไปก่อนครบกำหนดโครงการนั้น 1รายหยุดยาไปตั้งแต่2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มยา เนื่องจากมีปัญหาโรคเครียดจากเรื่องครอบครัว จึงขอหยุดรับการรักษาในโครงการรวมถึงการรักษาโรคประจำตัวทางอายุรกรรมอื่นๆ อีก1ราย หยุดยาไปหลังจาก3เดือนแรกที่ได้รับยา เนื่องจากมีอาการเวียนศีรษะ อึดท้อง

รูปภาพที่ 1 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการในสองกลุ่มการทดลอง



ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristics) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo) ทำการเปรียบเทียบในด้านข้อมูลทั่วไป ภาวะและโรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ ค่าการทำงานของตับ แสดงตามตารางที่ 2 พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีข้อมูลพื้นฐานทั่วไป โรคร่วมที่สำคัญ ผลพยาธิวิทยาของเนื้อตับ ระยะเวลาที่ได้รับการเจาะตับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ค่าการทำงานของตับ ค่าเม็ดเลือดไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่าบิลิรูบินรวมพบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาจริงมีค่าบิลิรูบินรวมต่ำกว่าเล็กน้อย (0.55 ± 0.17 vs 0.76 ± 0.29 ; $p=0.02$)

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Variable	PTX+MFM (n=20)	Placebo (n=18)	p value
Age (years)	52.5±10.9	52.7±9.1	0.96
M	11(55%)	10(55.6%)	0.97
BW (kg)	73.3±13.1	72.7±12.4	0.88
BMI (kg/m ²)	28.1	27.6	0.76
Waist circumference (cm)	93.4±9.4	91.8±10.6	0.65
Diabetes type 2	10(50%)	44.4%(8)	0.73
Hypertension	(13)65%	11(61.1%)	0.81
Dyslipidemia	17(85%)	15(83.3%)	0.89
AST (U/L)	55.5±33.9	44.2±25.6	0.26
ALT (U/L)	82.9±40.6	68.9±35.7	0.27
ALP (U/L)	76.7±18.5	86.4±32.1	0.27
TB (mg/dl)	0.55±0.17	0.76±0.29	0.02
Albumin (g/L)	4.6±0.27	4.4±0.29	0.06
Platelet	2.48±4.6	2.25±6.4	0.21
INR	0.93±0.08	0.95±0.07	0.37
Fasting glucose (mg/dL)	111.25±20.3	108.7±19.3	0.69
HgbA1C (%)	6.2±0.77	6.2±1.1	0.89
Total cholesterol (mg/dL)	217.2±20.52	190.9±17.17	0.19
Triglycerides (mg/dL)	195±173	150.3±65.7	0.31
LDL (mg/dL)	119.9±43.9	125.7±28.5	0.65
Fibroscan (kPa)	10.3±6.9	8.5±5.5	0.38

NAFLD fibrosis score	-2.184±1.04	-1.784±1.52	0.36
Duration of Liver biopsy (months)	11.3±10	7.7±9	0.26
Liver biopsy length (cm)	2.54±0.93	2.38±0.82	0.39
NAFLD activity Score(Histology)	4.9±1.1	4.6±1.2	0.32
Steatosis	2.05±0.69	2.0±0.84	0.84
5-33%	4(20%)	6(33.3%)	
34-66%	11(55%)	6(33.3%)	
≥ 67%	5(25%)	6(33.3%)	
Lobular inflammation	1.5±0.61	1.28±0.46	0.22
Mild	11(55%)	13(72.2%)	
Moderate	8(40%)	5(27.7%)	
Severe	1(5%)	0(0%)	
Ballooning	1.4±0.59	1.28±0.46	0.49
None	1(5%)	0(0%)	
Few	10(50%)	13(72.2%)	
Many	9(45%)	6(33.3%)	
Fibrosis stage	1.2±0.89	0.94±0.87	0.38
0	4(20%)	5(27.7%)	
1	9(45%)	11(61.1%)	
2	4(20%)	0(0%)	
3	3(15%)	2(11.1%)	
4	0	0(0%)	

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (Primary outcome)

ผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับยาไม่ครบ 1 ปี (1 ราย ได้ยา 2 สัปดาห์ และขอหยุดยาไป ด้วยเหตุผลส่วนตัว 1 ราย ได้ยา 3 เดือน มีอาการคลื่นไส้ เวียนศีรษะ) ไม่ได้รับการเจาะตับ ผู้ป่วยทั้งหมด 36 ราย ได้รับการเจาะตับหลังจากได้ยาครบ 1 ปี โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ความยาวเฉลี่ยของเนื้อตับของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่เจาะมาตรวจมีค่าใกล้เคียงกัน (PTX/MFM = 2.65±1.2 cm vs Placebo = 2.7±0.56 cm ; p=0.88)

จากการวิเคราะห์แบบ Intention to treat analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า NAS score ลดลง ตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป ในกลุ่มที่ได้ยา Pentoxifylline และ Metformin มีร้อยละ 20 เทียบกับร้อยละ 27.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของ NAS score ที่ 1 ปี หลังสิ้นสุดการวิจัยของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน (mean change from baseline PTX/MFM -1.1±1.25 versus placebo -0.77±2.04; p=0.56) สำหรับการเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับนั้น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา

Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin นั้นมีปริมาณพังผืดในตับปริมาณลดลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา (fibrosis improvement) 3 รายคิดเป็นร้อยละ 15 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกนั้นไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีปริมาณพังผืดดีขึ้น ($p=0.09$)

จากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol (per protocol analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า NAS score ลดลงตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไปในกลุ่มที่ได้ยา Pentoxifylline และ Metformin มีร้อยละ 22.2 เทียบกับร้อยละ 27.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.7$) และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของ NAS score ที่ 1 ปี หลังสิ้นสุดการวิจัยของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน (mean change from baseline PTX/MFM -1.22 ± 1.25 versus placebo -0.77 ± 2.04 ; $p=0.43$) พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 27.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin และร้อยละ 11.1 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยที่มีค่า NAS score เพิ่มขึ้นจากก่อนเข้าร่วมงานวิจัยอย่างน้อย 1 คะแนน ($p=0.21$) สำหรับการเปลี่ยนแปลงพังผืดในตับนั้น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีแนวโน้มพังผืดดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (16.7% versus 0%; $p=0.07$) หากนับรวมผู้ป่วยที่มีพังผืดคงที่ร่วมด้วยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยานั้นแตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.05$) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin ยังมีมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีพังผืดปริมาณมากขึ้น (fibrosis progression) น้อยกว่ากลุ่มยาหลอก (11.1% versus 38.9%; $p=0.05$)

การวิเคราะห์เพื่อดูว่ามีปัจจัยอื่นที่อาจจะมีผลทำให้พังผืดในตับคงที่หรือดีขึ้น โดยจากการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis พบว่าอายุที่น้อยกว่า การมีความดันโลหิตสูง การได้รับยา มีความสัมพันธ์กับการคงที่หรือดีขึ้นของพังผืดในตับ โดยคิดที่ค่า $p < 0.1$ โดยที่เพศ โรคเบาหวาน โรคไขมันโลหิตสูง การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว การเปลี่ยนแปลงของเส้นรอบเอว การเปลี่ยนแปลงของไขมัน triglyceride LDL FBG HBA1c AST ALT การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมไม่มีความสัมพันธ์กับการคงที่หรือดีขึ้นของพังผืดในตับ และเมื่อวิเคราะห์แบบ Multivariate พบว่าเฉพาะปัจจัยเรื่องยาที่ได้รับ (odds ratio 7.9; 95% CI 1.1 - 56.1) มีความสัมพันธ์ต่อพังผืดในตับคงที่หรือดีขึ้น

ตารางที่ 6 ผลลัพธ์หลักของการวิจัยเปรียบเทียบทางพยาธิวิทยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Factor	PTX+MFM	Placebo	P value
No. of subjects randomly assigned (ITT)	20	18	
NAS	25%(n=5)	22.2%(n=4)	0.7
NAS decreased by 2 points	50%(n=10)	33.3%(n=6)	0.3
NAS decreased by 1 point	5%(n=1)	16.7%(n=3)	0.24
NAS stable	10%(n=2)	27.8%(n=5)	0.16
NAS increased at least 1 point	10%(n=2)	0%(n=0)	-

Unknown			
Fibrosis	15%(n=3)	0(0%)	0.09
Patients with improvement	80%(n=16)	61.1%(n=11)	0.06
Patient with stable or improvement	0%(n=2)	38.9%(n=7)	0.06
Patients with progression	10%(n=2)	0%(n=0)	-
Unknown			
	18	18	
<u>No. of subjects randomly assigned (per protocol)</u>			
NAS	27.8%(n=5)	22.2%(n=4)	0.7
NAS decreased by 2 points	55.6%(n=10)	33.3%(n=6)	0.18
NAS decreased by 1 point	5.6%(n=1)	16.7%(n=3)	0.29
NAS stable	11.1%(n=2)	27.8%(n=5)	0.21
NAS increased at least 1 point	-1.22±1.25	-0.77±2.04	0.43
Mean change from baseline			
Steatosis			
Patients with improvement	44%(n=8)	50%(n=9)	0.74
Mean change from baseline	-0.44±0.86	-0.39±0.85	0.69
Lobular inflammation			
Patients with improvement	50%(n=9)	33.3%(n=6)	0.31
Mean change from baseline	-0.56±0.62	-0.29±0.83	0.26
Ballooning			
Patients with improvement	33.3%(n=6)	22.2%(n=4)	0.46
Mean change from baseline	-0.56±0.62	-0.28±0.83	0.26
Fibrosis			
Patients with improvement	16.7%(n=3)	0%(n=0)	0.07
Patient with stable or improvement	88.8%(n=16)	61.1%(n=11)	0.05
Patients with progression	11.1(n=2)	38.9%(n=7)	0.05
Mean change from baseline	-0.06±0.80	0.5±0.7	0.03

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์รองของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Factor	PTX+MFM (N=20)			Placebo (N=18)			p value*
	At the end of treatment	Mean change	p value	At the end of treatment	Mean change	p value	
NAFLD fibrosis score	-2.061±0.96	0.073±0.18	0.02	-1.71±1.52	0.123±0.21	0.11	0.45
AST	38.8±31.6	-18±27	<0.01	43.3±27.9	-0.83±13.0	0.79	0.02
ALT	56.8±43.7	-25.6±31.4	<0.01	59.1±27.3	-9.8±25.5	0.12	0.09

*Difference of mean change in parameters at the end of treatment of both groups

ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (Secondary outcome)

การเปลี่ยนแปลงค่าพังผืดตับโดยการวัดด้วยเครื่อง Fibroscan และค่า NAFLD fibrosis score

เมื่อเปรียบเทียบค่า fibroscan ของทั้งสองกลุ่มก่อนเริ่มการรักษาจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาที่ 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีผู้ป่วยร้อยละ 72.7 ที่มีค่า fibroscan ดีขึ้นอย่างน้อย 1 kPa กลเทียบกับร้อยละ 27.3 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะมีความแตกต่างกัน (p=0.07)

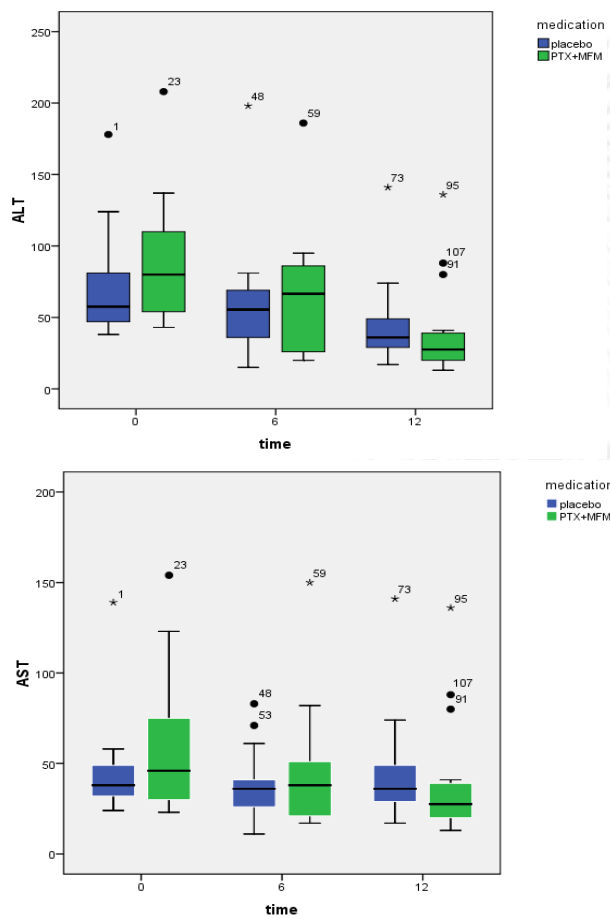
จากการคำนวณค่า NAFLD fibrosis score ก่อนการศึกษาเทียบกับหลังการวิจัยที่ 1 ปี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีการเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยค่าเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่มนั้นสัมพันธ์กับพังผืดในตับที่เป็นไม่มาก (F1 and F2 fibrosis) และสัมพันธ์ไปกับคะแนนของพังผืดในตับจากพยาธิวิทยา

การเปลี่ยนแปลงของค่าเอนไซม์ตับ (AST and ALT)

เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 1 ปีพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีการลดลงของค่าเอนไซม์ AST และ ALT จากก่อนได้รับการรักษาจากค่าเฉลี่ย 55.5±33.9 U/L เป็น 38.8±31.6 U/L (mean change = -18±27 U/L; p<0.001) และ 82.9±40.6 U/L เป็น 56.8±43.7 U/L ตามลำดับ (mean change = -25.6±31.4 U/L; p<0.001) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบว่าค่าเฉลี่ยของเอนไซม์ AST และ ALT เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 1 ปีมีค่าใกล้เคียงระดับเดิมคือ 44.2±25.6 U/L เป็น 43.3±27.9 U/L (mean change = -0.83±13.0 U/L; p=0.79) และ 68.9±35.7 U/L เป็น 59.1±27.3 U/L ตามลำดับ (mean change = -9.8±25.5 U/L; p=0.12) เมื่อนำมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มนั้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา มีการลดลงของทั้งค่า AST (mean change = -18±27 U/L versus -0.83±13.0; p=0.02) และ ALT (mean change = -

25.6±31.4 U/L versus -9.8±25.5; p=0.09) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก แต่อย่างไรก็ตาม ค่าALTที่ลดลงนั้นไม่มีความสำคัญทางสถิติ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีค่าเอนไซม์ AST ลดลงอย่างน้อยร้อยละ30 ทั้งหมดร้อยละ 65 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีค่าเอนไซม์ AST ลดลงอย่างน้อยร้อยละ30 ทั้งหมดร้อยละ 33.3 (p= 0.05) และค่าเอนไซม์ ALT ลดลงอย่างน้อยร้อยละ30ทั้งหมดร้อยละ75 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin เทียบกับร้อยละ44.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (p=0.05)



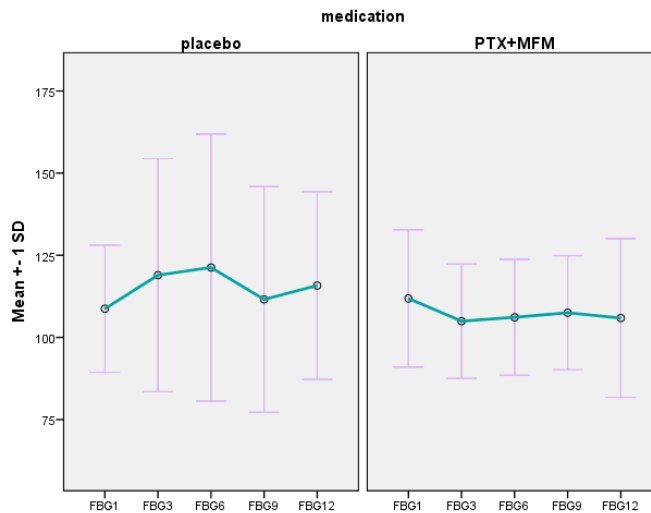
รูปภาพที่ 2 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเอนไซม์ตับระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การเปลี่ยนแปลงของค่าที่สำคัญอื่นๆ

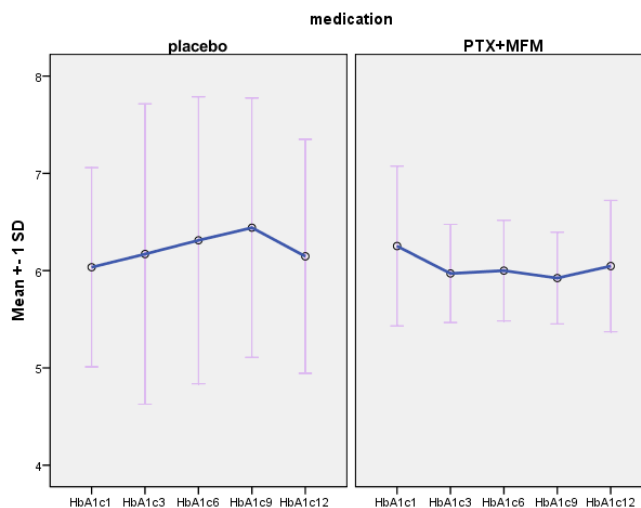
หลังจากสิ้นสุดการรักษาที่ 1 ปีพบว่าน้ำหนักตัวต่อความสูง (BMI) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (-1.0±1.6 vs 0.03±1.3; p= 0.03) โดยที่น้ำหนักเฉลี่ยลดลง 2.4 กิโลกรัมเทียบกับ 0.1 กิโลกรัมในกลุ่มที่ได้ยาหลอก หากดูจากจำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 7 พบว่ามี 3 รายในกลุ่มที่ได้รับยา

Pentoxifylline และ Metformin และมี 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p=0.34$) ส่วนรอบเอว (waist circumference) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างจากก่อนการรักษา ดังตารางที่ 7

การเปลี่ยนแปลงของค่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้ยา Pentoxifylline และ Metformin นั้นมีค่าระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลงเมื่อเทียบกลับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p=0.04$) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าค่าน้ำตาลสะสม (HbA1c) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.12$)

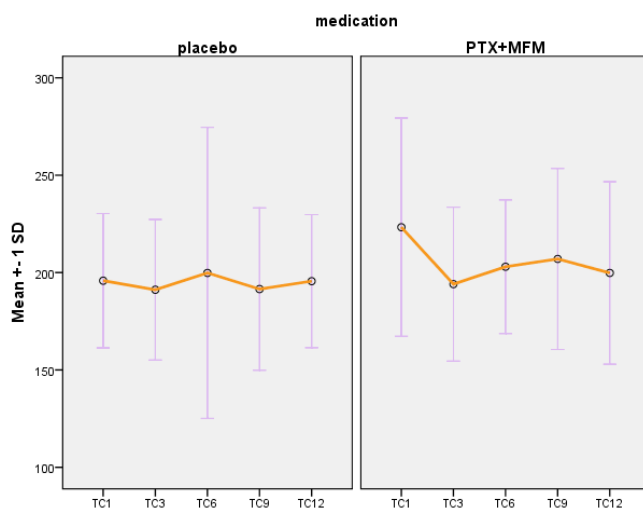


รูปภาพที่ 3 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าน้ำตาลอดอาหาร (fasting blood glucose) ในช่วงเวลาก่อนเริ่มรักษา ที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือน ระหว่าง 2 กลุ่ม

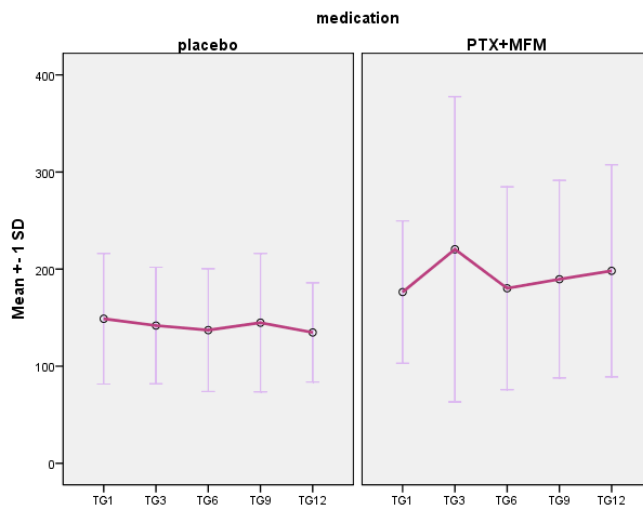


รูปภาพที่ 4 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าน้ำตาลสะสม (HemoglobinA1c) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษา ที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือน ระหว่าง 2 กลุ่ม

ค่าคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) ไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ไขมันแอลดีแอล (low density lipoprotein or LDL) หลังการรักษาที่1ปีเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปภาพที่ 5 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันรวม (total cholesterol) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษา ที่3เดือน 6เดือน 9เดือนและ12เดือนระหว่าง2กลุ่ม



รูปภาพที่ 6 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในช่วงเวลา ก่อนเริ่มรักษาที่ 3 เดือน 6 เดือน 9 เดือนและ 12 เดือนระหว่าง 2 กลุ่ม

พบว่าร้อยละ50 และร้อยละ 43.8 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin และยาหลอกมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในผู้ป่วยโดยดูจากการควบคุมอาหารและหรือ การออกกำลังกาย (p=0.72) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษา (ร้อยละ73.7) ไม่ได้ออกกำลังกายเลย ส่วนที่เหลือนั้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีการออกกำลังกาย

เฉลี่ยเท่ากับ30นาที่ต่อสัปดาห์และ33นาที่ต่อสัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกัน (p=0.87)

ตารางที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของค่าที่สำคัญต่างๆก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Factor	PTX+MFM (N=20)			Placebo (N=18)			p value*
	At the end of treatment	Mean change	p value	At the end of treatment	Mean change	p value	
BMI	2.2±4.35	-1.0±1.6	0.01	2.2±4.35	0.03±1.3	0.91	0.03
BW	71.7±12.3	-2.4±4.1	0.01	72.7±12.6	0.1±3.3	0.93	0.05
WC	92.1±9.1	-1.3±5.4	0.34	90.9±13.3	0.99±6.1	0.50	0.88
FBS	105.9±24.1	-5.4±15.8	0.15	115.8±28.6	7.1±18.9	0.13	0.04
HbA1c	5.9±0.7	-0.22±0.57	0.11	6.1±1.1	0.14±0.7	0.11	0.12
Total cholesterol	192.7±50.9	-17.2±69.9	0.29	191.4±37.2	1.3±41.6	0.29	0.34
Triglyceride	185.8±50.8	18.7±94.8	0.39	128.5±44.2	-16±53.8	0.22	0.18
LDL	111.3±38.3	-5.9±37.8	0.40	118.5±29.1	0.11±38.9	0.99	0.63

*Difference of mean change in parameters at the end of treatment of both groups

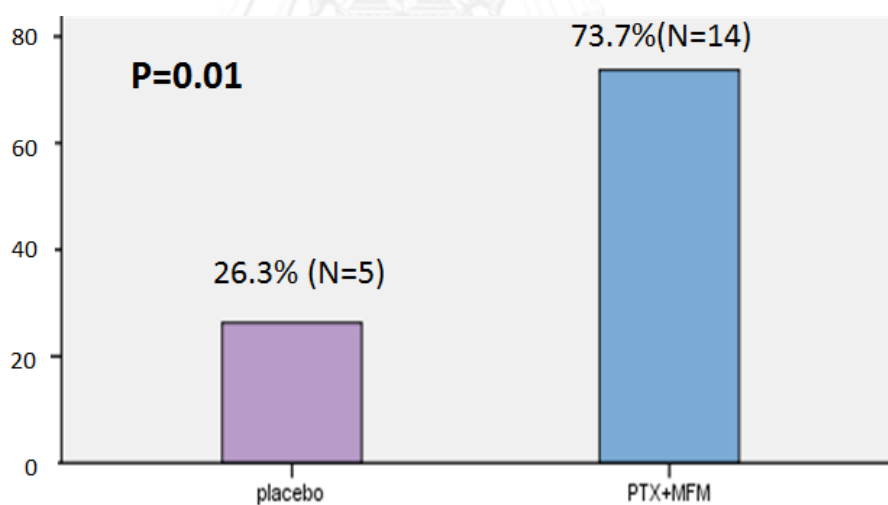
ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาและความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากยา

ในด้านความสม่ำเสมอในการรับประทานยานั้น (compliance) พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความสม่ำเสมอในการรับประทานยามากและไม่แตกต่างกัน (p=0.06) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาPentoxifylline ร่วมกับ Metformin นั้นมีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาร้อยละ92.3 เทียบกับร้อยละ95.4ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ผลข้างเคียงจากยาได้รับการเก็บข้อมูลตลอดการวิจัย ตารางที่ แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการได้รับยาทั้ง2กลุ่ม จากการวิเคราะห์ผลพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผู้ป่วย 14รายเทียบกับ5รายในกลุ่มยาหลอกที่เกิดอาการข้างเคียง (p=0.01) โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เวียนศีรษะ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่พบนั้นมีความรุนแรงเพียงเล็กน้อย มีอาการเฉพาะช่วงสัปดาห์แรกๆโดยไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการแพ้ยา ไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงในเรื่องของน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่มีผู้ป่วย1รายที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีอาการเวียนศีรษะอยู่ในระดับ2ตามเกณฑ์การวัดผลข้างเคียงจากยาและขอหยุดยาไป ผู้ป่วย1รายในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีอาการท้องเสียจนต้องลดยาจากวันละ3ครั้งเหลือวันละ1ครั้ง หลังจากลดยาอาการท้องเสียหายไป

ตารางที่ 9 ผลข้างเคียง (side effects) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Side effect	PTX+MFM (N=20)	Placebo (N=18)	P value
Any side effects	14(73.7%)	5(26.3%)	0.01
Nausea/Vomiting	6(30%)	1(5.6%)	0.06
Diarrhea	7(35%)	1(5.6%)	0.03
Fatigue	1(5%)	1(5.6%)	0.94
Abdominal discomfort	4(20%)	2(11.1%)	0.46
Dizziness	5(25%)	1(5.6%)	0.09
Headache	1(5%)	0(0%)	0.35
Loss appetite	4(20%)	0(0%)	0.06
Hypoglycemia	0(0%)	0(0%)	-



กราฟที่ 6 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียง (Side effects)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ใช้ยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบตับคั่งไขมันที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยจุดประสงค์หลักเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาตามค่าคะแนน NAS ซึ่งเป็นผลรวมของปริมาณไขมันในตับ การพบตับอักเสบและภาวะเซลล์ตับบวม และดูการเปลี่ยนแปลงของพังผืดในตับซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการที่โรคจะดำเนินเปลี่ยนแปลงไปเป็นตับแข็งและเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยจากค่า NAS ก่อนเริ่มการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันคือมากกว่า 4 แต้ม ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin นั้น มีแนวโน้มพังผืดในตับลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกซึ่งไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเลยที่พังผืดตับลดลง ($p=0.07$) และหากคิดแบบ per protocol analysis ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 38.8 ที่พังผืดตับเป็นมากขึ้นเมื่อติดตามไป 1 ปีเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ซึ่งพบเพียงร้อยละ 10 ($p=0.03$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีสัดส่วนผู้ป่วยที่พังผืดในตับคั่งที่และดีขึ้นอย่างน้อย 1 ระดับมากกว่าผู้ป่วยที่ยาหลอก ($p=0.05$) จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Wong (60) ที่ได้ทำการศึกษาคิดตามผู้ป่วยไขมันเกาะตับที่มีค่า NAS น้อยกว่า 3 โดยการทำการเจาะตับเทียบกัน 2 ครั้งระยะเวลาห่างกัน 3 ปี พบว่าร้อยละ 28 ของผู้ป่วยมีพังผืดในตับมากขึ้น ในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่พิสูจน์ได้ว่าสามารถชะลอการเกิดพังผืดหรือทำให้พังผืดในตับของผู้ป่วยโรคนี้ดีขึ้นได้ จากข้อมูลของการศึกษานี้ การให้ยาร่วมกันระหว่าง Pentoxifylline และ Metformin น่าจะมีประโยชน์ในการชะลอไม่ให้เกิดการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น

จากการศึกษาแบบสุ่มเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า การให้ยา Pentoxifylline 1200mg เป็นเวลา 1 ปี สามารถทำให้ค่า NAS ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แม้ว่าพังผืดในตับนั้นจะเปลี่ยนแปลงในทางดีขึ้นแต่ร้อยละของผู้ป่วยที่มีพังผืดดีขึ้นนั้นยังไม่มีผลทางสถิติกล่าวคือร้อยละ 35 เทียบกับร้อยละ 15.4 (31) ส่วนการศึกษานี้ได้ผลไปในทางเดียวกันในเรื่องของพังผืดในตับที่ดีขึ้นแม้จำนวนผู้ป่วยที่ดีขึ้นนั้นไม่มากนักซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานเข้าร่วมด้วยถึงร้อยละ 47.4 เทียบกับร้อยละ 9 ในการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้กล่าว ซึ่งเบาหวานนั้นเป็นปัจจัยที่สำคัญในการดำเนินโรคคือทำให้โรคเป็นมากขึ้นโดยเฉพาะการเกิดพังผืดในตับ ซึ่งผู้ป่วยเบาหวานนั้นถือว่าเป็นกลุ่มที่รักษาได้ยากกว่า จึงอาจจะทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาไม่ชัดเจน (63) นอกจากนี้ การศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยานั้นมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งอาจจะมีผลทำให้การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของการอักเสบในตับดีขึ้น แต่จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Promrat K (20) ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันโดยกลุ่มทดลองได้ทำ การควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ร่วมกับลดน้ำหนักลงร้อยละ 7 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับเพียงความรู้ข้อแนะนำในการปฏิบัติตัวนั้น สามารถลดค่า NAS ได้

แต่ไม่พบว่าสามารถทำให้พังผืดในตับดีขึ้นได้ ดังนั้นจากผลของการศึกษาอาจสรุปได้ว่าการให้ยาในผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันที่มีพังผืดไม่มาก (non advanced fibrosis) ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อโดยที่อาจจะเป็นเบาหวานที่ควบคุมน้ำตาลได้ดีหรือไม่ได้เป็นเบาหวานน่าจะมีประโยชน์ในการทำให้พังผืดในตับเกิดข้างลงหรืออาจจะดีขึ้น การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่ากลไกของยา Pentoxifylline น่าจะมีผลทำให้พยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยตับอักเสบจากตับคั่งไขมันดีขึ้นจากการที่มี oxidized lipid products ลดลงซึ่งยังสัมพันธ์ไปกับพังผืดในตับที่ลดลงอีกด้วย (36) มีการศึกษาอีกหลายการศึกษาพบว่า Pentoxifylline ออกฤทธิ์ด้านการสร้างพังผืดต่อ dermal fibroblasts และต่อเซลล์ stellate ของตับ และยังผ่านทางการทำลายคอลลาเจนภายนอกเซลล์ (extracellular collagen degradation).(24, 25, 32, 64)

สำหรับค่าการเปลี่ยนแปลงของNASนั้นต่างกันออกไปจากการศึกษาที่ผ่านมาได้แก่ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin และกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าNASดีขึ้นทั้งสองกลุ่ม โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ดีขึ้นนั้น ค่า NAS ดีขึ้นเฉลี่ย 1 แต้ม การเปลี่ยนแปลงของค่าNASที่ไม่แตกต่างกันนั้นอาจจะเป็นได้จากการเจาะตับไม่ได้ทำภายใน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย จึงอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีการเปลี่ยนแปลงของพยาธิวิทยาในตับไปจากผลเดิม ทำให้เมื่อนำมาเทียบกับผลหลังการให้ยาแล้วค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน อีกประการคือการอ่านผลทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์ผู้วิจัยไม่ได้ทำ intra observer variability measurement จึงอาจทำให้มี systematic error ได้ อีกประการหนึ่งคือ อาจจะมี contamination ของยาอื่นๆ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่อาจจะมีผลทำให้ผลทางพยาธิวิทยาดีขึ้นได้ ที่ผู้ร่วมงานวิจัยไม่ได้แจ้ง แม้ผู้วิจัยจะพยายามเก็บข้อมูลแล้ว

เนื่องจากกลไกการเกิดโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันนั้นซับซ้อนและมีหลายกลไก (multi-hit hypothesis)(12) ทำให้ปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษาด้วยยาที่เป็นมาตรฐาน แม้ว่าจะมีการศึกษาถึงยาหลายตัวที่พิสูจน์ว่ามีประโยชน์ ได้แก่ Pioglitazone สามารถลดปริมาณไขมันในตับ การอักเสบในตับ และเซลล์ตับวมได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งยังทำให้มีค่าเอนไซม์ตับมีค่าลดลง แต่ไม่สามารถลดพังผืดในตับได้อย่างชัดเจน(65, 66) นอกจากนี้ Pioglitazone นั้นทำการวิจัยในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานเป็นหลัก และยังพบผลข้างเคียงที่สำคัญคือน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ภาวะบวม น้ำ และความเสี่ยงระยะยาวของโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และภาวะกระดูกบาง(21, 54) ผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Vitamin E ที่ออกฤทธิ์ลดอนุมูลอิสระโดยให้ขนาด 800IU ต่อวันเป็นเวลา 96 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน พบว่าสามารถทำให้ค่า NAS และค่าเอนไซม์ตับดีขึ้นได้แต่ยังไม่สามารถทำให้พังผืดในตับดีขึ้นได้(54) และถือเป็นยาที่อาจจะแนะนำให้ใช้ได้ใผู้ป่วยโรคนี้ แต่อย่างไรก็ตามยังมีความกังวลว่าอาจเพิ่มอัตราการตายได้หากให้ในขนาดสูงและยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก(67)

สิ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือการให้ยาร่วมกันระหว่าง Pentoxifylline และ Metformin สามารถลดพังผืดในตับได้และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีพังผืดเพิ่มขึ้นแม้จะเพิ่มขึ้นไม่มากก็ตามแต่ก็ถือว่ามีความสำคัญ เนื่องจากการศึกษานี้ทำการติดตามเพียงระยะเวลา 1 ปี เมื่อวิเคราะห์ผลแบบ Univariate พบว่าอายุ ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง และการได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin มีความสัมพันธ์กับพังผืดในตับที่คงที่หรือดีขึ้น ส่วนเพศ โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับ เมื่อวิเคราะห์จาก Multivariate พบว่ามีเพียง

การได้รับยา Pentoxifylline และ Metformin ที่มีความสัมพันธ์กับพังผืดในตับที่คงที่หรือดีขึ้น โดย OR 7.9; 95% CI 1.1 - 56.1

เป็นที่ทราบดีว่าปริมาณพังผืดในตับนั้นเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญที่สุดในการที่ผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันจะเปลี่ยนแปลงไปสู่ตับแข็ง(1) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะหาวิธีที่มีประโยชน์เพื่อนำมาใช้ในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะมีการเปลี่ยนแปลงไปสู่ตับแข็งซึ่งนำไปสู่อัตราการตายที่เพิ่มขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการรักษาเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา เช่น การศึกษาของ Buranawati W(29) กลุ่มที่ได้รับ Pentoxifylline มีผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ25เทียบกับร้อยละ33) การศึกษาของ Zein C. O.(31) กลุ่มที่ได้รับ Pentoxifylline มีผลข้างเคียงร้อยละ44และร้อยละ50ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในการศึกษาของ Loomba และคณะ(51)นั้นกลุ่มที่ได้รับยา Metformin มีผลข้างเคียงร้อยละ พบว่าในการศึกษานี้ในกลุ่มที่ได้รับยา มีผลข้างเคียงมากกว่าคือร้อยละ 70 ซึ่งคาดว่าเกิดจากการได้รับยาร่วมกันทั้ง Pentoxifylline และ Metformin ซึ่งมักจะพบผลข้างเคียงทางทางเดินอาหาร และเวียนศีรษะได้บ่อย ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาผู้ป่วยได้รับเพียงยาตัวใดตัวหนึ่งเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมีเพียงเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่อันตรายได้แก่แพ้ยา ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือทนายาไม่ได้จนต้องหยุดยา ในด้านความสม่ำเสมอในการรับประทานยานั้น พบว่าตีมากทั้งสองกลุ่มคือมากกว่าร้อยละ 90

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยยังมีจำนวนน้อย รวมทั้งติดตามการรักษาไม่นานนัก ดังนั้นผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่าน่าจะมีงานวิจัยเช่นเดียวกันนี้ในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ขึ้นและให้ยาเป็นเวลานานขึ้นจาก 1ปีเป็น 2ปี ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการคือระยะเวลาเฉลี่ยการเจาะตับของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัยนั้นค่อนข้างนานคือ 8-11เดือน เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆคือมักทำการเจาะตับภายใน6เดือน ทำให้อาจจะมีผลต่อการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักได้ การให้คะแนนพังผืดในตับนั้นไม่ได้แบ่งstageย่อยของพังผืดในตับซึ่งอาจจะทำให้เห็นความแตกต่างได้ชัดเจนขึ้น และการเจาะตรวจเนื้อตับนั้นอาจจะมีsampling errorได้ อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) ของโรคนี้ยังคงเป็นการตรวจเนื้อตับ และในงานวิจัยนี้ได้เนื้อตับมาเกิน 2.5เซนติเมตรซึ่งถือว่าเป็นปริมาณที่น่าจะเพียงพอต่อการอ่านผล การอ่านผลทางพยาธิวิทยาทั้งก่อนและหลังงานวิจัยนั้นอ่านโดยพยาธิแพทย์โรคตับและทางเดินอาหารที่มีความชำนาญในการใช้ค่า NAS และ fibrosis stage อย่างไรก็ตามอาจจะมี intra observer variability ในการอ่านผลได้ซึ่งมีผลต่อ primary outcome

โดยสรุปแล้ว การรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันด้วยยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin มีค่าเฉลี่ยของพังผืดในตับเปลี่ยนแปลงลดลงมากกว่าและมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีพังผืดเพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยพบผลข้างเคียงบ่อยกว่าแต่เป็นเพียงเล็กน้อยและผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี

รายการอ้างอิง

1. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(3):560-78. Epub 2010/01/27.
2. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):710-23. Epub 2001/08/28.
3. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19. Epub 2003/04/30.
4. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15(38):1-110. Epub 2011/11/09.
5. Kladchareon N, Treeprasertsuk S, Mahachai V, Wilairatana P, Kullavanijaya P. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Thai patients with non-HBV, non-HCV chronic hepatitis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2004;87 Suppl 2:S29-34. Epub 2005/08/09.
6. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123(1):134-40. Epub 2002/07/10.
7. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2004;40(4):578-84. Epub 2004/03/20.
8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85. Epub 2011/06/01.
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine*. 2011;43(8):617-49. Epub 2010/11/03.
10. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2064-71. Epub 2003/09/23.
11. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53. Epub 2011/04/27.

12. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med.* 2009;9(3):299-314. Epub 2009/04/10.
13. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4753-61. Epub 2006/09/14.
14. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2006;21(1 Pt 1):191-8. Epub 2006/05/19.
15. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology.* 2005;43(6):1060-6. Epub 2005/09/06.
16. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology.* 1990;99(5):1408-13. Epub 1990/11/01.
17. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *Journal of Korean medical science.* 1995;10(6):414-21. Epub 1995/12/01.
18. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Digestive diseases and sciences.* 2007;52(2):589-93. Epub 2007/01/16.
19. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1072-81. Epub 2005/04/22.
20. 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. Epub 2009/10/15.
21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592-609. Epub 2012/06/05.
22. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology.* 1993;187(3-5):447-63. Epub 1993/04/01.

23. Koppe SW, Sahai A, Malladi P, Whittington PF, Green RM. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet. *Journal of hepatology*. 2004;41(4):592-8. Epub 2004/10/07.
24. Preaux AM, Mallat A, Rosenbaum J, Zafrani ES, Mavier P. Pentoxifylline inhibits growth and collagen synthesis of cultured human hepatic myofibroblast-like cells. *Hepatology*. 1997;26(2):315-22. Epub 1997/08/01.
25. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni V, DeFranco R, Montalto P, Ceni E, et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1. *British journal of pharmacology*. 1997;122(6):1047-54. Epub 1997/12/24.
26. Duman DG, Ozdemir F, Birben E, Keskin O, Eksioglu-Demiralp E, Celikel C, et al. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2520-4. Epub 2007/04/17.
27. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1946-52. Epub 2004/09/28.
28. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2365-8. Epub 2004/12/02.
29. Buranawati W, P. T-U-T, C. P, Wisedopas N, Atamasirikul K, Udomsubpayakul U. Pentoxifylline for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) : A Randomized, Placebo-Controlled Study. *THAI J GASTROENTEROL*. 2007;8(2):57-64.
30. Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, et al. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology international*. 2008;2(2):196-201. Epub 2008/06/01.
31. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011;54(5):1610-9. Epub 2011/07/13.
32. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Annals of hepatology*. 2011;10(3):277-86. Epub 2011/06/17.
33. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with

- non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(5):634-8. Epub 2007/04/21.
34. Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2007;16(1):39-46. Epub 2007/04/06.
 35. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*. 2011;10:49. Epub 2011/04/12.
 36. Zein CO, Lopez R, Fu X, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology*. 2012;56(4):1291-9. Epub 2012/04/17.
 37. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1995;333(9):550-4. Epub 1995/08/31.
 38. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(8):1167-74. Epub 2001/10/17.
 39. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Molecular cell*. 2000;6(1):77-86. Epub 2000/08/19.
 40. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *The New England journal of medicine*. 1998;338(4):265-6. Epub 1998/01/24.
 41. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2001;3(3):195-201. Epub 2001/06/20.
 42. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. [Metformin-associated lactic acidosis]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2006;25(10):1046-52. Epub 2006/09/29. Acidose lactique et metformine.
 43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358(9285):893-4. Epub 2001/09/25.

44. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(5):537-44. Epub 2004/02/28.
45. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(1):23-8. Epub 2004/07/01.
46. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumberu KT, Bhadada S, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Annals of hepatology*. 2007;6(4):222-6. Epub 2007/11/17.
47. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1082-90. Epub 2005/04/22.
48. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(7):871-9. Epub 2005/04/02.
49. de Oliveira CP, Stefano JT, de Siqueira ER, Silva LS, de Campos Mazo DF, Lima VM, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(2):159-65. Epub 2008/01/17.
50. Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z, Boaz M, Gavish D. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatosis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovascular diabetology*. 2012;11(1):61. Epub 2012/06/09.
51. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(2):172-82. Epub 2008/10/24.
52. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(2):200-8. Epub 2008/05/01.
53. Krakoff J, Clark JM, Crandall JP, Wilson C, Molitch ME, Brancati FL, et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in

- the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1762-7. Epub 2010/02/27.
54. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1675-85. Epub 2010/04/30.
 55. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-84. Epub 2008/08/23.
 56. Nakano M, Murohisa T, Imai Y, Hiraishi H. Validity of the NAFLD fibrosis score in a Japanese population. *Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*. 2012;109(5):751-9. Epub 2012/06/13.
 57. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. Epub 2007/03/30.
 58. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008;48(5):835-47. Epub 2008/03/13.
 59. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1705-13. Epub 2003/12/31.
 60. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59(7):969-74. Epub 2010/06/29.
 61. Abenavoli L, Beaugrand M. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*. 2012;11(2):172-8. Epub 2012/02/22.
 62. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes care*. 2010;33(11):2355-9. Epub 2010/08/21.
 63. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):132-8. Epub 2005/01/05.
 64. Duncan MR, Hasan A, Berman B. Pentoxifylline, pentifylline, and interferons decrease type I and III procollagen mRNA levels in dermal fibroblasts: evidence for mediation by nuclear factor 1 down-regulation. *The Journal of investigative dermatology*. 1995;104(2):282-6. Epub 1995/02/01.

65. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2297-307. Epub 2006/12/01.
66. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):66-75. Epub 2011/11/05.
67. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(14):1549-56. Epub 2011/10/13.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย

การวิจัยเรื่อง ศึกษาประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษา ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน(การศึกษาทดลองแบบสุ่ม)

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่

.....
ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ใบยินยอมรับการตรวจชิ้นเนื้อตับ

วันที่.....

ชื่อผู้ป่วย

สถานที่.....

เลขที่ภายนอก

การวินิจฉัยโรค.....

เลขที่ภายใน

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดของการเจาะชิ้นเนื้อตับที่จะกระทำต่อข้าพเจ้า โดยได้รับ
ทราบข้อบ่งชี้ วัตถุประสงค์

ของการเจาะชิ้นเนื้อตับ ขั้นตอนการเจาะชิ้นเนื้อตับ ความจำเป็นของการเจาะชิ้นเนื้อตับ ข้อดี
ข้อเสีย ปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

ได้จากการทำหรือไม่ทำหัตถการนี้ ข้าพเจ้าได้รับการชี้แจงจากแพทย์ถึงความเสี่ยง และ
ภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นแก่ร่างกาย จิตใจ หรือมีผลกระทบต่อการประกอบอาชีพของ
ข้าพเจ้าอันอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการเจาะชิ้นเนื้อตับ

รายละเอียดนอกจากที่ได้กล่าวมานี้ได้รับอธิบายอย่างถี่ถ้วนแล้วตามความเหมาะสมและ
ความพอใจของข้าพเจ้า

ข้าพเจ้าตระหนักถึงความจริงว่าไม่มีใครหรือสิ่งใดสามารถยืนยันความสำเร็จของการทำหัตถการนี้

ข้าพเจ้าได้ทราบถึงการเตรียมความพร้อมและการเตรียมตัวพิเศษเพื่อทำการเจาะชิ้นเนื้อ
ตับแล้ว และได้แจ้งความผิดปกติและโรคประจำตัวของข้าพเจ้าไว้แล้ว (ภาวะแพ้ยาหรือสารต่างๆ
โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด โรคปอด ไต ความดัน
โลหิตสูง) เป็นต้น

ข้าพเจ้าได้ถามข้อสงสัยต่างๆจนเป็นที่พอใจแล้ว และคิดว่าข้อมูลที่ข้าพเจ้าได้รับนั้น
เพียงพอที่จะช่วยในการ ตัดสินใจยินยอมทำหัตถการการตรวจชิ้นเนื้อตับนี้

ลงชื่อผู้ป่วย..... ลงชื่อพยาน

.....

(.....)

(.....)

ลงชื่อแพทย์..... ลงชื่อพยาน

.....

(.....)

(.....)

ในกรณีผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีอาจให้ความยินยอมได้ตามปกติ แพทย์ได้อธิบายข้อความดังกล่าว
ข้างต้นให้แก่ผู้แทนโดยชอบ
ธรรมของผู้ป่วยที่จะตัดสินใจแทนผู้ป่วยได้รับทราบแล้วและขอแสดงความ () ยินยอม () ไม่
ยินยอม เพื่อรับการตรวจ
ดังกล่าวไว้ ณ ที่นี้

..... (เกี่ยวข้องเป็น
.....ของผู้ป่วย)

ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรม ลายเซ็นผู้แทนโดยชอบธรรม

เลขที่บัตรประชาชน/ราชการ.....

วันที่ เดือน พ.ศ.

ระบุสาเหตุที่ทำให้มีอาจให้ความยินยอมได้ตามปกติเพราะ

() อายุไม่ครบ 18 ปีบริบูรณ์ () เป็นผู้บกพร่องทางกาย-จิต

() อื่นๆ ระบุ.....

ข้อมูลสำหรับขออนุญาตทำการตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับ

การตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับเป็นวิธีการมาตรฐานในการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อตับ และยังเป็นวิธีที่มี

ความจำเป็นในการช่วยในการวินิจฉัยหรือช่วยในการรักษาโรคตับต่างๆ ปัจจุบันการเจาะตับเป็นหัตถการที่มีการกระทำบ่อยที่สุดในหัตถการของการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคตับ การตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับเป็นวิธีการที่เป็นประโยชน์

เพื่อพิจารณาถึง 1.ความรุนแรงของโรค 2.การกระจายของงโรค 3.เพื่อช่วยในการตัดสินใจรักษา 4.เพื่อติดตามผลและประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาต่างๆ ปัจจุบันการตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับถือเป็นวิธีที่ปลอดภัย ถ้ากระทำโดยผู้ที่มีความชำนาญและมีประสบการณ์ และการใช้เครื่องเอกซเรย์ความถี่สูงหรือเครื่องอัลตราซาวด์ในการดูตำแหน่งของการเจาะตับ จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับไปได้ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการตรวจชิ้นเนื้อตับโดยการเจาะตับ จะเป็น

หัตถการที่มีความปลอดภัย ก็อาจเกิดปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาภายหลังการเจาะตับ

ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการเจาะตับ ได้แก่

1. ภาวะปวดบริเวณตำแหน่งที่เจาะ
2. การมีความดันต่ำชั่วคราวภายหลังการเจาะตับซึ่งพบได้ประมาณ 1-2%
3. ภาวะเลือดออกภายหลังการเจาะตับ (เลือดออกในช่องท้อง เลือดออกในเนื้อตับ เลือดออกในช่องปอด) พบได้ประมาณ 0.5%-1% ซึ่งอาจต้องการการรับเลือดหรือการผ่าตัด
4. ภาวะทะลุของอวัยวะข้างเคียงเช่นถุงน้ำดีหรือลำไส้ใหญ่
5. ภาวะบวมร้าวในช่องปอด
6. การเจาะที่เข็มแทงถูกไตด้านขวาหรือตับอ่อน โอกาสที่พบปัญหาแทรกซ้อนดังกล่าวข้างต้นพบได้น้อย โดยถ้ามีปัญหาดังกล่าวเกิดขึ้นทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะทำการรักษาปัญหานั้นตามข้อบ่งชี้ต่อไป

มีขั้นตอนการทำการเจาะตับอย่างไร

การตรวจตับโดยวิธีเจาะชิ้นเนื้อตับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำโดยวิธีการใช้เครื่องอัลตราซาวด์ช่วยชี้ตำแหน่งในการเจาะชิ้นเนื้อตับ ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะชิ้นเนื้อตับโดยมีขั้นตอนการทำดังนี้

1. ผู้ป่วยจะอยู่ในท่านอนหงายมือขวาวางเหนือศีรษะ โดยแพทย์จะทำการชี้ตำแหน่งที่จะเจาะชั้นเนื้อตับโดยใช้

เครื่องอัลตราซาวด์และทำการฉีดยาชาเฉพาะที่และ/หรือให้ยาช่วยให้อ่อนหลับ

2. การเจาะชั้นเนื้อตับในขณะที่ใช้เข็มแทงผ่านเนื้อตับแพทย์อาจทำให้ผู้ป่วยหายใจเข้าลึกและกลืนใจหนึ่ง

3. หลังการได้รับชั้นเนื้อตับแล้วจะทำการกดตำแหน่งที่ถูกเจาะตับเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงด้วยการให้ผู้ปวยนอน

พักในท่าตะแคงขวาทับตำแหน่งที่ถูกเจาะตับเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงและนอนราบบนเตียง

อีกอย่างน้อย 4 ชั่วโมงโดยจะมีการวัดความดันโลหิตเป็นระยะๆและถ้าปวดสามารถขอยาแก้ปวดได้

4. ถ้าไม่มีปัญหาแรกซ้อนเกิดขึ้นผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ภายใน 12-24 ชั่วโมงภายหลังการเจาะตับ

การเตรียมตัว

ผู้ป่วยควรแจ้งให้แพทย์ทราบถึงโรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา การใช้ยาต้านเกร็ดเลือด (ต้องหยุดยาต้านเกร็ดเลือดล่วงหน้า 7 วันก่อนทำการตรวจตับ)และควรงดอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมงก่อนการเจาะตับ

การปฏิบัติตัวภายหลังการตัดชิ้นเนื้อตับ

หลีกเลี่ยงกิจกรรมที่ต้องออกแรงหรือออกกำลังกายเช่นวิ่งหรือเตะฟุตบอลเป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ แต่สามารถออกกำลังกายเบาๆเช่นเดินออกกำลังได้ ผู้ป่วยสามารถกินอาหารได้ตามปกติ

ใบแนะนำและการปฏิบัติตัวผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

เรื่องการศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มปิดสองด้านมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของประสิทธิภาพในการใช้ยา Pentoxifylline ร่วมกับ Metformin ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากตับคั่งไขมัน

โรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมันคืออะไร

โรคไขมันเกาะตับ (Non alcoholic fatty liver disease) หมายถึงภาวะที่มีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับโดยที่คนนั้นไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์หรือดื่มในปริมาณที่น้อยมากโดยที่ไขมันจะทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในตับ ถ้าเป็นในระยะยาวจะทำให้เกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับได้ ผู้ป่วยอ้วนเบาหวานไขมันในเลือดสูงภาวะอ้วนลงพุงจะพบโรคไขมันเกาะตับได้บ่อยกว่าคนทั่วไป

การวินิจฉัยโรคไขมันเกาะตับ

- มีความผิดปกติของค่าการทำงานของตับและผลตรวจอัลตราซาวด์พบว่ามีไขมันเกาะตับ
- มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์น้อยมากคือน้อยกว่า 20 กรัมต่อวันหรือไม่ดื่มเลย (แอลกอฮอล์ 10 กรัมต่อวัน = เบียร์ 350 มล ไวน์ 120 มล. หรือบรันดี 45 มล. ซึ่งเรียกว่า 1 drink)
- ไม่พบสาเหตุอื่นของตับอักเสบ เช่น ยาสมุนไพร ไวรัส
- ผลการเจาะตับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบไขมันแทรกอยู่เดินร้อยละ 5 และหรือมีการอักเสบร่วมด้วย

วิธีการปฏิบัติตัว

1. มุ่งลดปัจจัยเสี่ยง เช่น เบาหวาน โรคอ้วน ไขมันในเลือดสูงที่พบร่วมด้วยให้ดี
2. ตั้งเป้าหมายลดน้ำหนักในอัตรา 2 กก./เดือน หรือลดเฉลี่ยร้อยละ 7-10 ของน้ำหนัก
3. หลีกเลี่ยงอาหารบางประเภท ได้แก่อาหารที่มีไขมันสูง เช่น เนื้อสัตว์ติดมัน ของทอด ปริมาณแคลอรีที่ควรได้รับในแต่ละวันคิดเป็น 30 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวมาตรฐาน 1 กก./วัน เช่นผู้มีน้ำหนัก 60 กก. ควรได้รับพลังงาน 1800 กิโลแคลอรีต่อวัน
4. ออกกำลังกายสม่ำเสมอ ได้แก่วิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ เดินเร็ว วันละ 30 นาที 3-5 วัน/สัปดาห์
5. ไม่ควรรับประทานยาสมุนไพร อาหารเสริมที่ซื้อรับประทานเอง เพราะอาจทำให้มีตับอักเสบเพิ่มขึ้นได้ หากจะรับประทานแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ก่อน
6. ยาที่มีการศึกษาว่าอาจช่วยลดการอักเสบของตับได้ เช่น ยา Pentoxifylline วิตามินอี ขนาดสูงยากกลุ่ม insulin sensitizer เช่น Metformin, Pioglitazone

อาการข้างเคียงจากยาที่ได้รับ

อาการข้างเคียงพบได้ไม่บ่อยและมักไม่รุนแรง อาการมักค่อยๆดีขึ้นได้เอง อาการดังกล่าวได้แก่

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ความอยากอาหารลดลง ถ่ายเหลว
2. อาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ
3. อ่อนเพลีย ใจสั่น ทิว คล้ายจะเป็นลมจากน้ำตาลในเลือดต่ำ หากมีอาการดังกล่าวให้ดื่มน้ำหวานหรืออมลูกอม หรือหาอาหารรับประทาน อาการจะดีขึ้นและหายไป จากนั้นให้รีบปรึกษาแพทย์

หากมีอาการไม่พึงประสงค์หรือมีข้อสงสัยสามารถติดต่อ พ.ญ.ศศิพิมพ์ สัสสะพันธ์ หน่วยทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธ์ชั้นหนึ่ง เบอร์โทรศัพท์ 02-2564265, 0816819327

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน

Non alcoholic steatohepatitis

Date (DD/MM/YYYY) ____/____/____

1. Identification information

- Sex..... 0.male 1.female
- Age.....year
- Weight.....Kg
- Height.....cm
- BMI.....kg/m²
- WC.....cm
- HC.....cm

2. First Visit: Clinical details at baseline

- Stigmata of Liver Disease: 0= No, 1 = Yes
- Tattoo: 0= No, 1 = Yes
- History of Blood Transfusion: 0= No, 1 = Yes
- IVDU: 0= No, 1 = Yes
- ETOH intake: 0= No, 1 = Yes, Occasional, 2 = Yes, frequent-always

if yes gm/day, Duration..... Years

(แอลกอฮอล์ 10กรัมต่อวัน = เบียร์ 350มล. ไวน์ 120มล. หรือบรันดี 45มล.)

- Diabetes/IFG : 0= No, 1 = Yes, IFG, 2 = Yes, DM

if yesYears

If yes, treatment of DM

0= DIET Control,

1= OHA, specify

- Hypertriglyceridemia (>150mg/dl) 0= No, 1 = Yes
- Hypertension : 0= No, 1 = Yes
Specify anti-HT.....
- Use anti-HT for other indications: 0= No, 1 = for CAD,
 2 Yes for CHF without previous diagnosis of HT
- Smoking: 0= No, 1 = Yes, Ex-smoker, 2 = Yes, current smoker
- Obesity by WC or BMI 0= No, 1 = Yes
- History of previous Ischemic Heart Disease: 0= No, 1 = Yes
- History of Cerebrovascular Disease: 0= No, 1 = Yes
- History of Chronic renal failure: 0= No, 1 = Yes
- History of Previous/current malignancy: 0= No, 1 = Yes
if Yes specify.....
- Liver complication 0= No, 1 = Yes
 - Compensated cirrhosis Date_____
 - Decompensated cirrhosis Date_____
 - Hepatocellular carcinoma Date_____
 - SBP Date_____
 - Esophageal variceal bleeding Date_____
- Atherosclerotic related problem 0= No, 1 = Yes
 - Coronary artery disease Date_____
 - Cerebrovascular accident Date_____
- Sleep apnea: 0= No, 1 = Yes
- Current medication
.....

.....
.....

- BW changed during 1 year:
 - yes, wt. gain / loss.....kg/year no
- Exercise 0= No, 1 = Yes

Type of exercise.....

Duration.....min/week

3. Baseline screening blood tests and imaging study for fatty liver:

- HBsAg negative positive pending,
- Anti-HCV negative positive pending
- ANA negative positive pending,
- TFT normal abnormal..... pending
- US/CT/MRI negative presence of increased echogenicity, suggested for fatty liver
- Other tests (Extra from table)

.....

4. FibroScan: result =KPa (dd/mm/yyyy.....)

5. Liver Biopsy (dd/mm/yyyy.....)

NAFLD activity score (NAS)

-steatosis

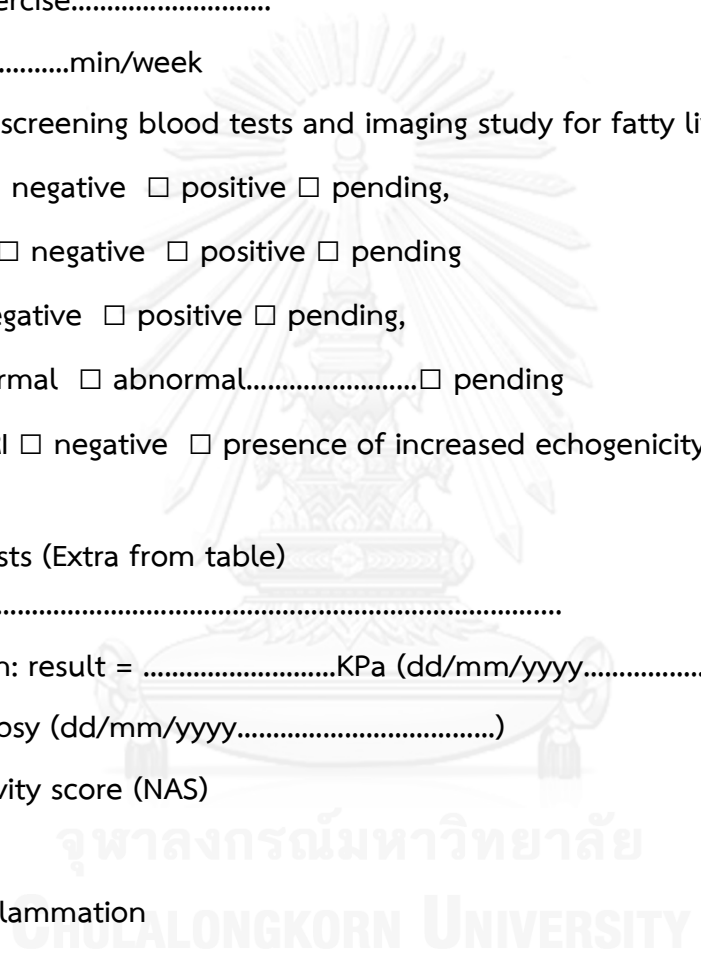
-lobular inflammation

-ballooning

Detail.....

.....

Fibrosis score.....



Time	Baseline	3 mo	6month	9 mo.	12 mo
Date					
Weight (kg)					
BMI (kg/m ²)					
TB(mg/dl)					
DB(mg/dl)					
AST (IU/L)					
ALT (IU/L)					
ALP (IU/L)					
GGT(IU/L)					
Albumin (g/dL)					
Globulin (g/dl)					
INR					
TC (mg/dL)					
Triglyceride(mg /dl)					
HDL(mg/dL)					
FPG (mg/dL)					
HbA1C(%)					
Lactic acid					
Cr					
Na (meq/L)					
K					
Cl					
HCO ₃					
Fibroscan(kPa)					
NAS Score					

-steatosis					
-lobular inflammation					
-ballooning					
Fibrosis					
activity(F0-4)					

6. Laboratory Data at baseline and Follow-up data

7. Treatments/ Suggestions:

Exercise of at least 150 min/week and Diet control

Aim Control BW =kg in 3 months

Consult for Bariatric Surgery: yes no

At 3 month duration of exercise min/week, type of exercise.....

At 6 month duration of exercise min/week, type of exercise.....

At 12 month duration of exercise min/week, type of exercise.....

8. Side effect date, duration from start treatment.....(day/month)

- Nausea/vomiting 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

- Abdominal pain/discomfort/bloating : 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

- Fatigue: 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

-Headache : 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

-Diarrhea : 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

-Loss of appetite: 0= No, 1 = Yes

-Hypoglycemia 0= No, 1 = Yes

if yes 1 Mild 2 Moderate 3 Severe

-Others , specify.....

8.1 Supportive/Symptomatic Treatment 0= No, 1 = Yes

Specify.....

8.2 Stop treatment from clinical trial 0= No, 1 = Yes

บันทึกข้อมูลโดย

.....

(พญ. ศศิพิมพ์ สัตละพันธ์)

.....

(รศ.นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

วันที่.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	ศศิพิมพ์ สัลละพันธ์
วันเดือนปีเกิด	13 มกราคม 2525
สถานะภาพสมรส	โสด
ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรกรรมทางเดินอาหาร
สถานที่ทำงาน	หน่วยอายุรกรรมทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4, เขตปทุมวัน กท. 10330
สถานที่พักอาศัย	1/109 ซีนีเพลสคอนโดมิเนียม ถ.ประชากรซาร์บ่าเพ็ญ ซ.14 ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310 โทรศัพท์ : 081-6819327

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2543 – 2548
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลแม่สอด จ.ตาก	2548 – 2549
แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลอุ้มผาง จ.ตาก	2549 – 2550
ปริญญาและประกาศนียบัตร	
แพทยศาสตรบัณฑิต	2548
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2554
ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก	2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย