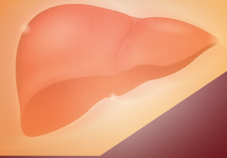


เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Alcohol-associated liver disease (ALD): The Master Class



วันศุกร์ 2566



ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

พ.ท.รศ.ดร.อุทัยรัตน์ จิรพงษ์

แผนกโรคทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



ผู้บรรยาย

ผศ.ดร.สุพจน์ นิมมอน

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



ผู้บรรยาย

รศ.พญ. มณีรัตน์ ชยานุกุลกุล

ภาควิชาเวชศาสตร์ อายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยทางเดินอาหาร ร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

What should Med/GI know about ALD?

ผศ.ดร.สุพจน์ นิมมอน

การดื่มแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับแข็ง (cirrhosis) และนำไปสู่การทำการ liver transplantation ได้ถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการทำ liver transplantation ในยุโรป การดำเนินไปของ alcoholic liver disease (ALD) ซึ่งเกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน นำไปสู่ภาวะ alcoholic fatty liver โดยประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย จะมีการอักเสบของเซลล์ตับและพัฒนาไปเป็น alcoholic steatohepatitis ได้ และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 ที่ยังมีการดื่มแอลกอฮอล์ต่อไปจะมีการพัฒนาไปเป็น alcoholic cirrhosis และร้อยละ 2 ของผู้ป่วย จะเกิด hepatocellular carcinoma (HCC) ได้ในที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจัยที่ทำให้ ALD พัฒนาไปเป็น cirrhosis หรือ liver cancer ได้นั้น แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เช่น พันธุกรรม เพศชาย อาหาร โรคตับอื่น ๆ เป็นต้น ที่อาจเป็นตัวเร่งการดำเนินของโรคได้

การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากจะกระตุ้นการสังเคราะห์อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ lipid peroxidation และ liver cancer ตามมาได้ โดยในเซลล์ตับมีเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพแอลกอฮอล์ คือ alcohol dehydrogenase (ADH) และ CYP2E1 ทำให้ได้เป็น acetaldehyde ที่ยังมีความเป็นพิษต่อเซลล์ตับ และทำให้เกิด hepatitis หรือ liver injury ได้ ทั้งนี้ เอนไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) จะทำการเปลี่ยน acetaldehyde เป็น acetate ที่มีความเป็นพิษน้อยลง ดังนั้น การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากจะทำให้เอนไซม์ในกระบวนการแปรสภาพแอลกอฮอล์เกิดการอิ่มตัว ทำให้เกิดการคั่งของแอลกอฮอล์ หรือ acetaldehyde และเกิดความเป็นพิษขึ้น

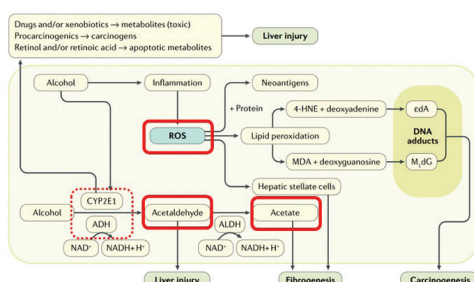
เครื่องดื่มแอลกอฮอล์แต่ละชนิดจะให้ปริมาณแอลกอฮอล์ที่แตกต่างกันไป ตามตารางที่ 1 โดยขนาด 1 ดื่มมาตรฐาน หรือ 1 standard drink จะเท่ากับ 12-14 กรัมของแอลกอฮอล์ เท่ากับเบียร์ที่มีแอลกอฮอล์ 5% ปริมาณ 12 fl. oz. คือ ประมาณ 1 กระป๋อง หรือไวน์ที่มีแอลกอฮอล์ 12% ปริมาณ 5 fl. oz. คือ ประมาณ 1 แก้ว หรือเท่ากับสุราที่มีแอลกอฮอล์ 40% ปริมาณ 1.5 fl. oz. ซึ่งปริมาณของแอลกอฮอล์ที่แต่ละบุคคลดื่มก็จะส่งผลต่อความเสี่ยง ALD กรณีดื่มปานกลาง (moderate drinking) จะเท่ากับปริมาณ 1 ดื่มมาตรฐานต่อวัน ในผู้หญิง และ 2 ดื่มมาตรฐานต่อวัน ในผู้ชาย กรณีดื่มหนัก (heavy drinking) จะเท่ากับปริมาณอย่างน้อย 8 ดื่มมาตรฐานต่อสัปดาห์ ในผู้หญิง และอย่างน้อย 15 ดื่มมาตรฐานต่อสัปดาห์ ในผู้ชาย และกรณีดื่มหนักเป็นพิเศษ เช่น ดื่มตามโอกาส (binge drinking) จะเท่ากับปริมาณอย่างน้อย 4 ดื่มมาตรฐานในเวลา 2 ชั่วโมง ในผู้หญิง และอย่างน้อย 5 ดื่มในเวลา 2 ชั่วโมง ในผู้ชาย ซึ่งการได้รับแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง ร่างกายจะไม่สามารถกำจัดแอลกอฮอล์ออกจากร่างกายได้ทั้งหมด ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษ เช่น alcoholic hepatitis (AH), alcoholic pancreatitis เป็นต้น โดยสามารถใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัย alcohol use disorder (AUD) ตาม DSM-V criteria เพื่อระบุและแก้ไขปัญหาผู้ที่มีความติดแอลกอฮอล์ ซึ่งต้องอาศัย multidisciplinary approach เป็นกลยุทธ์ในการรักษา

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มแต่ละชนิด

ชนิดของเครื่องดื่ม	ปริมาณแอลกอฮอล์ (%)
Vodka	40-95
Tequila	50-51
Gin, Rum, Whiskey	36-50
Liqueurs, Malt	15
Wine	14-16
Beer	4-8

สำหรับกลุ่มผู้ป่วย heavy drinking หรือ binge drinking หรือมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์มาเป็นเวลานานจำเป็นต้องพิจารณาถึง sign ของภาวะ chronic liver disease ดังสรุปได้ในตารางที่ 2 ได้แก่

Metabolic pathways related to alcohol



- Spider nevi (spider angioma) จะมีลักษณะ central arteriole, radiating small vessels และ erythematous base โดยมักเป็นอาการที่พบใน alcoholic cirrhosis หรือเกิดจาก estrogen excess ได้
- Palmer erythema (liver palms) เกิดจาก estrogen excess หรือ non-cirrhosis ได้แก่ pregnancy, familial palmer flushing, rheumatoid arthritis, thyrotoxicosis, leukemia เป็นต้น
- Dupuytren's contracture ซึ่งค่อนข้างมีความสัมพันธ์กับ alcoholic cirrhosis
- Clubbing of fingers โดยอาจพบได้ใน cirrhosis with HPS (hepatopulmonary syndrome) หรือ cystic fibrosis
- Nail change ในผู้ป่วย cirrhosis เช่น Terry's nail, white bands, brittle nail

ตารางที่ 2 แสดง Signs of chronic liver disease

Signs	Mechanism	Frequent association
Spider nevi	Estrogen excess	Alcohol
Palmer erythema	Estrogen excess	
Digital clubbing	Pulmonary shunt	HPS, cystic fibrosis
Dupuytren's contracture	Thickened palmar fascia	Alcohol
Gynecomastia	Estrogen excess	Alcohol, spironolactone
Testicular atrophy	Estrogen excess	Alcohol, hemochromatosis

สำหรับค่าทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัย ALD ได้แก่

- CBC โดยมีภาวะ megaloblastic anemia, thrombocytopenia
- LFTs โดยมี AST>ALT อัตราส่วนมากกว่า 2:1, AST<300-500 U/L ในภาวะ alcoholic hepatitis, ปริมาณ GGT สูงขึ้น เนื่องจากขาดวิตามินที่เป็น cofactor ของ เอนไซม์ที่ใช้ในการแปรรูป GGT ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้น, reverse A:G ใน alcoholic cirrhosis

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัย definite AH ประกอบด้วย เกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิก ร่วมกับการทำ liver biopsy โดยเกณฑ์ทางคลินิกมีดังต่อไปนี้

- เกิดภาวะ jaundice ภายใน 2 เดือน
- ดีมีแอลกอฮอล์มากกว่า 40 g ต่อวัน ในเพศหญิง หรือมากกว่า 60 g ต่อวัน ในเพศชาย ติดต่อกันเป็นเวลายาวนานน้อย 6 เดือน และหยุดดื่มเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 60 วัน ก่อนเกิด jaundice
- AST>50, AST/ALT>1.5 โดยที่ AST และ ALT<400 IU/L
- Serum total bilirubin>3.0 mg/dL

โดยปกติแล้วหากไม่มีการทำ biopsy และพบเกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิกจะจัดให้ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม probable AH แต่หากผู้ป่วยเข้าเกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิกแต่มี potential confounding factor ดังต่อไปนี้ ได้แก่ possible ischemic hepatitis or metabolic liver disease, possible drug-induced liver disease, uncertain alcohol use assessment, presence of atypical laboratory test ก็จะจัดให้ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม possible AH ซึ่งการทำ liver biopsy จะทำให้การวินิจฉัยชัดเจนขึ้น โดยพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อที่พบ ได้แก่ macrovesicular steatosis, ballooned hepatocytes และ neutrophil rich inflammatory infiltrate

ALD เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญโดยเกิดจากการที่ดื่มเกิด chronic inflammation นำไปสู่ภาวะ severe hepatitis, cirrhosis, HCC และการเสียชีวิตได้ในที่สุด ซึ่งเกิดจากพฤติกรรมดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน หรือ AUD ในการวินิจฉัยภาวะ ALD จำเป็นต้องตัดสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้อง นอกจากจะต้องประเมินพฤติกรรมดื่มแอลกอฮอล์ อาการทางคลินิก และค่าทางห้องปฏิบัติการแล้ว การทำ liver biopsy ก็จะช่วยในการวินิจฉัย ALD ได้เป็นอย่างดี

Improving treatment outcome in patients with ALD

พ.ท.รศ.นพ. ศักรินทร์ จิรพงศ์ธร

อุบัติการณ์ของ AUD มีรายงานถึง 280-370 ล้านคนทั่วโลก ซึ่ง AUD เป็นสาเหตุของภาวะ compensated cirrhosis และ decompensated cirrhosis เป็นจำนวนถึง 23.6 ล้านคน และ 2.4 ล้านคน ตามลำดับ โดยอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจาก HCC มีจำนวนถึง 250,000 คน คิดเป็นร้อยละ 1 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด และแอลกอฮอล์จัดเป็นสาเหตุของ non-ACLF (acute-on-chronic liver failure) cirrhosis และ ACLF cirrhosis ถึงร้อยละ 44 และ 41 ตามลำดับ ปัจจุบัน The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ได้แนะนำให้เปลี่ยนนิยาม

ของ alcoholic liver disease (ALD) เป็น alcohol-associated liver disease โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการตีตราทางสังคมต่อผู้ป่วย ALD และครอบครัว

ในกลุ่มผู้ป่วย ALD ที่เกิด alcohol-associated steatohepatitis (ASH) อาจนำไปสู่ภาวะ alcohol-associated cirrhosis (AC) ตามมาได้ สิ่งหนึ่งที่เป็นตัวกำหนด prognosis ของโรค คือ การเกิด fibrosis จากข้อมูล swedish population-based study¹ ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 3,453 คน พบว่า ในกลุ่มที่มี fibrosis มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า 4.07 เท่า (HR = 4.07; 95% CI: 3.28-5.06) และกลุ่มที่มีภาวะ cirrhosis มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า 6.07 เท่า (HR = 6.07; 95% CI: 5.43-6.77) ปัจจุบันมีหลายแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนาย prognosis ของโรค ALD โดย MDF (Maddrey's Discriminant Function) เป็นแบบจำลองที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย หาก MDF score≥32 จะแสดงถึงภาวะ severe AH โดยมีข้อแนะนำให้พิจารณาเริ่มยา corticosteroid ซึ่งจะมีประโยชน์ในการลด liver inflammation หรือกรณี GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score) ≥9 ก็แสดงถึง poor prognosis ซึ่งอาจพิจารณาร่วมกับ MDF score≥32 ในการให้ corticosteroid นอกจากนี้ Lille ก็เป็นอีกแบบจำลองหนึ่งที่ใช้ติดตามและพิจารณาการใช้ corticosteroid ต่อในแผนการรักษาในวันที่ 7 ซึ่งหากการตอบสนองดีก็จะมีประโยชน์ในการให้ corticosteroid ต่อเป็นเวลา 28 วัน โดยการศึกษาของ Forrest และคณะ² ที่ได้ทำ validation ของแบบจำลองต่าง ๆ เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ที่ 28 วัน ก็พบว่าทั้งแบบจำลอง MELD (Model for End-Stage Liver Disease), ABIC (Age-Bilirubin-International Normalized Ratio-Creatinine) และ GAHS มีความแม่นยำในการทำนาย prognosis ของ ALD ได้ดีกว่า MDF จึงควรมีการคำนวณด้วยแบบจำลองอื่น ๆ นอกจาก MDF ในการประเมินอาการของผู้ป่วย เพื่อไม่ให้เสียโอกาสในการได้รับ corticosteroid ที่จะช่วยเพิ่ม survival rate และลด morbidity ได้

American Gastroenterological Association (AGA) ได้แนะนำทั้ง MDF, MELD, ABIC หรือ GAHS โดยหาก MDF score>32 หรือ MELD score>20 จะถือว่า มีภาวะ severe AH และแนะนำให้ใช้ glucocorticoid เช่น methylprednisolone 32 mg ทุกวัน กรณีไม่มีข้อห้ามใช้ เช่น hepatitis B viral infection, tuberculosis หรือ serious infectious disease ซึ่งระยะเวลาในการรักษายังไม่ได้รับบุชต์เจน โดย methylprednisolone ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเกินกว่า 28 วัน ส่วน European Association for the Study of the Liver (EASL) ก็ได้แนะนำ MDF ร่วมกับ GAHS ในการประเมินความรุนแรงของโรค หาก MDF score≥32 และ GAHS≥9 จะแนะนำ prednisolone 40 mg ต่อวัน หรือ methylprednisolone 32 mg ต่อวัน เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้น แต่ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตในระยะยาว ขณะที่ AASLD แนะนำให้ใช้แบบจำลองที่อิงค่าทางห้องปฏิบัติการเป็นหลักในการประเมิน AH โดยหาก MDF score≥32 หรือ MELD score>20 ก็จะพิจารณาการรักษาด้วย corticosteroid ได้แก่ prednisolone 40 mg ต่อวัน โดยให้ทางปาก ซึ่งมีผลในการลดอัตราการเสียชีวิตในช่วง 28 วัน ในผู้ป่วย severe AH อย่างไรก็ตาม หลังจากการให้ corticosteroid เป็นเวลา 7 วัน ควรมีการพิจารณาผลการรักษา หรือ response เพื่อพิจารณาให้ corticosteroid ต่อหรือไม่ด้วย Lille score ซึ่งหากการตอบสนองต่อยาไม่ดี จำเป็นต้องมีการเตรียมการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การทำ liver transplantation เป็นต้น

Prognostic Index of ALD

	Equation	Stratification	Clinical Use
MDF	$MDF = (4.6 \times (PT \text{ test} - control)) + \text{serum bilirubin (mg/dl)}$	Severe: ≥32	Initiate corticosteroids
MELD	$MELD \text{ Score} = 10 \times (0.957 \times \ln(\text{serum creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \ln(\text{serum bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \ln(INR) + 0.643)$	Severe: ≥21, but a continuous scale	Prognosis only
ABIC	$ABIC \text{ Score} = (\text{age} \times 0.1) + (\text{serum bilirubin} \times 0.08) + (\text{serum creatinine} \times 0.3) + (INR \times 0.8)$. Age in years, bilirubin (mg/dL), and creatinine (mg/dL)	High mortality risk: >9 Intermediate: 6.71-9 Low: <6.71	Prognosis only
GAHS		Poor prognosis: ≥9	Initiate corticosteroids if ≥9 and MDF ≥32
Lille	$Lille \text{ Model Score} = (\exp(-R)) / (1 + \exp(-R))$	≥0.45: Nonresponse <0.45: Response	Day 7 cessation or continuation of corticosteroid

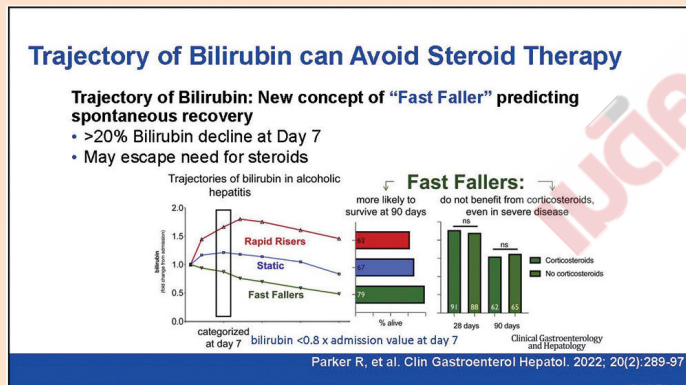
Parker R, et al. J Hepatol. 2019;71(3):586-93

การให้ corticosteroid มีประโยชน์ในการรักษา ASH ข้อมูลจาก STOPAH trial³ เป็นการศึกษาในรูปแบบ multicenter, double-blind, randomized trial โดยศึกษาประสิทธิภาพของ prednisolone และ pentoxifylline ในการรักษา severe AH ในผู้ป่วยจำนวน 1,103 คน โดยพิจารณา primary endpoint คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ผลการศึกษาพบว่า prednisolone ลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย AH ที่ 28 วัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 0.72, p=0.06) ขณะที่ pentoxifylline

ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิต (OR = 1.02, p=0.69) เมื่อพิจารณาอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วัน ทั้ง prednisolone และ pentoxifylline ไม่มีผลในการลดอัตราการเสียชีวิต ข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ สนับสนุนการใช้ steroid เพื่อช่วยเพิ่ม survival rate ในระยะสั้น การศึกษารูปแบบ meta-analysis โดย Louvet และคณะ⁴ ที่วิเคราะห์ประสิทธิภาพของ corticosteroids, pentoxifylline และการใช้ในรูปแบบ combination ในการรักษา AH ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาในรูปแบบ RCT จำนวน 11 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่า การให้ corticosteroid สามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม (HR=0.64; 95% CI 0.48-0.86) หรือ pentoxifylline (HR=0.64; 95% CI 0.43-0.95)

อย่างไรก็ตาม การให้ steroid treatment ใน AH จะเพิ่มอัตราการเกิด infection ได้จากข้อมูลของ STOPAH trial โดยในกลุ่มที่ใช้ prednisolone มีอุบัติการณ์ของ infection เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 13 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002) และข้อมูลการศึกษารูปแบบ prospective ในกลุ่มผู้ป่วย severe ASH ที่มีการยืนยันด้วยผล biopsy พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 25.6 มีการติดเชื้อเมื่อแรกเข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาล และผู้ป่วยที่ได้รับ steroid จำนวนร้อยละ 23.7 เกิด infection ขึ้นหลังจากได้รับยา โดยกลุ่มอาการ infection ที่พบ ได้แก่ bacteremia หรือ SBP, UTI, pneumonia เป็นต้น ที่อาจนำไปสู่การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย corticosteroid จึงจำเป็นต้องติดตามอย่างใกล้ชิด หรือพิจารณาให้ antibiotic แบบ empiric therapy นอกจากนี้ ในการรักษา severe AH ด้วยการให้ corticosteroid อาจให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างจาก clinical trial เนื่องจากปัจจัยอื่น ๆ หรือมีตัวแปรที่ทำให้ผลลัพธ์ต่างจากการศึกษาได้ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ AKI, GI bleeding, pancreatitis, ACLF จะถูก exclude ออกจาก clinical trial ดังนั้น การพิจารณาให้ corticosteroid ในกลุ่มผู้ป่วยในสถานการณ์จริงที่มี characteristics ไม่ตรงกับการศึกษา จำเป็นต้องระมัดระวังในเรื่องของ risk-benefit

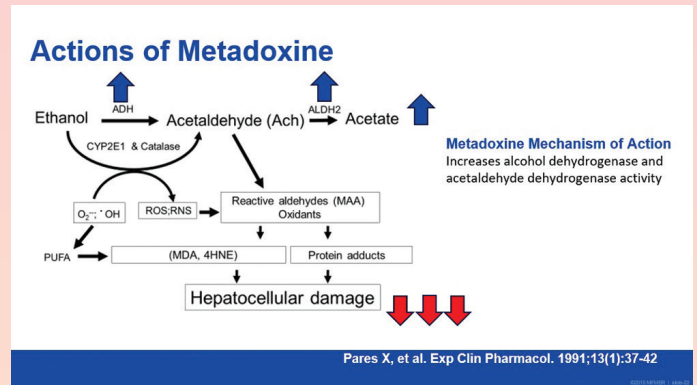
มีข้อมูลสนับสนุนแนวคิด “Fast faller” จากงานวิจัยของ Parker และคณะ⁵ ที่นำมาใช้ในการพิจารณาการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วย severe AH ได้ โดยหากวันที่ 7 ของการรักษาระดับของ bilirubin ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 อาจบ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจมี spontaneous recovery และการให้ corticosteroid อาจไม่จำเป็น เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ผลลัพธ์ของการให้หรือไม่ให้ corticosteroid ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการลดลงของ bilirubin อย่างรวดเร็ว ไม่แตกต่างกัน



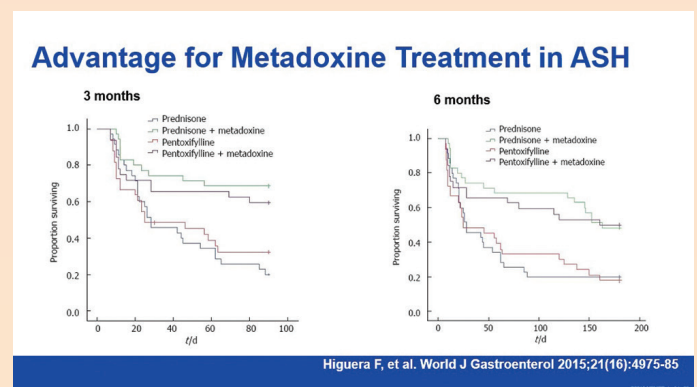
Lille model เป็นอีกแบบจำลองหนึ่งที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อ corticosteroid โดยแบบจำลองนี้ประกอบด้วยพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ประเมิน ณ วันที่ 7 ของการรักษา ได้แก่ age, renal insufficiency, albumin, prothrombin time, bilirubin และ evolution of bilirubin กลุ่ม complete responder หรือ Lille≤0.16 อัตราการมีชีวิตรอดจะสูง แต่กลุ่ม null responder หรือ Lille≥0.56 จะมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ต่ำกว่า โดยพบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วย severe AH จะจัดอยู่ในกลุ่ม non-responders นอกจากนี้ ยังสามารถใช้ Lille เป็นเครื่องมือทำนายอัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือนได้อีกด้วย

Metadoxine เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะ AH เนื่องจากสามารถลด liver inflammation ได้ metadoxine สังเคราะห์จากกระบวนการ ion-pairing จากโมเลกุลของ pyridoxine หรือวิตามินบี 6 และ pyrrolidone carboxylate หรือ pyroglutamic acid โดยมีกลไกในการออกฤทธิ์ที่เพิ่ม activity ของเอนไซม์ ADH และ ALDH ทำให้การเกิด toxic molecule เช่น ROS, MDA, protein adduct ที่เป็นผลจากแอลกอฮอล์ลดลง จึงป้องกันการเกิด hepatocellular damage ได้ ส่วนประโยชน์อื่น ๆ ของ metadoxine ได้แก่ การลดภาวะ craving จึงช่วยบรรเทาความต้องการในการดื่มแอลกอฮอล์, ยับยั้ง adipogenesis, เพิ่มปริมาณ reduced glutathione, ยับยั้ง TNF- α ซึ่งเป็นผลช่วยลดการอักเสบ จากผลการศึกษาประสิทธิภาพของ metadoxine ในการรักษา alcoholic fatty liver ของ Caballeria และคณะ⁶ ในรูปแบบ

randomized double-blind, placebo-control trial พบว่า metadoxine ขนาด 1,500 mg ต่อวัน เป็นเวลา 90 วันสามารถลด liver function test ได้แก่ AST, ALT, γ -GT, alkaline phosphatase ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo และ metadoxine ยังสามารถลดภาวะ steatosis ลงได้ โดยจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม moderate-severe steatosis มีจำนวนน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo



การศึกษาระยะประสิทธิผลของ metadoxine ต่อ survival rate ในผู้ป่วย severe ASH โดย Higuera-de la Tijera และคณะ⁷ เป็นการศึกษาในรูปแบบ open-label, randomized trial ที่ได้รวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 135 คน โดยผู้เข้าร่วมการศึกษามีก่อนหน้าจะถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับ metadoxine ร่วมกับ prednisolone, metadoxine ร่วมกับ pentoxifylline, prednisolone หรือ pentoxifylline เป็นเวลา 30 วัน จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ metadoxine ร่วมกับ prednisolone หรือ metadoxine ร่วมกับ pentoxifylline มี survival rate สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ prednisolone หรือ pentoxifylline เพียงชนิดเดียวที่ 3 และ 6 เดือนของการศึกษา นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ metadoxine ร่วมกับ prednisolone มีอุบัติการณ์การเกิด complication จาก cirrhosis ได้แก่ hepatic encephalopathy และ hepatorenal syndrome น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone เพียงอย่างเดียว metadoxine ในขนาด 500-2,000 mg ต่อวัน ยังให้ประโยชน์ในแง่ของการลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ โดยสามารถลด alcohol craving score และ alcohol intake per week ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) จากการศึกษาของ Leggio และคณะ⁸ ที่ได้ทำการศึกษาเป็นเวลา 2-42 วัน และการศึกษาที่ยังพบว่า AST/ALT ratio ลดลงหลังจากใช้ metadoxine (p = 0.03) อีกด้วย



การพิจารณา diet and nutrition support ในผู้ป่วย ALD ก็มีความสำคัญ นอกเหนือจากการช่วยให้ผู้ป่วยเลิกดื่มแอลกอฮอล์ได้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วย (protein energy malnutrition; PEM) หากภาวะทุพโภชนาการมีความรุนแรงก็จะยิ่งส่งเสริมความเสี่ยงในการเกิด complication เช่น hepatic encephalopathy รวมถึง decompensated cirrhosis ตามมา ดังนั้น การดูแลโภชนาการก็มีความสำคัญต่อตัวโรคในระยะยาว และผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีตามไปด้วย การให้ enteral nutrition therapy มีเป้าหมายให้ผู้ป่วยได้รับ 35-40 kcal ต่อน้ำหนักตัว เนื่องจากการได้รับปริมาณสารอาหารน้อยกว่า 21.5 kcal ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน จะเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต แต่อย่างไรก็ตาม การให้อาหารแบบ intensive enteral nutrition เช่น การให้อาหารทาง force feeding tube อาจจะทำให้เกิดปัญหา และไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด

ALD เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยการเกิดภาวะ chronic inflammation ที่ดับจะนำไปสู่ภาวะ severe hepatitis, cirrhosis, cancer และการเสียชีวิตได้ ดังนั้น หลักการในการจัดการกับภาวะ ALD จำเป็นที่จะต้องให้ผู้ป่วยหยุดดื่มแอลกอฮอล์ มีการประเมินความรุนแรงของโรคด้วยเครื่องมือ และพิจารณาการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม รวมถึงส่งเสริมโภชนาการของผู้ป่วยให้เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว metadoxine มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย ALD โดยเพิ่มการขจัดแอลกอฮอล์ออกจากร่างกาย, เพิ่มระดับ glutathione และลดภาวะ oxidative stress ที่ตับ, ยับยั้ง adipogenesis และ TNF- α ทำให้ความเป็นพิษของแอลกอฮอล์ต่อตับลดลง และ metadoxine ยังมีผลลดภาวะ craving ในผู้ป่วยได้ โดยมีข้อมูลจากการศึกษาสนับสนุนการใช้ metadoxine ร่วมกับ prednisolone ว่ามีประโยชน์มากกว่าการใช้ prednisolone เพียงอย่างเดียวในกลุ่มผู้ป่วย severe ASH ที่ระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามข้อมูลประสิทธิภาพของ metadoxine เพิ่มเติมจากการศึกษาในรูปแบบ RCT อื่น ๆ ต่อไป

Liver transplantation in patients with ALD: Current status and future directions

รศ.พญ. มณีนรัตน์ ขยานัทธ์กุล

สถานการณ์ปัจจุบันผู้ป่วย ALD ที่มีการทำ liver transplantation (LT) ในสหภาพยุโรปคิดเป็นจำนวนร้อยละ 20 และในสหรัฐอเมริกาคิดเป็นจำนวนร้อยละ 35 ของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ LT ทั้งหมด โดยจากสถิติผู้ป่วย ALD มีแนวโน้มในการทำ LT สูงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 โดยหลังจากทำ LT พบว่า อัตราการมีชีวิตรอดที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 90 และอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 70-80 ทั้งในกลุ่มที่ปลูกถ่ายตับก่อนที่ จะหยุดแอลกอฮอล์ครบ 6 เดือน (early LT) หรือในกลุ่มที่ปลูกถ่ายตับหลังหยุดแอลกอฮอล์ครบอย่างน้อย 6 เดือน (standard LT)

เพื่อให้แน่ใจได้ว่าการทำงานของตับจะยังอยู่ในเกณฑ์ที่ดีหลังการปลูกถ่ายตับ สิ่งสำคัญ คือ หลังจาก LT ผู้ป่วยจะต้องไม่กลับไปดื่มแอลกอฮอล์อีก ซึ่งจำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ โดยปัจจัยเหล่านี้สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยอาจจะกลับไปมีพฤติกรรมดื่มน้ำแอลกอฮอล์อีกครั้ง (alcohol relapse) ได้แก่

- Psychiatric comorbidities เช่น depression, anxiety, schizophrenia
- หยุดดื่มแอลกอฮอล์น้อยกว่า 6 เดือน ก่อนทำ LT
- มีประวัติเข้ารับการบำบัดการดื่มน้ำแอลกอฮอล์แล้วล้มเหลว
- อยู่ตัวคนเดียว (social isolation) หรือไม่มีการสนับสนุนจากครอบครัว
- มีประวัติคนในครอบครัวเป็น AUD
- เสพติดสารเสพติดอื่น ๆ และสูบบุหรี่

หากผู้ป่วย ALD มีปัจจัยเหล่านี้อย่างน้อย 1 ข้อ ก็จะมีความเสี่ยงในการเกิด alcohol relapse โดยระยะเวลาในการหยุดการดื่มน้ำแอลกอฮอล์ของผู้ป่วย ไม่สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยจะกลับไปมีพฤติกรรมดื่มน้ำแอลกอฮอล์ได้อีกหรือไม่ จากสถิติผู้ป่วยที่มีภาวะ alcohol relapse หลังทำ LT ที่ระยะเวลา 1 ปี เท่ากับร้อยละ 8-20 และที่ระยะเวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยที่ทำ LT ทั้งหมด ผลการศึกษายังพบว่า พฤติกรรมการกลับไปดื่มน้ำแอลกอฮอล์ในกลุ่ม ALD และ non-ALD หลังทำ LT ไม่แตกต่างกัน โดยมีจำนวนร้อยละ 4 และร้อยละ 5 ในกลุ่ม ALD และ non-ALD ที่ระยะเวลา 6 เดือน ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 17 และร้อยละ 16 ในกลุ่ม

ALD และ non-ALD ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ LT ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ยอมรับให้ผู้ป่วยดื่มได้เท่ากับ 1-40 g ต่อวัน ในเพศชาย และ 1-20 g ต่อวัน ในเพศหญิง เนื่องจากพบว่า การที่ผู้ป่วยดื่มน้ำแอลกอฮอล์ตามโอกาสหรือดื่มในปริมาณ moderate drinking ไม่มีผลต่อ graft survival ที่ปลูกถ่ายเข้าไป แต่อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมี alcohol relapse และมีพฤติกรรมดื่มน้ำแอลกอฮอล์แบบ heavy drinking จะนำไปสู่การเกิด fibrosis ของตับได้อย่างรวดเร็ว และสูญเสีย graft ได้ โดยจากจำนวนผู้ป่วย LT ที่กลับไปมีพฤติกรรมดื่มน้ำแอลกอฮอล์แบบ heavy drinking ร้อยละ 30 จะมีการพัฒนาไปเป็น cirrhosis ได้ภายใน 5 ปี

การทำ early LT ในผู้ป่วย severe AH เริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภายในระยะเวลา 6 เดือน สูงถึงร้อยละ 75-80 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำ early LT ได้แก่ first decompensating event, ปฏิกิริยาโรคทางจิตเวช, มีการสนับสนุนหรือดูแลจากครอบครัวที่ดี, ให้คำสัญญาที่จะเลิกดื่มน้ำแอลกอฮอล์อย่างเด็ดขาด รวมถึงตระหนักถึงปัญหาของการดื่มน้ำแอลกอฮอล์ เพื่อลดโอกาสที่ผู้ป่วยหลังจากทำ LT แล้วจะกลับไปดื่มน้ำแอลกอฮอล์อีก แต่อย่างไรก็ตาม มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินเพื่อทำ LT เท่านั้นที่เข้าเงื่อนไขดังกล่าวทั้งหมด ผลการศึกษาโดย Wu และคณะ⁹ จากการทำ early LT พบว่า survival rate ที่ 6 เดือน เท่ากับร้อยละ 77-100 ขณะที่ 3 ปี อยู่ที่ร้อยละ 84 โดยอุบัติการณ์ของ alcohol relapse หลังจากทำ LT ที่เวลา 1 ปี เท่ากับร้อยละ 25 ขณะที่เวลา 3 ปี หลังจากทำ LT พบว่า alcohol relapse อยู่ที่ร้อยละ 34 ผลการศึกษายังพบว่า ในผู้ป่วยที่ทำ early LT จะมี life expectancy สูงกว่าในกลุ่มที่ทำ LT หลังจากรอให้ผู้ป่วยหยุดดื่มน้ำแอลกอฮอล์เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน (delayed LT) ถึง 4.49 เท่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มี Lille score เท่ากับ 0.5-0.8 หรือ MELD score >32 การที่ผู้ป่วยมี alcohol relapse ภายใน 1 ปี จะมี survival rate ที่ต่ำลงทั้งในกลุ่มที่ดื่มหนักหรือไม่ก็ตาม ดังนั้น ผลลัพธ์จากการศึกษาที่กล่าวมาจึงเป็นเหตุผลให้การทำ early LT ในกลุ่ม severe AH เพิ่มมากขึ้นจนถึงร้อยละ 50 ของ transplant center ทั้งหมดในสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.2018

จากการศึกษาในรูปแบบ cohort study โดย Herrick-Reynolds และคณะ¹⁰ ที่ได้ศึกษาผลลัพธ์ของการทำ early LT เปรียบเทียบกับ standard LT ในกลุ่มผู้ป่วย ALD พบว่า ช่วงอายุในกลุ่มผู้ป่วย early LT น้อยกว่า และมี MELD score สูงกว่า การทำ early LT และ standard LT ให้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน โดยพบว่ามี 1-year survival rate อยู่ที่ร้อยละ 94.1 และร้อยละ 95.9 ตามลำดับ และ 3-year survival rate อยู่ที่ร้อยละ 83.0 และร้อยละ 78.6 ตามลำดับ ในขณะที่เดียวกันทั้งในกลุ่ม early LT และ standard LT ให้ relapse rate ที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 12 และร้อยละ 9 ตามลำดับ

สำหรับประเทศไทยเพิ่งมีการเผยแพร่แนวทางปฏิบัติกรดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับโดยสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2565 เนื่องจากประเทศไทยมีการบริจาคอวัยวะค่อนข้างน้อยจึงไม่พิจารณาทำ LT ในผู้ที่กำลังดื่มน้ำแอลกอฮอล์ โดยอาจพิจารณา early LT ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นกรณีไป อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ในการพิจารณาทำ LT จะต้องมีความเข้มงวดเพื่อไม่ให้เสี่ยงต่อการเกิด alcohol relapse

การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย severe AH ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ LT ควรไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด alcohol relapse เพื่อเพิ่มอัตราการอยู่รอดของตับที่ปลูกถ่าย และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, Söderling J, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. Gut. 2021;70(1):170-179.
- Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, et al. Application of prognostic scores in the STOPAH trial: Discriminant function is no longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2018;68(3):511-518.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2015;372(17):1619-1628.
- Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo-a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. Gastroenterology. 2018;155(2):458-468.e8.
- Parker R, Cabezas J, Altamirano J, et al. Trajectory of Serum Bilirubin Predicts Spontaneous Recovery in a Real-World Cohort of Patients With Alcoholic Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(2):e289-e297.
- Caballería J, Parés A, Brú C, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver. J Hepatol. 1998;28(1):54-60.
- Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. World J Gastroenterol. 2015;21(16):4975-4985.
- Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A, et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. Hum Psychopharmacol. 2011;26(8):554-559.
- Wu T, Morgan TR, Klein AS, Volk ML, Saab S, Sundaram V. Controversies in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. Ann Hepatol. 2018;17(5):759-768.
- Herrick-Reynolds KM, Punched G, Greenberg RS, et al. Evaluation of Early vs Standard Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease. JAMA Surg. 2021;156(11):1026-1034.