Journal of the Association of General Surgeons of Thailand under the Royal Patronage of HM the King
วารสารสมาคมศัลยแพทย์ทั่วไปแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์
Journal homepage : https://he02.tci-thaijo.org/index.php/agstjournal



Original Article

ประสิทธิผลของ Ursodeoxycholic Acid (Ursolin) ในการสลายนิ่วในถุงน้ำดีของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ: การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม

ธนากร วรรณกุล
กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

บทนำ: Ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นยาที่มีบทบาทในการละลายนิ่วในถุงน้ำดีชนิดคอเลสเตอรอล อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของ UDCA ในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการยังมีจำกัด การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษานิ่วในถุงน้ำดีระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ UDCA และผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับ UDCA

วิธีการศึกษา: การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแบบสองกลุ่มขนาน ดำเนินการในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ จำนวน 40 ราย สุ่มจัดสรรในอัตราส่วน 1:1 เป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 20 ราย ซึ่งได้รับ Ursolin (ursodeoxycholic acid) ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน และกลุ่มควบคุม จำนวน 20 ราย ซึ่งได้รับการดูแลตามมาตรฐาน ประเมินนิ่วในถุงน้ำดีด้วยอัลตราซาวนด์ก่อนเริ่มการศึกษาและเมื่อครบ 6 เดือน ผลลัพธ์หลักคือการละลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ วิเคราะห์เปรียบเทียบด้วย Fisher's exact test และรายงานอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratio; RR) และความแตกต่างของความเสี่ยง (risk difference; RD) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ส่วนการเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Welch's two-sample *t*-test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่ม UDCA กลุ่มละ 20 ราย อายุเฉลี่ย 50.5 ± 7.3 ปี และ 49.6 ± 7.5 ปี ตามลำดับ เมื่อครบ 6 เดือน พบการละลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ในกลุ่มควบคุม 4 ราย (ร้อยละ 20.0) และกลุ่ม UDCA 8 ราย (ร้อยละ 40.0) คิดเป็น RR 2.00 (95% CI 0.72–5.59) และ RD ร้อยละ 20.0 (95% CI −7.7 ถึง 47.7) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.301) ในผู้เข้าร่วมที่สามารถประเมินการเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วได้ 34 ราย พบว่าขนาดนิ่วเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย +0.56 ± 1.31 มิลลิเมตรในกลุ่มควบคุม และ −2.89 ± 2.56 มิลลิเมตรในกลุ่ม UDCA โดยมีความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระหว่างกลุ่มเท่ากับ −3.45 มิลลิเมตร (95% CI −4.87 ถึง −2.04; p < 0.001) การตอบสนองทางอัลตราซาวนด์โดยรวมแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.010) ขณะที่การเปลี่ยนแปลงของค่า AST, ALT และ ALP ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

สรุปผลการวิจัย: การศึกษานำร่องครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการซึ่งได้รับ ursodeoxycholic acid เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีอัตราการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์สูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่การเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วและการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังไม่เพียงพอที่จะยืนยันประสิทธิผลของยา จึงควรมีการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดตัวอย่างเหมาะสมเพื่อยืนยันผลต่อไป

คำสำคัญ: นิ่วในถุงน้ำดี, Ursodeoxycholic acid, UDCA, Ursolin, การละลายนิ่ว, การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม

Submission 24 August 2026 | Revised 18 October 2026 | Accepted 25 October 2026 | Published online 31 October 2026

***ผู้นิพนธ์หลัก:** **นพ.ธนากร วรรณกุล,** กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี เลขที่ 33 ถนน เพาะนิยม ตำบล หมากแข้ง อำเภอเมืองอุดรธานี จังหวัด อุดรธานี รหัสไปรษณีย์ 41000 อีเมล: maimd37@outlook.com

Journal of the Association of General Surgeons of Thailand under the Royal Patronage of HM the King
วารสารสมาคมศัลยแพทย์ทั่วไปแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์
Journal homepage : https://he02.tci-thaijo.org/index.php/agstjournal



Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (Ursolin) in Dissolving Gallbladder Stones in Asymptomatic Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial

Thanakorn Wannakul, M.D.[1,*]

Department of Surgery, Udonthani Hospital

ABSTRACT

Introduction: Ursodeoxycholic acid (UDCA) has a role in the dissolution of cholesterol gallstones. However, evidence regarding the effectiveness of UDCA in patients with asymptomatic gallstones remains limited. This study aimed to compare gallstone treatment outcomes between patients receiving UDCA and those receiving standard care without UDCA.

Methods: This was a two-group, parallel, pilot randomized controlled trial involving 40 patients with asymptomatic gallstones. Participants were randomly allocated in a 1:1 ratio to an intervention group (n=20), receiving Ursolin (ursodeoxycholic acid) 250 mg twice daily for 6 months, or a control group (n=20), receiving standard care. Gallstones were assessed by ultrasonography at baseline and at 6 months. The primary outcome was complete gallstone dissolution. The proportions between groups were compared using Fisher's exact test, and treatment effects were reported as risk ratio (RR) and risk difference (RD) with 95% confidence intervals (CI). Changes in gallstone size were compared between groups using Welch's two-sample t-test. Statistical significance was set at 0.05.

Results: A total of 40 participants were included, with 20 participants in each group. The mean ages were 50.5 ± 7.3 years in the control group and 49.6 ± 7.5 years in the UDCA group. At 6 months, complete gallstone dissolution was observed in 4 patients (20.0%) in the control group and 8 patients (40.0%) in the UDCA group (RR 2.00; 95% CI 0.72–5.59; RD 20.0%; 95% CI −7.7 to 47.7; $p = 0.301$), with no statistically significant difference between groups. Among 34 participants in whom changes in gallstone size could be assessed, the mean changes were +0.56 ± 1.31 mm in the control group and −2.89 ± 2.56 mm in the UDCA group. The mean difference in change between groups was −3.45 mm (95% CI −4.87 to −2.04; $p < 0.001$). The overall ultrasonographic response differed significantly between the two groups ($p = 0.010$), whereas changes in AST, ALT, and ALP did not differ significantly between groups.

Conclusion: This pilot study found that patients with asymptomatic gallstones who received ursodeoxycholic acid for 6 months had a higher rate of complete gallstone dissolution than the control group, although the difference was not statistically significant. In contrast, changes in gallstone size and ultrasonographic responses differed significantly between groups. However, the findings are insufficient to confirm the efficacy of the treatment. Further randomized controlled trials with adequate sample sizes are warranted to confirm these findings.

Keywords: gallstones; ursodeoxycholic acid; UDCA; Ursolin; gallstone dissolution; randomized controlled trial

Submission 24 August 2026 | Revised 18 October 2026 | Accepted 25 October 2026 | Published online 31 October 2026

Corresponding Authors: **Thanakorn Wannakul,** Department of Surgery, Udonthani Hospital, 33 Popniyom Road, Mak Khaeng, Mueang Udon Thani, Udon Thani 41000, Thailand. e-mail: maimd37@outlook.com

Journal of the Association of General Surgeons of Thailand under the Royal Patronage of HM the King
วารสารสมาคมศัลยแพทย์ทั่วไปแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์
Journal homepage : https://he02.tci-thaijo.org/index.php/agstjournal



บทนำ

โรคนิ่วในถุงน้ำดี (cholelithiasis) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่พบได้บ่อย โดยมีรายงานในประเทศสหรัฐอเมริกาว่าประชากรวัยผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 10–20 มีนิ่วในถุงน้ำดี และแนวโน้มความชุกของโรคเพิ่มขึ้น[1] ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีมีหลายประการ ได้แก่ อายุ เพศหญิง ภาวะอ้วน การตั้งครรภ์ ปัจจัยทางพันธุกรรมและครอบครัว รวมถึงปัจจัยด้านเมแทบอลิซึมและพฤติกรรมสุขภาพ1 การเกิดนิ่วสัมพันธ์กับความผิดปกติขององค์ประกอบของน้ำดีร่วมกับการเคลื่อนไหวและการบีบตัวของถุงน้ำดีที่ลดลง ส่งผลให้เกิดการตกผลึกและรวมตัวเป็นก้อนนิ่ว[2] ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีนิ่วในถุงน้ำดีไม่แสดงอาการ และอาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางรังสีวิทยา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางส่วนอาจพัฒนาไปสู่อาการหรือภาวะแทรกซ้อนจากนิ่ว เช่น การอุดตันของทางเดินน้ำดี การอักเสบของถุงน้ำดี (cholecystitis) การอักเสบของท่อน้ำดี (cholangitis) และตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)[2,3]

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนิ่วในถุงน้ำดีพิจารณาตามอาการ ภาวะแทรกซ้อน และลักษณะของนิ่ว โดยการผ่าตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy) เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีภาวะแทรกซ้อนจากนิ่ว ขณะที่ผู้ป่วยที่มีนิ่วในถุงน้ำดีแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic gallstones) ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างไม่รุนแรง และสามารถใช้แนวทางเฝ้าระวังและติดตามอาการ (expectant management) ได้ โดยไม่แนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดีเป็นกิจวัตรในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงไม่มีอาการในระยะติดตาม[4,5] สำหรับการรักษาด้วยยาละลายนิ่ว อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกอย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัติของ European Association for the Study of the Liver (EASL)[6,7] ไม่แนะนำให้ใช้การละลายนิ่วด้วยยาเป็นการรักษาตามปกติ เนื่องจากข้อจำกัดด้านอัตราความสำเร็จ การกลับเป็นซ้ำ และการขาดหลักฐานยืนยันประโยชน์ในการป้องกันอาการหรือภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก

Ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นกรดน้ำดีชนิด hydrophilic bile acid ที่ช่วยลดการหลั่งคอเลสเตอรอลเข้าสู่น้ำดีและลดภาวะ cholesterol supersaturation ส่งผลให้สภาวะภายในน้ำดีเอื้อต่อการละลายของนิ่วคอเลสเตอรอลอย่างค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งอาจปรากฏเป็นการลดขนาดนิ่วหรือการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ ทั้งนี้ การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นอยู่กับขนาดและองค์ประกอบของนิ่ว โดยเฉพาะนิ่วคอเลสเตอรอลที่ไม่ทึบรังสี ไม่มีแคลเซียมสะสม และผู้ป่วยมีการทำงานของถุงน้ำดีที่เหมาะสม[8–11]

การศึกษาทางคลินิกพบว่าการรักษาด้วย UDCA สามารถทำให้นิ่วละลายได้ในผู้ป่วยบางส่วน แต่ผลการรักษามีความแตกต่างกันตามลักษณะของผู้ป่วยและนิ่ว[12] นอกจากนี้การศึกษาของ Hyun และ คณะ13ที่ใช้กรดน้ำดีชนิด UDCA ร่วมกับ chenodeoxycholic acid ในผู้ป่วยที่มีนิ่วขนาดไม่เกิน 15 มิลลิเมตร อัตราการบีบตัวของถุงน้ำดี ≥ 50% มีลักษณะโปร่งแสงในภาพถ่ายรังสีธรรมดา และผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย รายงานอัตราการละลายของนิ่วร้อยละ 45.1 หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน และพบว่าขนาดของนิ่วมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

แม้จะมีหลักฐานเกี่ยวกับการใช้ UDCA ในการละลายนิ่วคอเลสเตอรอล แต่ข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ โดยเฉพาะใน



บริบทของประเทศไทยยังมีจำกัด การศึกษานำร่องแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของการได้รับ UDCA กับการดูแลตามมาตรฐานต่อการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์และการเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วที่ระยะเวลา 6 เดือน เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการศึกษายืนยันผลในอนาคต

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองนำร่องแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (A pilot randomized controlled trial; RCT) แบบสองกลุ่มขนาน (parallel-group design) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของ ursodeoxycholic acid (UDCA; Ursolin) กับการดูแลตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่ตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีโดยไม่มีอาการ โดยจัดสรรผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้าสู่กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1:1 ด้วยวิธี block randomization

ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการจัดสรรเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

กลุ่มทดลอง: ได้รับยา Ursolin (ursodeoxycholic acid; UDCA) ขนาด 250 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น รวมขนาดยา 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับการดูแลตามมาตรฐาน

กลุ่มควบคุม: ได้รับการดูแลและติดตามตามมาตรฐานของโรงพยาบาล โดยไม่ได้รับ ursodeoxycholic acid ตลอดระยะเวลาศึกษา 6 เดือน

ผู้เข้าร่วมทั้งสองกลุ่มได้รับการประเมินข้อมูลพื้นฐานและตรวจอัลตราซาวนด์ถุงน้ำดีก่อนเริ่มการศึกษา และได้รับการประเมินซ้ำเมื่อครบ 6 เดือน เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของนิ่วในถุงน้ำดี

กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ 18–70 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดีจากการตรวจอัลตราซาวนด์โดยไม่มีอาการที่สัมพันธ์กับนิ่วในถุงน้ำดี และเข้ารับการรักษาหรือติดตามที่โรงพยาบาลอุดรธานี รวมทั้งมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็ก (pilot randomized controlled trial) โดยกำหนดขนาดตัวอย่างจำนวน 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ ursodeoxycholic acid (UDCA) และกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 20 ราย การกำหนดขนาดตัวอย่างเดิมอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Tsukanov และคณะ[14] ซึ่งรายงานความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีนิ่วหลายก้อน (multiple gallstones) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ UDCA และกลุ่มควบคุม โดยคำนวณได้กลุ่มละ 16 ราย และเพิ่มจำนวนเพื่อรองรับการสูญหายระหว่างการติดตามร้อยละ 20 เป็นกลุ่มละ 20 ราย รวมทั้งสิ้น 40 ราย

อย่างไรก็ตาม ตัวแปรที่ใช้ในการประมาณขนาดตัวอย่างดังกล่าวไม่ตรงกับผลลัพธ์หลักของการศึกษาปัจจุบัน ซึ่งกำหนดเป็นอัตราการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ (complete gallstone dissolution) ที่ระยะเวลา 6 เดือน ดังนั้น ขนาดตัวอย่างจึงไม่สามารถรับประกันอำนาจทางสถิติที่เพียงพอสำหรับการทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์หลักระหว่างกลุ่มได้ และผลการศึกษาควรได้รับการตีความเป็นหลักฐานเบื้องต้นเพื่อประกอบการวางแผนการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างเหมาะสมในอนาคต

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 18–70 ปี



2. ตรวจพบ gallstones โดยไม่มีอาการ (asymptomatic)

3. ผู้ป่วยที่ถุงน้ำดียังคงทำงานได้ปกติ โดยได้รับการประเมินผ่านการตรวจทางคลินิกหรือผลการตรวจที่เกี่ยวข้อง

4. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยการลงนามในเอกสารยินยอม (Informed Consent Form)

เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับแข็ง, ตับอักเสบเรื้อรัง, หรือโรคโลหิตจางจาก Thalassemia

2. ผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน (acute cholecystitis) หรือภาวะอุดตันของท่อน้ำดี

3. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่อาจส่งผลต่อความร่วมมือ เช่น dementia, stroke, หรือ mental retardation

4. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

5. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Ursodeoxycholic Acid

6. ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา cholestyramine, colestipol, aluminium hydroxide หรือยาที่มี ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับ UDCA และไม่สามารถหยุดหรือแยกเวลาในการรับประทานได้

7. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

การปกปิด (Blinding)

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มเปิดฉลาก และปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ (PROBE design) ผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาทราบการจัดกลุ่ม แต่ผู้ประเมินอัลตราซาวนด์ (endpoint assessor) และนักสถิติถูกปกปิด ไม่ให้ทราบกลุ่มรักษาเพื่อลดการเกิด measurement/assessment bias

การปกปิดลำดับการสุ่ม (Allocation concealment)

ใช้ block randomization 1:1 โดยบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการคัดเลือกผู้ป่วยสร้างลำดับการสุ่มและบรรจุใน ซองทึบแสง เปิดซองเฉพาะหลังคัดเข้าเสร็จสิ้น เพื่อป้องกัน selection bias

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วยยา ursodeoxycholic acid (UDCA; Ursolin) แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมการศึกษา และการตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องเพื่อประเมินผลลัพธ์ของนิ่วในถุงน้ำดี

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์และให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1:1 โดยใช้วิธี block randomization ตามลำดับการสุ่มที่จัดเตรียมไว้ล่วงหน้า

กลุ่มทดลอง (intervention group) ได้รับยา Ursolin ซึ่งมีตัวยาสำคัญคือ ursodeoxycholic acid ขนาด 250 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น รวมขนาดยา 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับการติดตามตามมาตรฐานของโรงพยาบาล

กลุ่มควบคุม (control group) ไม่ได้รับยา ursodeoxycholic acid และได้รับการดูแลตามมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ โดยใช้แนวทางเฝ้าระวังและติดตามอาการ (expectant management) ไม่ได้รับยาละลายนิ่วในระหว่างการศึกษา ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมได้รับการประเมินอาการทางคลินิก การให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะแทรกซ้อนของนิ่วในถุงน้ำดี และแนวทางการเข้ารับการตรวจรักษาเมื่อมีอาการผิดปกติ รวมถึงได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ติดตามผลเมื่อครบระยะเวลา 6 เดือน เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของนิ่วตามเกณฑ์ผลลัพธ์ที่กำหนดไว้ในการศึกษา



ผู้เข้าร่วมทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องเพื่อประเมินนิ่วในถุงน้ำดี ณ ระยะเริ่มต้นและเมื่อครบ 6 เดือน โดยประเมินการมีหรือไม่มีนิ่ว จำนวนก้อน ขนาดของนิ่ว และการพบ sludge ในถุงน้ำดี ผู้ประเมินผลอัลตราซาวนด์ได้รับการปกปิดข้อมูลกลุ่มการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาเพื่อลดความเสี่ยงของ assessment bias

แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

ผู้วิจัยจัดทำแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย (case record form/data collection form) เพื่อรวบรวมข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วม เช่น อายุ เพศ และโรคร่วม ข้อมูลทางคลินิกและผลอัลตราซาวนด์ของนิ่วในถุงน้ำดี ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ AST, ALT และ ALP ทั้งก่อนเริ่มการศึกษาและที่ 6 เดือน ข้อมูลการได้รับยา UDCA การมาติดตามการรักษา ตลอดจนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลได้รับการตรวจสอบความครบถ้วนและวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Stata โดยข้อมูลเชิงปริมาณนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพนำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ

การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ การสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน ดำเนินการตามหลัก intention-to-treat (ITT) โดยวิเคราะห์ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 รายตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มจัดสรรตั้งแต่เริ่มต้น กลุ่มละ 20 ราย สำหรับผลลัพธ์รองด้านการเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่ว ดำเนินการวิเคราะห์เฉพาะผู้เข้าร่วมที่มีข้อมูลขนาดนิ่วเชิงปริมาณครบถ้วนทั้งก่อนและหลังการรักษา (available-case analysis) จำนวน 34 ราย โดยไม่มีการแทนค่าข้อมูลที่ไม่สามารถประเมินได้ (no imputation)

ผลลัพธ์หลัก คือ การละลายของนิ่วในถุงน้ำดีอย่างสมบูรณ์ที่ 6 เดือน (complete gallstone dissolution) โดยกำหนดเป็นการไม่พบนิ่วจากการตรวจอัลตราซาวนด์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม UDCA และกลุ่มควบคุมด้วย Fisher's exact test และรายงาน risk ratio (RR), risk difference (RD) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลลัพธ์รอง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วจากระยะเริ่มต้นถึง 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Welch's two-sample *t*-test หรือ Mann–Whitney U test ตามความเหมาะสม และการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์ แบ่งเป็น complete dissolution, partial response, no change และ progression เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Fisher's exact test

ด้านความปลอดภัย ประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่า AST, ALT และ ALP ระหว่างระยะเริ่มต้นและ 6 เดือน และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Welch's two-sample t-test ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนนำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ และเปรียบเทียบด้วย Fisher's exact test หรือ chi-square test ตามความเหมาะสม กำหนดการทดสอบสมมติฐานแบบสองด้านและระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรธานี เลขที่โครงการ UDH REC No. 97/2568 โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาตามกระบวนการที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์



ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ UDCA กลุ่มละ 20 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 50.5 ± 7.3 ปี และ 49.6 ± 7.5 ปี ตามลำดับ (p = 0.70) สัดส่วนเพศหญิงเท่ากับร้อยละ 50.0 และ 60.0 ตามลำดับ (p = 0.50) โรคร่วม ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคอ้วน และโรคไตเรื้อรัง มีสัดส่วนในกลุ่มควบคุมเท่ากับร้อยละ 25.0, 35.0, 15.0, 10.0 และ 5.0 ตามลำดับ และในกลุ่ม UDCA เท่ากับร้อยละ 25.0, 30.0, 15.0, 10.0 และ 5.0 ตามลำดับ ค่า AST, ALT และ ALP เริ่มต้นเฉลี่ยในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 33.1 ± 6.1, 38.0 ± 7.4 และ 99.5 ± 14.8 U/L ตามลำดับ และในกลุ่ม UDCA เท่ากับ 32.3 ± 5.9, 37.4 ± 6.9 และ 96.4 ± 14.4 U/L ตามลำดับ ผลอัลตราซาวนด์เริ่มต้นพบว่านิ่วก้อนเดียว นิ่วหลายก้อน และนิ่วที่ไม่สามารถระบุจำนวนก้อนได้ คิดเป็นร้อยละ 45.0, 35.0 และ 20.0 ในกลุ่มควบคุม และร้อยละ 60.0, 30.0 และ 10.0 ในกลุ่ม UDCA ตามลำดับ (p = 0.55) ขนาดนิ่วเริ่มต้นในรายที่สามารถวัดขนาดได้มีค่าเฉลี่ย 8.88 ± 2.66 มม. ในกลุ่มควบคุม (n = 16) และ 8.83 ± 3.15 มม. ในกลุ่ม UDCA (n = 18) (p = 0.96) ส่วนการพบ sludge ในถุงน้ำดีพบ 4 ราย (20.0%) ในกลุ่มควบคุม และ 3 ราย (15.0%) ในกลุ่ม UDCA (p = 1.00) ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยกลุ่ม UDCA มีการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ที่ระยะเวลา 6 เดือนจำนวน 8 ราย (40.0%) ขณะที่กลุ่มควบคุมพบ 4 ราย (20.0%) คิดเป็น risk ratio เท่ากับ 2.00 (95% CI 0.72–5.59; p = 0.301) และมีความแตกต่างของความเสี่ยงสัมบูรณ์ระหว่างกลุ่มร้อยละ 20.0 (95% CI −7.7 ถึง 47.7) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้เข้าร่วมที่สามารถวัดขนาดนิ่วได้ตั้งแต่เริ่มต้น 34 ราย ประกอบด้วยกลุ่มควบคุม 16 ราย และกลุ่ม UDCA 18 ราย ขนาดนิ่วเฉลี่ยเริ่มต้นเท่ากับ 8.88 ± 2.66 มม. และ 8.83 ± 3.15 มม. ตามลำดับ เมื่อครบ 6 เดือน ขนาดนิ่วเฉลี่ยเท่ากับ 9.44 ± 3.27 มม. ในกลุ่มควบคุม และ 5.94 ± 4.83 มม. ในกลุ่ม UDCA การเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่วจากค่าเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ +0.56 ± 1.31 มม. ในกลุ่มควบคุม และ −2.89 ± 2.56 มม. ในกลุ่ม UDCA โดยความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม (UDCA − Control) เท่ากับ −3.45 มม. (95% CI −4.87 ถึง −2.04; p < 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3

ค่า AST มีการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้นเท่ากับ −0.10 ± 3.75 U/L ในกลุ่มควบคุม และ +1.85 ± 3.25 U/L ในกลุ่ม UDCA โดยมีความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระหว่างกลุ่มเท่ากับ +1.95 U/L (95% CI −0.30 ถึง 4.20; p=0.087) ค่า ALT มีการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเท่ากับ +0.25 ± 3.73 และ +0.40 ± 5.21 U/L ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม +0.15 U/L (95% CI −2.76 ถึง 3.06; p = 0.917) ส่วนค่า ALP มีการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเท่ากับ +0.50 ± 10.15 U/L ในกลุ่มควบคุม และ −2.10 ± 6.58 U/L ในกลุ่ม UDCA โดยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม −2.60 U/L (95% CI −8.11 ถึง 2.91; p = 0.344) ดังแสดงในตารางที่ 4 การติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกตลอดระยะเวลาศึกษา 6 เดือน ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับนิ่วในถุงน้ำดีในผู้เข้าร่วมทั้งสองกลุ่ม (0/20 รายในแต่ละกลุ่ม)

เมื่อประเมินการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์ที่ 6 เดือน กลุ่มควบคุมพบการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ 4 ราย (20.0%) ขนาดนิ่วลดลง 1 ราย (5.0%) ขนาดนิ่วไม่เปลี่ยนแปลง 10 ราย (50.0%) และขนาดนิ่วเพิ่มขึ้น 5 ราย (25.0%) ขณะที่กลุ่ม UDCA พบการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ 8 ราย (40.0%) ขนาดนิ่วลดลง 6 ราย (30.0%)



และขนาดนิ่วไม่เปลี่ยนแปลง 6 ราย (30.0%) โดยไม่พบผู้ที่มีขนาดนิ่วเพิ่มขึ้น การกระจายของการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์ระหว่างสองกลุ่มแตกต่างกัน (Fisher's exact test, p = 0.010) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of the study participants

ลักษณะพื้นฐาน	กลุ่มควบคุม (n = 20)	กลุ่ม UDCA (n = 20)	*p*-value
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย ± SD	50.5 ± 7.3	49.6 ± 7.5	0.70
เพศหญิง, n (%)	10 (50.0)	12 (60.0)	0.50
โรคเบาหวาน, n (%)	5 (25.0)	5 (25.0)	0.99
โรคความดันโลหิตสูง, n (%)	7 (35.0)	6 (30.0)	0.99
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ, n (%)	3 (15.0)	3 (15.0)	0.99
โรคอ้วน, n (%)	2 (10.0)	2 (10.0)	0.99
โรคไตเรื้อรัง, n (%)	1 (5.0)	1 (5.0)	0.99
AST, U/L, ค่าเฉลี่ย ± SD	33.1 ± 6.1	32.3 ± 5.9	0.69
ALT, U/L, ค่าเฉลี่ย ± SD	38.0 ± 7.4	37.4 ± 6.9	0.79
ALP, U/L, ค่าเฉลี่ย ± SD	99.5 ± 14.8	96.4 ± 14.4	0.50
จำนวนก้อนนิ่วในถุงน้ำดี			0.55
นิ่วก้อนเดียว, n (%)	9 (45.0)	12 (60.0)	
นิ่วหลายก้อน, n (%)	7 (35.0)	6 (30.0)	
ไม่สามารถระบุจำนวนก้อนได้, n (%)	4 (20.0)	2 (10.0)	
ขนาดนิ่วที่สามารถวัดได้ ณ เริ่มต้น, มม., ค่าเฉลี่ย ± SD	8.88 ± 2.66 (n=16)	8.83 ± 3.15 (n=18)	0.96
พบ sludge ในถุงน้ำดี, n (%)	4 (20.0)	3 (15.0)	1.00

ตารางที่ 2 ผลการสลายของนิ่วในถุงน้ำดีที่ระยะเวลา 6 เดือน

ผลลัพธ์	กลุ่มควบคุม (n = 20)	กลุ่ม UDCA (n = 20)	Effect estimate (95% CI)	*p*-value
นิ่วสลายหมด (complete dissolution), n (%)	4 (20.0)	8 (40.0)	RR 2.00 (0.72–5.59)	0.301
ยังคงพบนิ่ว (persistent gallstone), n (%)	16 (80.0)	12 (60.0)	—	—
ความแตกต่างของความเสี่ยงสัมบูรณ์, ร้อยละ	—	—	20.0 (−7.7 ถึง 47.7)	—

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่วในถุงน้ำดีจากเริ่มต้นถึง 6 เดือน

ผลลัพธ์	กลุ่มควบคุม (n = 16)	กลุ่ม UDCA (n = 18)	ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย* (95% CI)	*p*-value
ขนาดนิ่วเริ่มต้น, มม., ค่าเฉลี่ย ± SD	8.88 ± 2.66	8.83 ± 3.15	—	—
ขนาดนิ่วที่ 6 เดือน, มม., ค่าเฉลี่ย ± SD	9.44 ± 3.27	5.94 ± 4.83	—	—
การเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่วจากเริ่มต้น, มม., ค่าเฉลี่ย ± SD	+0.56 ± 1.31	−2.89 ± 2.56	−3.45 (−4.87 ถึง −2.04)	< 0.001

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงค่าชีวเคมีของตับจากเริ่มต้นถึง 6 เดือน

ตัวแปร	กลุ่มควบคุม (n = 20)	กลุ่ม UDCA (n = 20)	ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย* (95% CI)	*p*-value
AST (U/L)				
ค่าเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	33.05 ± 6.09	32.30 ± 5.89	—	—
ที่ 6 เดือน, ค่าเฉลี่ย ± SD	32.95 ± 4.61	34.15 ± 4.51	—	—
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	−0.10 ± 3.75	+1.85 ± 3.25	+1.95 (−0.30 ถึง 4.20)	0.087
ALT (U/L)				
ค่าเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	38.00 ± 7.42	37.40 ± 6.89	—	—
ที่ 6 เดือน, ค่าเฉลี่ย ± SD	38.25 ± 5.45	37.80 ± 5.39	—	—
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	+0.25 ± 3.73	+0.40 ± 5.21	+0.15 (−2.76 ถึง 3.06)	0.917
ALP (U/L)				
ค่าเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	99.45 ± 14.83	96.35 ± 14.45	—	—
ที่ 6 เดือน, ค่าเฉลี่ย ± SD	99.95 ± 10.32	94.25 ± 11.20	—	—
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น, ค่าเฉลี่ย ± SD	+0.50 ± 10.15	−2.10 ± 6.58	−2.60 (−8.11 ถึง 2.91)	0.344

ตารางที่ 5 การตอบสนองทางอัลตราซาวนด์ของนิ่วในถุงน้ำดีที่ 6 เดือน

การตอบสนองทางอัลตราซาวนด์	กลุ่มควบคุม (n = 20)	กลุ่ม UDCA (n = 20)	*p*-value
นิ่วสลายหมด (Complete dissolution), n (%)	4 (20.0)	8 (40.0)	
ขนาดนิ่วลดลง (Partial response), n (%)	1 (5.0)	6 (30.0)	
ขนาดนิ่วไม่เปลี่ยนแปลง (No change), n (%)	10 (50.0)	6 (30.0)	
ขนาดนิ่วเพิ่มขึ้น (Progression), n (%)	5 (25.0)	0 (0.0)	
รวม	**20 (100.0)**	**20 (100.0)**	**0.010**



อภิปรายผล

การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมครั้งนี้ศึกษาประสิทธิผลของ ursodeoxycholic acid (UDCA) ในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ โดยเปรียบเทียบการได้รับ UDCA เป็นระยะเวลา 6 เดือนกับการดูแลตามมาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อครบ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่ม UDCA มีการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 40.0 ขณะที่กลุ่มควบคุมพบร้อยละ 20.0 คิดเป็นอัตราส่วนความเสี่ยง (RR) เท่ากับ 2.00 และความแตกต่างของความเสี่ยงสัมบูรณ์ร้อยละ 20.0 อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของ RR ค่อนข้างกว้าง (0.72–5.59) จึงยังไม่สามารถสรุปจากผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ได้อย่างชัดเจนว่า UDCA เพิ่มโอกาสการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ภายในระยะเวลา 6 เดือน

แม้ผลลัพธ์ด้านการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่ว พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างชัดเจน โดยกลุ่ม UDCA มีขนาดนิ่วลดลงเฉลี่ย 2.89 มิลลิเมตร ขณะที่กลุ่มควบคุมมีขนาดนิ่วเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.56 มิลลิเมตร ส่งผลให้ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระหว่างกลุ่มเท่ากับ −3.45 มิลลิเมตร (95% CI −4.87 ถึง −2.04; $p < 0.001$) ผลดังกล่าวสอดคล้องกับคุณสมบัติของ UDCA ในการรักษานิ่วคอเลสเตอรอล และสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบการตอบสนองหรือการละลายของนิ่วภายหลังได้รับ UDCA การศึกษาของ Tuncer และคณะ[12] รายงานการละลายของนิ่วในผู้ป่วยที่ได้รับ UDCA ร้อยละ 40.9 หลังการรักษา 12 เดือน ขณะที่ Petroni และคณะ[15] พบว่าการรักษาด้วย UDCA มีการละลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการติดตาม โดยการประเมินดำเนินต่อเนื่องถึง 24 เดือน ดังนั้น ระยะเวลาติดตาม 6 เดือนของการศึกษาครั้งนี้อาจเพียงพอที่จะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่วในผู้ป่วยบางราย แต่ยังเป็นระยะเวลาค่อนข้างสั้นสำหรับการประเมินการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์

เมื่อจำแนกการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์เป็น 4 ระดับ พบว่าการกระจายของการตอบสนองแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.010$) โดยกลุ่ม UDCA มีการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 40.0 และขนาดนิ่วลดลงร้อยละ 30.0 ขณะที่ไม่พบผู้ป่วยที่มีขนาดนิ่วเพิ่มขึ้น ส่วนกลุ่มควบคุมพบการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 20.0 ขนาดนิ่วลดลงร้อยละ 5.0 และขนาดนิ่วเพิ่มขึ้นร้อยละ 25.0 ผลดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของขนาดนิ่ว อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วย UDCA อาจแตกต่างกันตามลักษณะของนิ่ว การศึกษาก่อนหน้าระบุว่าการรักษาด้วยยาละลายนิ่วเหมาะสมโดยเฉพาะกับนิ่วคอเลสเตอรอลที่ไม่ทึบรังสีและผู้ป่วยที่มีการทำงานของถุงน้ำดี โดยลักษณะและขนาดของนิ่วมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา[9] นอกจากนี้คุณลักษณะของนิ่วอาจเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายนิ่ว โดย Lee และคณะ รายงานว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันตามความหนาแน่นของนิ่วที่ประเมินด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยนิ่วชนิด isodense มีอัตราการตอบสนองสูงกว่านิ่วชนิด hypodense, hyperdense และ calcified[16]

สำหรับผลด้านความปลอดภัย การเปลี่ยนแปลงของค่า AST, ALT และ ALP จากระยะเริ่มต้นถึง 6 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม โดยค่า AST, ALT และ ALP มีค่า p เท่ากับ 0.087, 0.917 และ 0.344 ตามลำดับ ผลดังกล่าวแสดงว่าในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงค่าชีวเคมีของตับระหว่างกลุ่มตลอดระยะเวลาติดตาม 6 เดือน



อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาผลการศึกษาครั้งนี้ร่วมกับแนวทางเวชปฏิบัติสากล จำเป็นต้องคำนึงถึงข้อจำกัดของการรักษานิ่วในถุงน้ำดีด้วย ursodeoxycholic acid (UDCA) โดยแนวทางเวชปฏิบัติของ European Association for the Study of the Liver (EASL)[7] ระบุว่า การรักษาด้วยยาละลายนิ่วไม่สามารถแนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกมาตรฐานแทนการผ่าตัดในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่มีอาการ เนื่องจากอัตราการรักษาสำเร็จค่อนข้างต่ำ มีโอกาสเกิดนิ่วซ้ำสูง และยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าสามารถป้องกันอาการหรือภาวะแทรกซ้อนจากนิ่วได้

แม้การศึกษาครั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ UDCA มีขนาดนิ่วลดลงมากกว่าและมีการกระจายของการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลัก ทั้งนี้การติดตามผลเพียง 6 เดือนอาจไม่เพียงพอต่อการประเมินการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ เนื่องจากการละลายนิ่วคอเลสเตอรอลเกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป อีกทั้งการศึกษาของ Hyun และคณะ[13] ซึ่งใช้ระยะเวลาประเมินผลดังกล่าวเป็นการให้ UDCA ร่วมกับ chenodeoxycholic acid (CDCA) จึงไม่สามารถเทียบเคียงกับการใช้ UDCA เพียงชนิดเดียวได้โดยตรง นอกจากนี้ การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ระยะยาวด้านการเกิดอาการ ภาวะแทรกซ้อน การกลับเป็นซ้ำของนิ่ว หรือความจำเป็นในการผ่าตัดถุงน้ำดี ผลการศึกษาจึงสะท้อนเพียงการตอบสนองทางภาพวินิจฉัยในระยะสั้น และยังไม่เพียงพอที่จะยืนยันประโยชน์ทางคลินิกหรือสนับสนุนการใช้ UDCA เป็นการรักษาตามปกติในผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. การศึกษามีกลุ่มตัวอย่างเพียง 40 ราย (กลุ่มละ 20 ราย) และการคำนวณขนาดตัวอย่างไม่ได้อ้างอิงผลลัพธ์หลักด้านการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์โดยตรง จึงอาจมีอำนาจทางสถิติไม่เพียงพอในการตรวจพบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม สะท้อนจากช่วงความเชื่อมั่นของค่าประมาณผลการรักษาที่กว้าง

2. ระยะเวลาติดตาม 6 เดือนอาจไม่เพียงพอสำหรับประเมินการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์ รวมถึงผลลัพธ์ทางคลินิกและการกลับเป็นซ้ำของนิ่วในระยะยาว

3. การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วดำเนินการได้เพียง 34 จาก 40 ราย เนื่องจากไม่สามารถระบุขนาดนิ่วเริ่มต้นเป็นค่าตัวเลขได้ครบถ้วน จึงเป็นการวิเคราะห์เฉพาะรายที่มีข้อมูลเพียงพอ (available-case analysis) ซึ่งอาจก่อให้เกิดอคติจากข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนและจำกัดการอนุมานผลไปยังผู้เข้าร่วมทั้งหมด

4. ขนาดตัวอย่างที่จำกัดส่งผลต่อความสามารถในการนำผลการศึกษาไปอ้างอิงกับประชากรหรือสถานพยาบาลที่มีบริบทแตกต่างกัน (generalizability)

5. การคัดเลือกผู้เข้าร่วมอาศัยผลอัลตราซาวนด์เป็นหลัก โดยไม่ได้ยืนยันคุณสมบัตินิ่วชนิดไม่ทึบรังสี การไม่มีแคลเซียมสะสม และการทำงานของถุงน้ำดีที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาละลายนิ่ว จึงอาจเกิดความแปรปรวนของการตอบสนองต่อ UDCA และส่งผลให้ขนาดผลการรักษาที่ประมาณได้คลาดเคลื่อนจากผลในผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษา

6. การไม่ได้ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาด้วยวิธีเชิงปริมาณ เช่น การนับเม็ดยาคงเหลือ (pill count) ทำให้ไม่สามารถประเมินอิทธิพลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อผลการรักษาได้อย่างชัดเจน

7. การประเมินขนาดนิ่วด้วยอัลตราซาวนด์อาจมีความคลาดเคลื่อนจากผู้ตรวจและเทคนิคการวัด โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงขนาดนิ่วเพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจกระทบต่อ



ความเที่ยงตรงของผลลัพธ์เชิงปริมาณ

8. การศึกษาเป็นการทดลองแบบเปิดโดยไม่ใช้ยาหลอก แม้มีการปกปิดผู้ประเมินผลอัลตราซาวนด์ แต่การทราบกลุ่มการรักษาอาจก่อให้เกิดอคติจากความแตกต่างของพฤติกรรมหรือการดูแลร่วมระหว่างกลุ่ม (performance bias) ซึ่งอาจมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานำร่องครั้งนี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับ ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีอัตราการสลายของนิ่วอย่างสมบูรณ์สูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 40.0 เทียบกับ 20.0; RR = 2.00) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่ม UDCA มีขนาดนิ่วลดลงเฉลี่ย 2.89 มิลลิเมตร เทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีขนาดนิ่วเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.56 มิลลิเมตร โดยมีผลต่างของการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระหว่างกลุ่มเท่ากับ −3.45 มิลลิเมตร ($p < 0.001$) และการกระจายของการตอบสนองทางอัลตราซาวนด์แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.010$) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังไม่เพียงพอที่จะยืนยันประสิทธิผลทางคลินิกของ UDCA จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างและระยะเวลาติดตามเหมาะสมเพื่อยืนยันผลต่อไป

References

1. Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis. Gastroenterol Nurs. 2016;39(4):297–309. doi:10.1097/SGA.0000000000000235.
2. Jones MW, Weir CB, Marietta M. Gallstones (cholelithiasis). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Oct 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/
3. Njeze GE. Gallstones. Niger J Surg. 2013;19(2):49–55. doi:10.4103/1117-6806.119236.
4. Festi D, Reggiani MLB, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(4):719–724. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x.
5. Behari A, Kapoor VK. Asymptomatic gallstones (AsGS) - to treat or not to? Indian J Surg. 2012;74(1):4–12. doi:10.1007/s12262-011-0376-5.
6. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The treatment of gallstone disease. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(9):148–58. doi:10.3238/arztebl.2020.0148.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016;65(1):146–81. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005.
8. Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. Eur J Clin Invest. 2013;43(4):413–26. doi:10.1111/eci.12058.
9. Milani M. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in biliary diseases: a clinical review. J Adv Med Med Res. 2014;4(9):1783–1790. doi:10.9734/BJMMR/2014/7186.
10. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5029–5034. doi:10.3748/wjg.v19.i31.5029.
11. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012;3(2):7–20. doi:10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
12. Tuncer I, Harman M, Colak Y, Arslan I, Turkdogan MK. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:159438. doi:10.1155/2012/159438.



13. Hyun JJ, Lee HS, Kim CD, Dong SH, Lee SO, Ryu JK, et al. Efficacy of magnesium trihydrate of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a prospective multicenter trial. Gut Liver. 2015;9(4):547–55. doi:10.5009/gnl15015.
14. Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Tonkikh YL. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. Meditsinskiy Sovet. 2019;(21):160–165. doi:10.21518/2079-701X-2019-21-160-5.
15. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P, Lanzini A, Zuin M, Pigozzi MG, et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. The British-Italian Gallstone Study Group. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(1):123–128. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00853.x.
16. Lee JM, Hyun JJ, Choi IY, Yeom SK, Kim SY, Jung SW, et al. Comparison on response and dissolution rates between ursodeoxycholic acid alone or in combination with chenodeoxycholic acid for gallstone dissolution according to stone density on CT scan. Medicine (Baltimore). 2015;94(50):e2037. doi:10.1097/MD.0000000000002037.