Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความทบทวนวิชาการ/ Review article

Received: 2 February 2021
Revised: 8 August 2022
Accepted: 28 August 2022

โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ

กนกกาญจน์ ชูพิศาลยโรจน์

หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Parenteral Nutrition Associated Liver Disease

Kanokkarn Chupisanyarote

Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital

Thai JPEN 2022;30(2):32-40.

บทคัดย่อ

โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (PNALD) คือ ภาวะผิดปกติของตับที่เกิดจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ โดยทั่วไปมักเกิดหลังจากได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำไปนานมากกว่า 2 สัปดาห์ มีความรุนแรงตั้งแต่ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ไขมันเกาะตับ ไปจนถึงตับวาย กลไกการเกิด PNALD ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดการณ์ว่าเกิดจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ การรบกวนการทำงานของ gut liver axis การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในลำไส้ และส่วนประกอบของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ โดยเฉพาะกรดไขมันโอเมก้า-6 และสารไฟโตสเตอรอล ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ในการวินิจฉัย PNALD ส่วนมากนิยมใช้จากประวัติที่มีการให้อาหารทางหลอดเลือดดำมานานมากกว่า 2 สัปดาห์ร่วมกับมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติและไม่พบสาเหตุอื่นของค่าตับที่ผิดปกติ สำหรับการรักษา แนะนำให้เพิ่มการรับอาหารจากทางเดินอาหารให้มากที่สุด ปรับสัดส่วนของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กเจริญเติบโตมากผิดปกติและพิจารณาบทบาทของการผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

Abstract

Parenteral nutrition associated liver disease (PNALD) is a liver disease which is caused by parenteral nutrition. It usually occurs after receiving parenteral nutrition for at least 2 weeks. The severities can vary from abnormal liver enzymes, fatty liver to liver failure. Mechanisms of PNALD are not well understood and seem to be multifactorial, disturbances of the gut liver axis, changing of gut microbiota and the composition of parenteral nutrition, especially omega-6 fatty acid and phytosterol. Currently, the diagnosis criteria of PNALD are not developed. PNALD is usually diagnosed by a history of using parenteral nutrition for more

Corresponding author: Kanokkarn Chupisanyarote
Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital
E-mail: kanokkarn.chu@gmail.com

than 2 weeks with abnormal liver enzymes and excludes other causes of liver disease. Treatments of PNALD are maximized enteral nutrition, adjusted composition of parenteral nutrition, using antibiotics in patients who have small intestinal bacterial overgrowth and intestinal transplant in patients whom indicated.

คำสำคัญ: สารอาหารทางหลอดเลือดดำ, โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด, โรคตับที่เกี่ยวข้องกับภาวะลำไส้ล้มเหลว

Keywords: parenteral nutrition, parenteral nutrition associated liver disease, intestinal failure associated liver disease

บทนำ

การได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) คือการให้สารอาหารต่าง ๆ ได้แก่ กรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ไขมัน เกลือแร่ วิตามินและแร่ธาตุแก่ผู้ป่วยโดยผ่านทางหลอดเลือดดำแทนทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) ข้อบ่งชี้ของการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด คือ ผู้ที่ไม่สามารถรับอาหารจากทางเดินอาหารได้หรือได้รับอาหารในปริมาณที่ไม่เพียงพอ ได้แก่ ลำไส้ล้มเหลว (intestinal failure) ลำไส้สั้น (short bowel syndrome) ลำไส้อุดตัน (intestinal obstruction) ลำไส้ขาดเลือด (intestinal ischemia) ลำไส้ทะลุ (bowel perforation) และลำไส้อักเสบอย่างรุนแรง (severe inflammatory bowel disease) เป็นต้น[1]

ภาวะแทรกซ้อนของการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำมีมากมาย ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายสวน (catheter related blood stream infection, CRBSI) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) ความผิดปกติของน้ำตาลและเกลือแร่ (glucose and electrolyte abnormolities) โรคกระดูกบาง/กระดูกพรุน และโรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition associated liver disease, PNALD)[2]

PNALD คือ ภาวะผิดปกติของตับที่เกิดจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ส่วน Intestinal failure associated liver disease (IFALD) คือ ภาวะผิดปกติของตับที่เกิดจากภาวะลำไส้ล้มเหลว โดยคำนิยามของ IFALD ได้มีเพิ่มขึ้นมาในภายหลัง เนื่องจากพบว่าการเกิดภาวะผิดปกติของตับไม่ได้มีสาเหตุจากการได้รับอาหารทางหลอดเลือดเพียงอย่างเดียว มีปัจจัยอื่น ได้แก่ การไม่ได้รับอาหารทางลำไส้ การติดเชื้อภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เจริญเติบโตมากผิดปกติ มาเกี่ยวข้องด้วย อย่างไรก็ตาม การแยกสองภาวะนี้ออกจากกันเป็นเรื่องยาก ในทางปฏิบัติคำว่า PNALD และ IFALD มักสามารถใช้แทนกันได้[3] ความรุนแรงของ PNALD มีตั้งแต่ไม่มีอาการ ตรวจพบระดับเอนไซม์การทำงานของตับผิดปกติ ไขมันสะสมในตับ ตับแข็งไปจนถึงตับวาย[2]

เนื่องด้วยปัจจุบัน การใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นที่แพร่หลายมากขึ้น จึงเป็นที่มาของบทความนี้ ที่ต้องการให้ความรู้เกี่ยวกับโรค PNALD ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและสามารถป้องกันได้หากผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างถูกต้อง

ประเภทของ PNALD (Types of PNALD)

โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท โดยสามารถพบผู้ป่วยที่มาด้วยรูปแบบใดแบบหนึ่งหรือมีหลายแบบร่วมกันได้[2] ได้แก่

1. ไขมันสะสมในตับ (steatosis) พบมากในกลุ่มผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก ส่วนมากไม่มีอาการ พบค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มสูงขึ้น เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการให้อาหารมากเกินไป (overfeeding) มักจะเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้อาหารทางหลอดเลือดดำ มักมีการดำเนินของโรคที่ไม่รุนแรง ตับสามารถกลับมาเป็นปกติได้เองหลังจากปรับสัดส่วนลดปริมาณอาหารในอาหารทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม สามารถกลายเป็นภาวะตับแข็งได้ในผู้ป่วยบางราย

2. การคั่งของน้ำดี (cholestasis) พบมากในเด็ก โดยเฉพาะเด็กที่คลอดก่อนกำหนด เนื่องจากกระบวนการเมแทบอลิซึมและการขนส่งของกรดน้ำดียังพัฒนาได้ไม่เต็มที่ เกิดการอุดตันของการขนส่งน้ำดี ทำให้มีการคั่งของน้ำดีเกิดขึ้น พบระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase, gamma glutamic

transferase, direct bilirubin ขึ้นสูง มักมีการดำเนินโรคที่รุนแรงจนถึงระดับตับแข็งและตับวาย

3. ตะกอนและนิ่วในถุงน้ำดี (gallbladder sludge/stone) เกิดจากการที่ไม่ได้รับอาหารจากทางเดินอาหาร ส่งผลให้เอนไซม์ cholecystokinin ลดลง ทำให้ไม่มีการไหลของน้ำดี ถุงน้ำดีไม่บีบตัว ก่อให้เกิดตะกอนหรือนิ่วในถุงน้ำดี ส่งผลให้เกิดภาวะถุงน้ำดีอักเสบตามมา

ความชุกของ PNALD (Prevalence of PNALD)

อยู่ที่ร้อยละ 25-100 โดยความชุกเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่ให้ PN พบว่า ความชุกของ PNALD หลังได้รับ PN เป็นระยะเวลา 2 ปี 4 ปี และ 6 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 55 ร้อยละ 64 และร้อยละ 72 ตามลำดับ[4] สำหรับในประชากรไทย มีการศึกษาแบบเหตุไปหาผล (prospective cohort study) ในปีพ.ศ. 2562 เรื่องอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PNALD พบว่าอุบัติการณ์ของ PNALD เท่ากับร้อยละ 59 โดยแบ่งออกเป็นประเภท steatosis ร้อยละ 22.7 cholestasis ร้อยละ 34.1 และเป็นผสมกันทั้ง 2 แบบ ร้อยละ 2.3 สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PNALD ได้แก่ ปริมาณคาร์โบไฮเดรตใน PN และภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (severe malnutrition)[5]

กลไกของการเกิด PNALD (Mechanisms of PNALD)

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิด PNALD ที่ชัดเจน คาดว่าเกิดจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

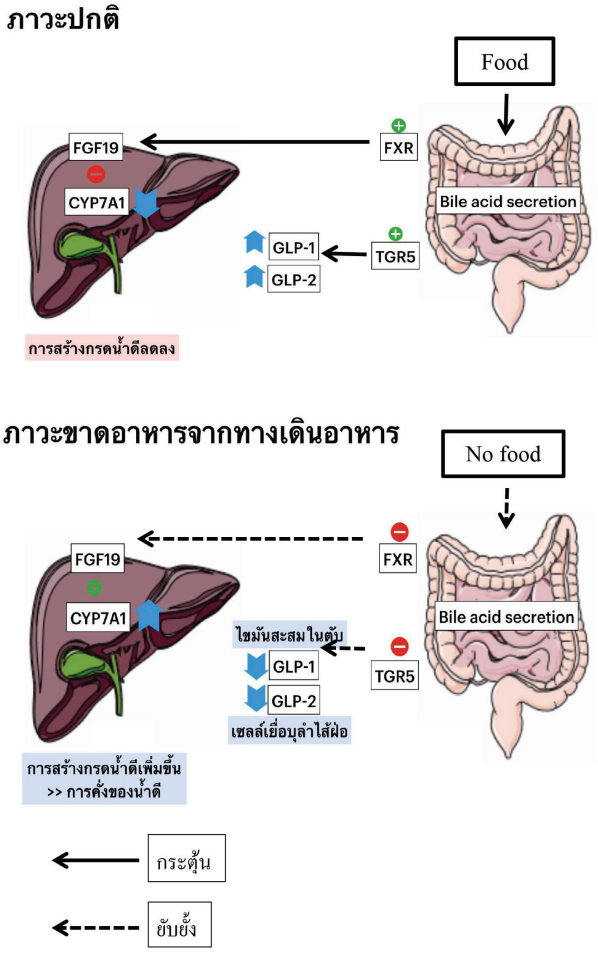
1. การรบกวนการทำงานของ gut liver axis[6]

ทำให้รบกวนกระบวนการไหลเวียนของกรดน้ำดี (enterohepatic bile acid cycling)

Gut-liver axis

ในภาวะปกติที่ได้รับอาหารจากทางเดินอาหาร กรดน้ำดีจะไปกระตุ้น Farnesoid X receptor (FXR) ให้ปล่อย Fibroblast growth factor 19 (FGF19) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมเอนไซม์ CYP7A1 ทำให้ลดการสร้างกรดน้ำดี นอกจากนี้กรดน้ำดียังสามารถกระตุ้น G-protein-coupled bile acid receptor (TGR5) ทำให้มีการหลั่ง Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ Glucagon-like peptide-2 (GLP-2)

เมื่อไม่ได้รับอาหารจากทางเดินอาหาร ไม่มีการกระตุ้น FXR และ TGR5 ทำให้ไม่มีการยับยั้งการสร้างกรดน้ำดี รวมถึงไม่มีการหลั่งของ GLP-1 ทำให้เกิดไขมันสะสมในตับ และ



รูปที่ 1 การทำงานของ gut liver axis ในภาวะปกติและภาวะขาดอาหารจากทางเดินอาหาร[6]

GLP-2 ทำให้เซลล์เยื่อบุลำไส้ฝ่อ (gut atrophy) ดังรูปที่ 1

2. การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในลำไส้ (gut microbiota)[6]

พบว่ามีแบคทีเรีย Bacteroides เพิ่มขึ้น ทำให้อัตราส่วนระหว่างแบคทีเรีย *Firmicutes* และ *Bacteroides* ลดลง โดยแบคทีเรีย *Bacteroides* สามารถกระตุ้น toll like receptor ให้หลั่งสารไซโตไคน์กระตุ้นกระบวนการอักเสบและทำให้โปรตีนที่ใช้ในการขนส่งกรดน้ำดีลดลง[7]

3. ส่วนประกอบของ PN: กรดไขมันโอเมก้า-6 และสารไฟโตสเตอรอล[2,6,8-9]

กรดไขมันโอเมก้า-6 เป็นสารตั้งต้นของการอักเสบ สามารถกระตุ้นให้เกิดตับอักเสบและเกิดการคั่งของน้ำดี หรือ

การได้รับสารไฟโตสเตอรอลทางหลอดเลือดดำ โดยเฉพาะ stigmasterol จะไปรบกวนการทำงานของ FXR signaling ทำให้ bile salt export pump ลดลง ส่งผลให้ขับกรดน้ำดีได้ลดลงและเกิดการคั่งของกรดน้ำดีตามมาได้[6,8-9]

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PNALD (Risk factors of PNALD) แบ่งออกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวข้องกับ PN และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับ PN

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวของกับอาหารทางหลอดเลือดดำ[8]

1. ภาวะลำไส้ล้มเหลว

โดยเฉพาะภาวะลำไส้สั้นที่มีความยาวของลำไส้เล็ก น้อยกว่า 50 ซม.

2. การที่ไม่ได้รับสารอาหารจากทางเดินอาหาร

ทำให้ gut-liver axis และแบคทีเรียในลำไส้เปลี่ยนแปลงไป ก่อให้เกิดภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กเจริญเติบโตมากผิดปกติ (Small Intestinal Bacterial Overgrowth; SIBO)

3. การติดเชื้อ

ทั้งการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (systemic infection) และการติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายสวน (catheter related blood stream infection)

4. ระยะเวลาที่ให้อาหารทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาที่ให้อาหารทางหลอดเลือดดำนาน เพิ่มโอกาสการเกิด PNALD

5. การคลอดก่อนกำหนด

เนื่องจากกระบวนการเมแทบอลิซึมและการขนส่งของกรดน้ำดียังพัฒนาไม่เต็มที่ในทารกที่คลอดก่อนกำหนด

ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวของกับอาหารทางหลอดเลือดดำ[2,10]

1. การให้พลังงานมากเกิน

กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ส่งผลให้มีการยับยั้งกระบวนการสลายไขมัน (lipolysis) และลดการขนส่งไตรกลีเซอไรด์ออกจากตับ[10] นอกจากนี้ยังไปยับยั้งเอนไซม์ carnitine acyltransferase ซึ่งเป็น rate limiting step enzyme ในกระบวนการเผาผลาญกรดไขมัน (fatty acid oxidation) ทำให้ไม่สามารถเผาผลาญกรดไขมันได้[11]

2. การให้คาร์โบไฮเดรตมากเกิน

เพิ่มปริมาณ hepatic acetyl coenzyme A ซึ่งไปกระตุ้นเอนไซม์ acetyl CoA carboxylase ทำให้มีการสังเคราะห์กรดไขมันเพิ่มขึ้น และการให้คาร์โบไฮเดรตมากเกินไป อาจทำให้เกิดการละเลยการให้ไขมัน ทำให้ได้รับไขมันไม่เพียงพอ[12] จนเกิดภาวะขาดกรดไขมันจำเป็น (Essential fatty acid deficiency, EFAD) โดย EFAD จะทำให้กระบวนการสร้าง lipoprotein และการหลั่งไตรกลีเซอไรด์ผิดปกติ[2]

3. การให้ปริมาณอิมัลชันของไขมัน (lipid emulsion) มากเกินหรืออัตราเร็วเกิน

มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องในระยะยาว พบว่า การได้รับอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำในปริมาณที่มากกว่า 1.0 กรัม/กก./วัน มีความสัมพันธ์กับการคั่งของน้ำดีและการเกิด PNALD ที่รุนแรง นอกจากนี้ การให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำในอัตราที่เร็วเกิน จะทำให้มีไขมันสะสมในตับ เนื่องจากตับไม่สามารถกำจัดอิมัลชันของไขมันได้ทัน

4. ชนิดของอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำ

อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำชนิดที่ต่างกัน จะมีส่วนประกอบของกรดไขมันจำเป็น กรดไขมันโอเมก้า-3 กรดไขมันโอเมก้า-6 และสารไฟโตสเตอรอลที่ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากถั่วเหลืองจะมีปริมาณกรดไขมันโอเมก้า-6 และสารไฟโตสเตอรอลปริมาณมาก ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถกระตุ้นการอักเสบและทำให้เกิดพิษต่อตับได้ ในขณะที่อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลา จะมีส่วนประกอบเป็นกรดไขมันโอเมก้า-3 และไม่มีสารไฟโตสเตอรอล จึงไม่มีพิษต่อตับ มีการศึกษา พบว่าการให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาแทนอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากถั่วเหลืองสามารถช่วยป้องกันและรักษา PNALD ได้ในผู้ป่วยเด็ก[13-14] ส่วนในผู้ใหญ่ยังไม่มีข้อมูลมากเพียงพอที่จะสรุปได้ในขณะนี้ ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาต่อเนื่อง

5. การขาดกรดอะมิโนคาร์นิทีน (carnitine)

คาร์นิทีนมีหน้าที่ในการขนส่งกรดไขมันสายยาวเข้าสู่ไมโตคอนเดรีย เพื่อเผาผลาญไขมันให้ได้พลังงาน เนื่องจากในอาหารทางหลอดเลือดดำไม่มีกรดอะมิโนตัวนี้ในส่วนประกอบ ทำให้ผู้ป่วยที่ได้อาหารทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลานา สามารถพบการขาดกรดอะมิโนชนิดนี้ได้ มีการศึกษา พบว่าผู้ที่มีภาวะขาดคาร์นิทีนสามารถเกิดภาวะไขมันเกาะตับได้[18] นอกจากนี้ มีรายงานว่าการให้คาร์นิทีนเสริม สามารถป้องกันการเกิด PNALD ได้ในเด็กทารก[19] อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ใหญ่ การให้คาร์นิทีนเสริมไม่สามารถช่วยลดเอนไซม์ตับและลดการเกิดไขมันในตับ[20-21]

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของกรดไขมันในอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ (intravenous lipid emulsion, IVLE)[15-17]

	Intralipid®	Lipofundin®	Clinoleic®	Omegaven®	Lipidem®	SMOF lipid®
ชนิดของไขมัน (ร้อยละ)						
น้ำมันถั่วเหลือง (Soy oil)	100	50	20	-	40	30
น้ำมันจากกรดไขมันอิ่มตัวสายกลาง (MCT oil)	-	50	-	-	50	30
น้ำมันมะกอก (Olive oil)	-	-	80	-	-	25
น้ำมันปลา (Fish oil)	-	-	-	100	10	15
ปริมาณกรดไขมันโอเมก้า-3	53	27	19	5	27	23
ปริมาณกรดไขมันโอเมก้า-6	8	4	3	48	10	7
ปริมาณกรดไขมันโอเมก้า-6 : ไขมันโอเมก้า-3	7:1	7:1	9:1	1:8	2.7:1	2.5:1
ปริมาณสารไฟโตสเตอรอล (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	422	187	208	0	140	124

6. การขาดกรดอะมิโนทอรีน (taurine)

ทอรีนเป็นส่วนประกอบของกรดน้ำดี ปกติทั่วไปไม่ได้มีการเติมทอรีนลงไปในอาหารทางหลอดเลือดดำ จึงทำให้สามารถพบการขาดกรดอะมิโนชนิดนี้ในผู้ป่วยที่ได้ PN เป็นระยะเวลานาน มีรายงานว่าการให้กรดอะมิโนทอรีนเสริมสามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด PNALD ในเด็กทารกได้[22] อย่างไรก็ตาม การศึกษาใหม่ ๆ ให้ผลแย้งกัน โดยเชื่อว่าผลดีจากการศึกษาก่อนหน้าเกิดจากการควบคุมและรักษาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้ดีมากกว่าผลจากทอรีนเพียงอย่างเดียว[23-24]

7. การขาดสารโคลีน (choline)

โคลีนเป็นสารอาหารในกลุ่มวิตามินบี ทำหน้าที่ในกระบวนการขนส่งและเมแทบอลิซึมของไขมัน โดยปกติแล้วร่างกายสามารถสร้างโคลีนได้จากกรดอะมิโนเมทไทโอนีน (methionine) แต่การให้ในรูปแบบอาหารทางหลอดเลือดดำ การเปลี่ยน methionine เป็น choline เกิดขึ้นได้น้อยมาก[25] มีการศึกษา พบว่า คนที่มีระดับโคลีนในเลือดต่ำ จะพบค่าเอนไซม์ aminotransferase ขึ้นสูงได้[26] โดยเชื่อว่าเกิดจากกระบวนการสร้าง very low density lipoprotein (VLDL) ที่เสียไป ทำให้มีการสะสมไตรกลีเซอไรด์ในตับเพิ่มขึ้น มีรายงานว่า การให้โคลีนเสริมใน PN สามารถช่วยลดไขมันสะสมในตับได้[27]

การวินิจฉัย PNALD (Diagnosis of PNALD)

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรค PNALD อย่างชัดเจน โดยทั่วไปจะใช้การวินิจฉัยจากประวัติที่มีการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำมานานมากกว่า 14 วัน ร่วมกับค่าตับที่ผิดปกติ และไม่มีสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดตับอักเสบ[28]

สาเหตุของตับอักเสบที่พบได้บ่อยและควรหาก่อนวินิจฉัย PNALD ได้แก่ ยา สมุนไพร ภาวะอุดกั้นทางเดินน้ำดี เช่น นิ่ว พยาธิ หรือก้อนเนื้อ ไวรัสตับอักเสบ ตับอักเสบจากการขาดเลือดและการติดเชื้อ เป็นต้น[2]

การรักษา PNALD (Management of PNALD)

1. การปรับเปลี่ยนส่วนประกอบและวิธีการให้ PN ได้แก่

1.1 กำหนดให้มีปริมาณของคาร์โบไฮเดรตเท่ากับร้อยละ 70-85 ของพลังงานที่ไม่ได้มาจากโปรตีน (nonprotein energy) และปริมาณของไขมันเท่ากับร้อยละ 15-30 ของพลังงานที่ไม่ได้มาจากโปรตีน[29]

1.2 ควบคุมอัตราการให้สารละลายเด็กซ์โตรส (dextrose infusion rate) ไม่เกิน 7 กรัม/กก./วัน

1.3 ควบคุมอัตราการให้อิมัลชันของไขมัน (lipid infusion rate) ไม่เกิน 1 กรัม/กก./วัน

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้อิมัลชันของไขมันขนาด 1 กรัม/กก./วัน กับ 3 กรัม/กก./วัน พบว่า การให้อิมัลชันของไขมันขนาด 1 กรัม/กก./วัน สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด IFALD ในทารกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[30] อย่างไรก็ตาม การลดปริมาณอิมัลชันของไขมันอาจทำให้เกิดภาวะขาดกรดไขมันจำเป็นและในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลระยะยาวต่อการเจริญเติบโตของสมองและพัฒนาการของเด็ก ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาระยะยาวเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

1.4 การเลือกชนิดอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำ

แนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากถั่วเหลืองและให้ใช้เป็นอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาแทน ในปี พ.ศ. 2561 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S.FDA) ได้อนุมัติให้สามารถใช้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลา เพื่อรักษาภาวะ IFALD ในผู้ป่วยเด็ก มีการศึกษา พบว่า การให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาแทนอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากถั่วเหลือง สามารถรักษา PNALD ในผู้ป่วยเด็กได้[31-32] ส่วนการศึกษาเรื่องอิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาเพื่อรักษา PNALD ในผู้ใหญ่ ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ มีเพียงรายงานผู้ป่วยที่พบว่าการให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาสามารถช่วยให้ค่าการทำงานของตับดีขึ้นและการคั่งของกรดน้ำดีหายได้[33-34] อย่างไรก็ตาม การให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำที่มีสัดส่วนน้ำมันปลาร้อยละ 100 (omegaven®) เป็นระยะเวลานาน อาจต้องระวังภาวะขาดกรดไขมันจำเป็น เนื่องจากได้รับปริมาณกรดไขมันจำเป็นไม่เพียงพอ แต่การศึกษาในเด็ก พบว่า การให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาร้อยละ 100 (omegaven®) เป็นระยะเวลานานไม่พบภาวะขาดกรดไขมันจำเป็น[35] ปัจจุบันในผู้ใหญ่จึงยังไม่มีหลักฐานที่มากเพียงพอที่จะสนับสนุนว่าการให้อิมัลชันของไขมันทางหลอดเลือดดำจากปลาสามารถช่วยป้องกันการเกิด PNALD ได้

1.5 การให้อาหารทางหลอดเลือดดำเป็นช่วงเวลา (cyclic PN)

การ cyclic PN คือ การให้ PN โดยมีระยะเวลาการให้น้อยกว่า 24 ชม. โดยทั่วไปจะให้นาน 12 ชม. โดยเชื่อว่าช่วงที่ร่างกายไม่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ จะทำให้ระดับอินซูลินลดลง ช่วยในการเคลื่อนย้ายไขมันออกจากตับ ทำให้ลดการสะสมไขมันในตับได้[2]

2. การกระตุ้นการให้อาหารเข้าทางเดินอาหาร

การให้อาหารเข้าทางเดินอาหารจะช่วยกระตุ้นกระบวนการไหลเวียนของกรดน้ำดี ช่วยลด PNALD ได้ วิธีการที่จะช่วยทำให้รับอาหารจากทางเดินอาหารได้มากขึ้น ได้แก่

2.1 พิจารณาให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (prokinetic drugs) ได้แก่ erythromycin, metoclopramide ในผู้ป่วยที่มีปัญหารับอาหารไม่ได้

2.2 การใส่สายให้อาหาร (tube feeding) เพื่อที่จะสามารถกำหนดอัตราการไหลของอาหารให้ไหลลงสู่ทางเดินอาหารด้วยอัตราเร็วที่ลดลง

2.3 ยากระตุ้นการปรับตัวของทางเดินอาหาร (intestinal adaptation) ได้แก่ Glucagon-like Peptide-2 (teduglutide®) มีการศึกษารายงานว่า การใช้ยา teduglutide® ขนาด 0.05 มก./กก./วัน สามารถเพิ่มอัตราการดูดซึมอาหารจากลำไส้[36] และช่วยลดปริมาณการให้อาหารทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยลำไส้สั้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[37]

2.4 การผ่าตัด นิยมทำในผู้ป่วยลำไส้สั้น เพื่อให้สารอาหารถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้มากขึ้น วิธีการผ่าตัดมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัดเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการย่อยและการดูดซึมอาหาร การผ่าตัดเพื่อเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ และการผ่าตัดเพื่อเพิ่มระยะเวลาอาหารที่อยู่ในทางเดินอาหาร (intestinal transit time) โดยไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัดในช่วงปีแรกหลังจากที่ถูกผ่าตัดลำไส้ เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่ลำไส้สามารถปรับตัวได้ดีที่สุด (maximal intestinal adaption)

3. การรักษาภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เจริญเติบโตมากผิดปกติ

เมื่อได้รับการวินิจฉัยหรือมีอาการที่สงสัยภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เจริญเติบโตมากผิดปกติ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะแบบหมุนเวียน (cyclic antibiotics) คือ การให้ยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดนานครั้งละ 10-14 วันสับเปลี่ยนไปทุก ๆ 1 เดือนเพื่อป้องกันการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย โดยยาที่แนะนำ ได้แก่

rifaximin, ciprofloxacin, metronidazole, amoxicillin-clavulanic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole เป็นต้น[38]

4. การรักษาด้วยยา

Ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นกรดน้ำดี อยู่ในรูปแบบยารับประทาน ทำหน้าที่กระตุ้นให้มีการเปลี่ยนกรดน้ำดีที่เป็นพิษต่อตับให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้ ทำให้การตายของเซลล์ตับ (hepatocyte) ลดลง ช่วยกระตุ้นการขับกรดน้ำดีออกจากตับ ทำให้ลดการบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดี (cholangiocyte)[39-40] ปัจจุบันมีการใช้ยา UDCA ในการรักษาโรคตับที่มีการคั่งของน้ำดี เช่น โรคตับแข็งจากท่อน้ำดีปฐมภูมิ (primary biliary cirrhosis) และ โรคนิ่วในถุงน้ำดี เป็นต้น[41] สำหรับภาวะ PNALD มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก พบว่า การให้ยา UDCA ขนาด 30 มก./กก./วัน สามารถช่วยลดค่าเอนไซม์ตับและลดระยะเวลาของการคั่งของน้ำดีได้[42-43] อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาขนาดเล็กและมีหลักฐานที่เชื่อถือได้น้อย แนวปฏิบัติทางคลินิกของทางสมาคม American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) จึงไม่แนะนำให้ใช้ UDCA ในการรักษา PNALD[44]

5. การปลูกถ่ายลำไส้ (intestinal transplantation)

การปลูกถ่ายลำไส้มี 2 แบบ ได้แก่ การปลูกถ่ายลำไส้เพียงอย่างเดียวกับการปลูกถ่ายลำไส้ร่วมกับตับ

วิธีการเลือกรูปแบบการปลูกถ่ายลำไส้นั้นขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของตับ โดยหากมีภาวะตับวายหรือตับกำลังจะวาย (impending liver failure) ได้แก่ ค่าบิลิรูบินรวมมากกว่า 3 มก./ดล. ความดันในระบบหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ตับม้ามโต เกร็ดเลือดต่ำ ตับแข็ง แนะนำให้ปลูกถ่ายลำไส้ไปพร้อมกับตับ[45-46]

เกณฑ์ที่ใช้ในการปลูกถ่ายลำไส้ ได้แก่ มีภาวะตับวาย มีการอุดตันของเส้นเลือดใหญ่ มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายสวน (CRBSI) และมีภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง[46-47]

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายลำไส้เพียงอย่างเดียวอยู่ที่ร้อยละ 79 ในระยะเวลา 1 ปี และร้อยละ 73 ในระยะเวลา 3 ปี ส่วนการปลูกถ่ายลำไส้ร่วมกับตับ มีอัตรารอดชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 60 ในระยะเวลา 1 ปี และร้อยละ 39 ในระยะเวลา 3 ปี[48] จะเห็นได้ว่าอัตราการรอดชีวิตลดลงอย่างมากในกลุ่มที่ปลูกถ่ายลำไส้ร่วมกับตับ ดังนั้น หากคนไข้มีข้อบ่งชี้ที่จะต้องปลูกถ่ายลำไส้ ควรได้รับการผ่าตัดโดยที่ไม่ควรรอนานจนกระทั่งตับมีพยาธิสภาพมากแล้วจึงค่อยปลูกถ่ายอวัยวะ

สรุป

โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (PNALD) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ มีความรุนแรงตั้งแต่ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ไขมันเกาะตับ ไปจนถึงตับวาย กลไกการเกิด PNALD ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดการณ์ว่าเกิดจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน การป้องกัน PNALD สามารถทำได้โดยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ โดยเฉพาะส่วนประกอบของสารอาหารทางหลอดเลือดและควบคุมการติดเชื้อ สำหรับการรักษา แนะนำให้เพิ่มการรับอาหารจากทางเดินอาหารให้มากที่สุด ปรับสัดส่วนของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กเจริญเติบโตมากผิดปกติ และพิจารณาบทบาทของการผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

เอกสารอ้างอิง

1. Jay M. The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum. Overview of parenteral nutrition. 3rd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017. p. 285-96.
2. Vanessa J. The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum. Complications of parenteral nutrition. 3rd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017. p. 345-60.
3. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schýtz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2020;39(12):3533-62
4. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. Ann Intern Med. 2000;132(7):525-32.
5. Lakananurak N, Tienchai K. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in hospitalized adults: A prospective cohort study. Clin Nutr ESPEN. 2019 Dec;34:81-6.
6. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, Taylor DB, Jain S, Manithody C, et

al. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury. Nutr Clin Pract. 2020;35(1):63-71.
7. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Fillon SA, Harris JK, Lovell MA, et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury. Hepatology. 2012;55(5):1518-28.
8. Lee WS, Chew KS, Ng RT, Kasmi KE, Sokol RJ. Intestinal failure-associated liver disease (IFALD): insights into pathogenesis and advances in management. Hepatol Int. 2020 May;14(3):305-16.
9. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology. 1993;104(1):286-301.
10. Alan LB, Kishore L, Jonathan F. Parenteral nutrition-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. Hepatology. 2006;43:9-19.
11. Kaminski DL, Adams A, Jellinek M. The effect of hyperalimentation on hepatic lipid content and lipogenic enzyme activity in rats and man. Surgery 1980;88:93-100,.
12. Meguid MM, Chen TY, Yang ZJ, Campos AC, Hitch DC, Gleason JR. Effects of continuous graded total parenteral nutrition on feeding indexes and metabolic concomitants in rats. Am J Physiol. 1991;260(1 Pt 1):E126-40
13. Bharadwaj S, Gohel T, Deen OJ, DeChicco R, Shatnawei A. Fish oil-based lipid emulsion: current updates on a promising novel therapy for the management of parenteral nutrition-associated liver disease. Gastroenterol Rep (Oxf). 2015;3(2):110-4.
14. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg. 2010;145(6):547-51.
15. Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, Martindale RG. Lipids in parenteral nutrition: Biological aspects. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44 Suppl 1:S21-S27.
16. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrian B, Collier S, Gura K, et al. Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2012;27(2):150-92.
17. Llop Talaverôn JM, Novak A, Suòê Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticô Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. Farm Hosp. 2018;42(3):116-119.
18. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features. Neurology. 1975;25(1):16-24.
19. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition associated liver complications in children. Pharmacotherapy. 2002;22:188-211.
20. Bowyer BA, Fleming CR, Ilstrup D, Nelson J, Reek S, Burnes J. Plasma carnitine levels in patients receiving home parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1986;43(1):85-91.
21. Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW, Fleming CR. L-carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. Gastroenterology. 1988 Feb;94(2):434-8.
22. Okamoto E, Rassin DK, Zucker CL, Salen GS, Heird WC. Role of taurine in feeding the low-birth-weight infant. J Pediatr. 1984;104(6):936-40.
23. Snyder J, Love K, Bratton B, Elkayam O, Fields S, Heyman MB, et al. TPN cholestasis in neonates: results of a randomized, double-blind study of amino acid composition. Gastroenterology 2003;124:30-31.
24. Balistreri WF, Bucuvalas JC, Farrell MK. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: factors responsible for the decreasing incidence. In: Lentze M, Reichen J, eds. Falk Symposium 63, Pediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. London: Kluwer Academic Publishers, 1992:191-204.
25. Chawla RK, Berry CJ, Kutner MH, Rudman D. Plasma concentrations of transsulfuration pathway products during nasoenteral and intravenous hyperalimentation of malnourished patients. Am J Clin Nutr. 1985;42(4):577-84.
26. Buchman AL, Moukarzel A, Jenden DJ, Roch M, Rice K, Ament ME. Low plasma free choline is prevalent in patients receiving long term parenteral nutrition and is associated with hepatic aminotransferase abnormalities. Clin Nutr. 1993;12(1):33-7.
27. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible

hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25(5):260-8.
28. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, Gura KM, Puder M. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. Adv Nutr. 2013;4(6):711-7.
29. Kristen N. Parenteral nutrition-associated liver disease. Clin Liver Dis. 2020;15:59-62.
30. Javid PJ, Malone FR, Dick AA, Hsu E, Sunseri M, Healey P, et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants. J Pediatr Surg. 2011;46(10):1913-7.
31. Zhang T, Wang N, Yan W, Lu L, Tao Y, Li F, et al. Effect of a fish oil-based lipid emulsion on intestinal failure-associated liver disease in children. Eur J Clin Nutr. 2018;72(10):1364-72.
32. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. J Nutr. 2015;145(2):277-83.
33. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(2):274-80.
34. Jurewitsch B, Gardiner G, Naccarato M, Jeejeebhoy KN. Omega-3-enriched lipid emulsion for liver salvage in parenteral nutrition-induced cholestasis in the adult patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(3):386-90.
35. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50(2):212-8.
36. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. Am J Gastroenterol. 2004;99:1823-32.
37. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012;143(6):1473-81.
38. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: Small intestinal bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020;115(2):165-178.
39. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. Clin Liver Dis. 2001;8:67-81
40. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J Hepatol. 2001;35:134-146.
41. Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. Proc Nutr Soc. 2007 Nov;66(4):530-8.
42. Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. Srp Arh Celok Lek. 2014;142(3-4):184-8.
43. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(2):387-94.
44. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Teitelbaum D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(5):538-57.
45. Kahn AB, Tulla KA, Tzvetanov IG. Indications of Intestinal Transplantation. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48(4):575-583.
46. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. Clin Nutr. 2021;40(9):5196-220.
47. Buchman AL, Solapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124:1111-34.
48. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. Hepatol. 2006;43:9-19.