
บทความพิเศษ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง**พุทธ เมืองไพศาล, พ.บ., วท.ม.**

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

Received: October 25, 2021 Revised: December 7, 2021 Accepted: February 9, 2022**บทคัดย่อ**

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เจอไม่บ่อยในทางเวชปฏิบัติ แต่มักพบในผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงของโรคที่เป็นมากแล้ว ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความซับซ้อนมากขึ้น โดยพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำประเภท Hypervolemic hyponatremia ได้มากที่สุด การรักษาในกลุ่มนี้ มีตั้งแต่การจำกัดน้ำ การหยุดยาขับปัสสาวะ การแก้ไขภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำ การพิจารณาให้ยากลุ่ม Arginine vasopressor receptor antagonist การพิจารณาให้ Hypertonic saline ร่วมกับการติดตามระดับการขึ้นของโซเดียมในเลือดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน

คำสำคัญ: โรคตับแข็ง, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, การดูแลรักษา

SPECIAL ARTICLE

Hyponatremia in Cirrhosis**Puth Muangpaisarn, M.D., M.Sc.**

Department of Internal Medicine, Phrapokklao Hospital, Chanthaburi Province

ABSTRACT

Hyponatremia in cirrhosis is an unusual condition in general practice. However, it is frequently seen in advanced cirrhosis that makes its management more complicated. Hypervolemic hyponatremia is the most common type, especially in decompensated cirrhosis. The management in this setting depends on the severity of hyponatremia. They are composed of fluid restriction, diuretic cessation, hypokalemia correction, intravenous albumin infusion, arginine vasopressin receptor antagonist, hypertonic saline, and monitoring of the increased rate of serum sodium for preventing complications.

KEYWORDS: cirrhosis, hyponatremia, management

บทนำ

โรคตับแข็งจัดเป็นโรคที่พบบ่อยในทางเวชปฏิบัติ ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างตามความรุนแรงของโรค โดยโรคตับแข็งที่มีความรุนแรงมากหรือระยะ Decompensation มักจะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดร่วมด้วยเสมอ เช่น หลอดเลือดขอดในทางเดินอาหาร (varices) ภาวะท้องมาน (ascites) ภาวะสมองทำงานผิดปกติจากโรคตับแข็ง (hepatic encephalopathy) เป็นต้น แต่ยังมีภาวะแทรกซ้อนอีกอย่างหนึ่งที่พบได้ไม่บ่อย แต่แสดงถึงความรุนแรงของโรคตับแข็งและบ่งชี้ถึงการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี ซึ่งก็คือ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) และเนื่องจากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อยและมีกลไกการเกิดโรคที่ซับซ้อน ทำให้แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยอาจไม่เข้าใจถึงแนวทางการรักษาที่ถูกต้อง บทความนี้จึงได้กล่าวถึงข้อมูลล่าสุดของการดูแลรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ในคนปกติ ระดับโซเดียมในเลือดจะอยู่ในช่วง 135-145 mEq/L แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งนั้น เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำยังมีความแตกต่างในแต่ละแนวทางการรักษา โดยในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งทวีปยุโรปปี พ.ศ. 2561¹ ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเมื่อระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 mEq/L และไม่มีการแบ่งระดับความรุนแรงชัดเจน แต่ในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2564² ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเมื่อระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 135 mEq/L รวมทั้งยังมีการแบ่งความรุนแรงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็น 3 ระดับ ได้แก่ระดับรุนแรงน้อย (mild) มีระดับโซเดียมในเลือดเท่ากับ 126-135 mEq/L, ระดับรุนแรงปานกลาง (moderate) มีระดับโซเดียมในเลือดเท่ากับ 120-125 mEq/L, ระดับรุนแรงมาก (severe) มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 120 mEq/L ซึ่งแต่ละระดับความรุนแรงนั้น จะกำหนดแนวทางการรักษาด้วยวิธีต่างๆ ดังที่จะกล่าวต่อไป ดังนั้นถึงแม้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโซเดียมใน

เลือดต่ำของทั้งสองสมาคมจะไม่เหมือนกัน แต่ระดับของโซเดียมในเลือดที่ควรเริ่มให้ความสำคัญในทางคลินิกควรเริ่มที่ต่ำกว่า 130 mEq/L หรือในผู้ป่วยที่มีแผนที่จะปลูกถ่ายตับในระยะเวลาก่อนใกล้^{2,5} ซึ่งจะต้องมีการติดตามระดับของโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิดมากขึ้นรวมทั้งพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เพิ่มเติม

ความชุกของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

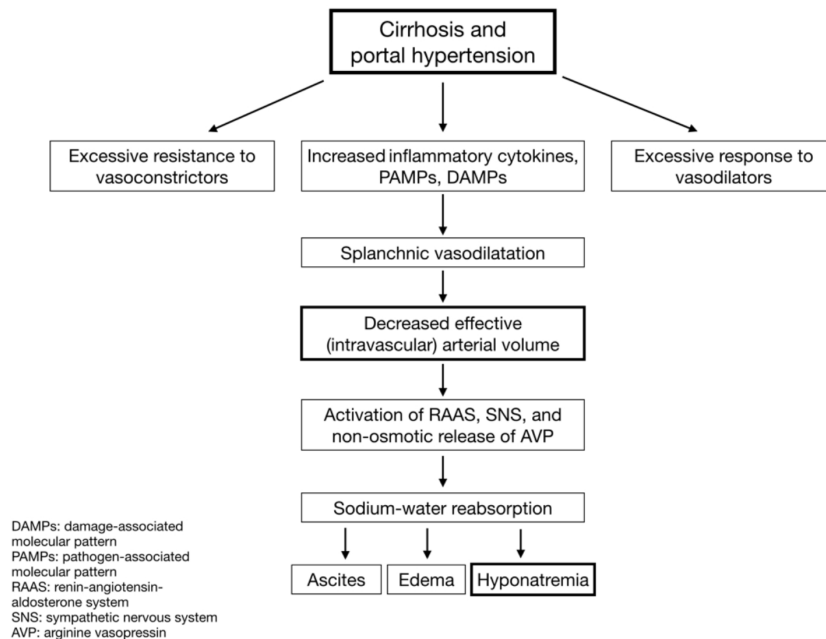
ข้อมูลจากการศึกษาแบบพหุสถาบันใน 4 ทวีป³ ของผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 997 ราย โดยเป็น Child-Pugh B และ C ร้อยละ 89.5 พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีระดับโซเดียมในเลือดไม่เกิน 135 mEq/L จำนวนร้อยละ 49.4, ระดับโซเดียมในเลือดไม่เกิน 130 mEq/L จำนวนร้อยละ 21.6, ระดับโซเดียมในเลือดไม่เกิน 125 mEq/L จำนวนร้อยละ 5.7 และ ระดับโซเดียมในเลือดไม่เกิน 120 mEq/L จำนวนร้อยละ 1.2 ซึ่งจะเห็นว่า ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบได้พอสมควรคือ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะ Decompensation (Child-Pugh B/C) แต่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม (ไม่เกิน 125 mEq/L) พบได้ไม่บ่อย นอกจากนี้ความชุกของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งยังเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคตับแข็งด้วย โดย Child-Pugh A, B และ C พบระดับโซเดียมในเลือดไม่เกิน 130 mEq/L เท่ากับร้อยละ 3, 16 และ 38 ตามลำดับ³ จากข้อมูลนี้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับโซเดียมในเลือดกับความรุนแรงของโรคตับแข็ง

สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

โดยทั่วไปสาเหตุของภาวะโซเดียมต่ำชนิด Hypoosmotic hyponatremia จะแบ่งตามสภาวะของปริมาณของสารน้ำในร่างกาย (volume) โดยแบ่งเป็น Hypovolemic hyponatremia, Euvolemic hyponatremia, Hypervolemic hyponatremia โดยในผู้ป่วยตับแข็ง สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ Hypervolemic hyponatremia (ประมาณร้อยละ 90)⁴ โดยจะเกิดในผู้ป่วยโรคตับที่อยู่ในระยะ Decompensation ซึ่งมีอาการท้องมาน มีอาการบวม หรือมีภาวะไตวายร่วมด้วย ซึ่งเป็นไปตามพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากในผู้ป่วยโรค

ดับแข็งระยะ Decompensation จะมี Effective intravascular volume ที่ลดลงอย่างมาก จากการที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ที่รุนแรงมากขึ้น กระตุ้นให้เกิด Splanchnic vasodilation และ Systemic vasodilation ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน Arginine vasopressin (AVP) ซึ่งกระตุ้น

ทำให้เกิดการดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting tubule ของหน่วยไต ทำให้เกิดภาวะ Hypervolemic hyponatremia โดยกลไกพยาธิสรีรวิทยาได้แสดงไว้ (รูปที่ 1)⁵ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นสัญญาณของ Hemodynamics ของผู้ป่วยที่กำลังจะล้มเหลวและเป็นสัญญาณของโรคตับแข็งที่กำลังจะแย่ลง



รูปที่ 1 กลไกพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง⁵

นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งยังสามารถเกิด Hypovolemic hyponatremia โดยพบได้ร้อยละ 10⁴ โดยมักจะมีเหตุที่ทำให้เกิดการสูญเสียสารน้ำไป เช่น มีท้องเสียถ่ายเหลว ภาวะกินได้น้อย การได้ยาขับปัสสาวะหรือยาระบายที่มากเกินไป^{1,2} หรือมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร⁵ ซึ่งสามารถเกิดได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกระยะ ส่วนภาวะ Euvolemic hyponatremia ซึ่งเกิดจากภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตชนิดทุติยภูมิ (secondary adrenal insufficiency) ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) และภาวะ Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) พบได้ไม่บ่อย แต่ก็มีแนวทางการรักษาที่การรักษาที่สาเหตุ ดังนั้นการซักประวัติและการตรวจร่างกายจึงมีความสำคัญในการแยกสาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในระยะ Decompensation ควรมองหาสาเหตุอื่นๆ ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำก่อนทั้ง Hypovolemic

hyponatremia และ Euvolemic hyponatremia เพื่อที่จะได้แก้ไขสาเหตุและการรักษาที่ถูกต้อง ความสำคัญของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งในทางคลินิก

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งส่งผลสะท้อนถึงความรุนแรงของโรคตับแข็งที่อยู่ในระยะ Decompensation รวมทั้งส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งเป็นมากขึ้นด้วย โดยความสำคัญทางคลินิกมีดังนี้

1. เพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยมีการศึกษาที่พบว่าในช่วงระดับโซเดียมในเลือด 125-140 mEq/L ระดับโซเดียมในเลือดที่ลดลงทุกๆ 1 mEq จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (hazard ratio, 1.05 ต่อ mEq)⁶ และยังมีอีกการศึกษาที่พบว่า ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่รอการปลูกถ่ายตับที่มีระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในช่วง 120-135 mEq/L ระดับโซเดียมที่ลดลงทุก 1 mEq/L จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

ร้อยละ 12⁷ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้มีการนำระดับโซเดียมในเลือดมาใช้ในการคำนวณคะแนน Model for end-stage liver disease (MELD) เป็น MELD-Na ซึ่งมีข้อมูลว่าสามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการใช้คะแนน MELD นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Acute on chronic liver failure (ACLF) จะพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากขึ้นประมาณ 2 เท่า (ร้อยละ 24.3 เทียบกับร้อยละ 12.3 ในกลุ่มที่ไม่มี ACLF, $p < 0.001$) และผู้ป่วยที่เป็น ACLF ที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร่วมด้วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วัน น้อยลง (ร้อยละ 38.5 เทียบกับร้อยละ 58.7 ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, $p = 0.001$)⁸

2. เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ในโรคตับแข็ง เช่น เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะ Refractory ascites มากขึ้น (พบร้อยละ 29.4 ในผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมน้อยกว่า 130 mEq/L เทียบกับร้อยละ 18.5 ในผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียม 131-135 mEq/L, $p < 0.001$)³ เพิ่มโอกาสการเกิด Hepatorenal syndrome (HRS) (odd ratio, 3.5)³ เพิ่มโอกาสการติดเชื้อในเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) (odd ratio, 2.4)³ และเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะสมองทำงานผิดปกติจากโรคตับแข็ง (hepatic encephalopathy) (odd ratio, 8.36)⁹

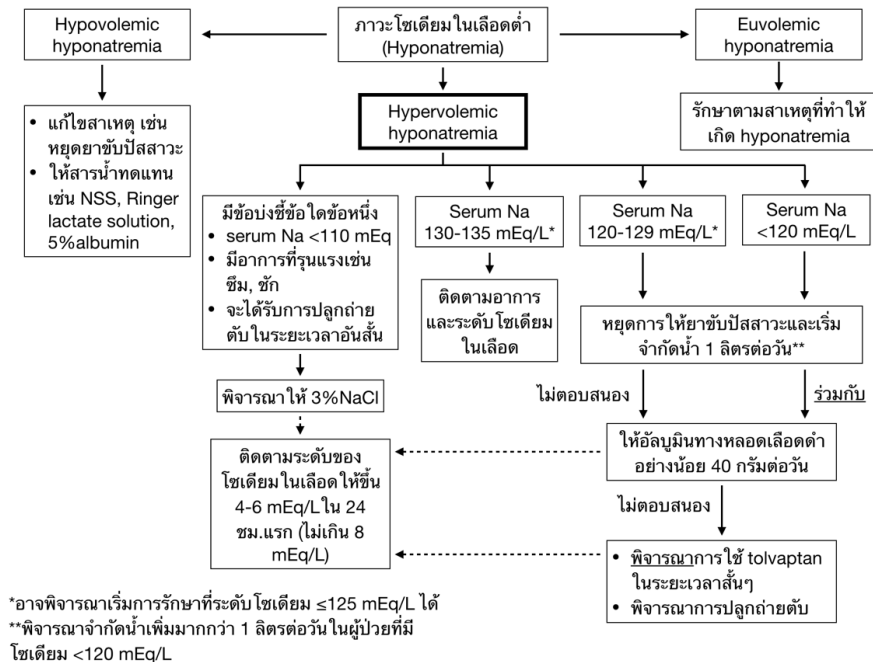
3. ผลต่อผู้ป่วยโรคตับแข็งที่จะทำการปลูกถ่ายตับ ข้อมูลในช่วงแรกก่อนที่จะใช้คะแนน MELD มาใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยโรคตับแข็งที่จะทำการปลูกถ่ายตับพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำก่อนการปลูกถ่ายตับจะมีภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายตับมากขึ้นทั้งระยะเวลาที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตที่นานขึ้น เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะไตวาย เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ และเพิ่มระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วัน ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา¹⁰ โดยการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในช่วงปี ค.ศ. 2003-2010 (ช่วงที่เริ่มนำคะแนน MELD มาใช้) จำนวน 19,537 ราย พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วัน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ

โซเดียมในเลือดไม่เกิน 130 mEq/L กับผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในช่วง 131-145 mEq/L¹¹ ซึ่งผลการศึกษาที่ต่างกัน อาจเกิดจากในช่วงหลัง การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับทั้งในช่วงก่อนและหลังการผ่าตัดมีการพัฒนาที่ดีขึ้น รวมทั้งเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายตับโดยใช้คะแนน MELD ทำให้คัดเลือกผู้ป่วยได้เหมาะสมหรือเร็วมากขึ้นกว่าเดิม ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับยังไม่เข้าสู่ระยะ Decompensation ที่มากเกินไป⁵

แนวทางการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จะต้องเริ่มต้นจากการวินิจฉัยให้ถูกต้องว่าสาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นจากสาเหตุใด เพราะมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน โดยถ้าเป็นจาก Hypovolemic hyponatremia จะต้องแก้ไขสาเหตุของการเกิดภาวะ Hypovolemia เช่น หยุดยาขับปัสสาวะหรือ ยาระบาย หรือแก้ไขภาวะท้องเสีย ถ่ายเหลว รวมทั้งการให้สารน้ำทดแทนร่วมด้วย (ไม่ใช่การจำกัดน้ำเหมือนในกลุ่ม Hypervolemic hyponatremia) โดยแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561¹ ได้แนะนำให้ใช้ Normal saline solution (0.9% NaCl) ส่วนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2564² แนะนำให้ใช้ Intravenous 5% albumin หรือ Ringer's lactate solution ในการแก้ไขภาวะ Hypovolemia ในกรณีที่เป็น Euvolemic hyponatremia ให้แก้ไขรักษาตามสาเหตุอื่นๆ

สำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจาก Hypervolemic hyponatremia จะมีความซับซ้อนและยากมากขึ้น โดยเฉพาะถ้าเป็นระดับที่มีความรุนแรง ส่วนหนึ่งมาจากการที่ภาวะนี้มักเกิดในผู้ป่วยที่มีตับแข็งอยู่ในระยะ Decompensation แล้วทำให้มักมีความเปราะบางและมักมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เกิดขึ้นร่วมด้วย โดยการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจาก Hypervolemic hyponatremia มีดังต่อไปนี้ โดยมีแนวทางการดูแลผู้ป่วย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง^{1,2,5}

1. การจำกัดน้ำ (fluid restriction)

การจำกัดน้ำถือว่าการรักษาหลักในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ เนื่องจากการเป็นกรด free water ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแย่มากขึ้นได้ตามหลักควาได้ daily net fluid negative (urine output+insensible loss-500 mL) แต่การจำกัดน้ำมักจะช่วยให้ระดับโซเดียมในเลือดไม่แย่ลง โอกาสที่จะเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดจะเป็นไปได้ยาก และที่สำคัญคือการจำกัดน้ำที่มากเกินไปจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้และลดปริมาณการรับประทานอาหารต่างๆ ในแต่ละวัน ซึ่งอาจทำให้ภาวะทุพโภชนาของผู้ป่วยโรคตับแข็งแย่ลงได้ โดยระดับของโซเดียมในเลือดที่ควรเริ่มรักษาและปริมาณของน้ำที่แนะนำให้จำกัดในแต่ละวันมีความแตกต่างกันในแต่ละแนวทาง โดยแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งทวีปยุโรปปี พ.ศ.2561¹ แนะนำให้เริ่มรักษาเมื่อระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 mEq/L และจำกัดน้ำที่ปริมาณ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่วนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2564² แนะนำการรักษาโดยขึ้นกับระดับความรุนแรงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ โดยถ้าเป็นระดับรุนแรงน้อย (mild) แนะนำให้ติดตามและจำกัดน้ำแต่ไม่ได้กำหนดปริมาณที่ชัดเจน ในระดับรุนแรง

ปานกลาง (moderate) แนะนำให้จำกัดน้ำในปริมาณ 1,000 มิลลิลิตรต่อวัน ร่วมกับการหยุดยาขับปัสสาวะ ส่วนในระดับรุนแรงมาก (severe) แนะนำให้จำกัดน้ำมากขึ้น (แต่ไม่ได้ระบุปริมาณที่ชัดเจน) ร่วมกับการให้ albumin

2. การหยุดยาขับปัสสาวะ²

ยาขับปัสสาวะที่ส่งผลให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำบ่อยคือ กลุ่ม Loop diuretics เช่น Furosemide เพราะส่งผลต่อการเกิด Free water generation ดังนั้นถ้าระดับโซเดียมในเลือดลดลง ควรพิจารณาปรับลดขนาดของยาขับปัสสาวะลง และแนะนำให้หยุดการให้ยาขับปัสสาวะเมื่อระดับโซเดียมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 125 mEq/L และพิจารณาวิธีการอื่นๆ ในการรักษาแทน เช่น การทำ large volume paracentesis หรือ TIPS เป็นต้น¹

3. การแก้ไขภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ^{1,2,5}

การที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำนั้น จะทำให้เกิดการดึงโพแทสเซียมออกจากเซลล์ ซึ่งส่งผลให้มีการดึงโซเดียมในเลือดกลับเข้าสู่เซลล์เพื่อรักษาระดับของประจุในเซลล์ให้คงที่ ทำให้อัตราโซเดียมในเลือดลดลง ดังนั้นถ้ามีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย ต้องแก้ไขภาวะนี้ด้วยเพื่อทำให้อัตราโซเดียมในเลือดดีขึ้น

4. การให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำ

อัลบูมินจัดเป็นโปรตีนที่มีความสำคัญ เนื่องจาก

เป็นโปรตีนที่พบได้ถึงร้อยละ 50 ในเลือดและมีผลต่อแรงดัน oncotic ถึงร้อยละ 70-80 ซึ่งเป็นตัวที่รักษาระดับสารน้ำให้คงอยู่ในหลอดเลือด¹² นอกจากนี้อัลบูมินยังมีหน้าที่อื่นๆ อีกทั้งการจับสารต่างๆ ในร่างกาย ทั้งสารที่กระตุ้นการอักเสบ สาร free radical และสารที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด รวมทั้งทำหน้าที่เป็น Endothelial stabilizer และ Immunomodulators ในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยเฉพาะระยะ Decompensation นอกจากจะมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำลง (low quantity) แล้ว ยังมีการทำงานของอัลบูมินที่แย่งด้วย (low quality) จากการเปลี่ยนโครงสร้างของอัลบูมินในผู้ป่วยโรคตับแข็ง¹² จากความผิดปกติของอัลบูมินในเลือดส่งผลให้ Effective intravascular volume ลดลง มีผลให้เกิดการกระตุ้นการหลั่ง Vasopressin มากขึ้นแล้วทำให้มีการดูดน้ำกลับที่หน่วยไตมากขึ้นจนเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ดังนั้นการให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำเพื่อเพิ่ม Effective intravascular volume สามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้⁵ โดยมีการศึกษาจาก NACSELD database¹³ โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (<130 mEq/L) จำนวน 1,126 ราย เทียบระหว่างการให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำ (ปริมาณอัลบูมินเฉลี่ย 225 กรัม, IQR 100, 400) กับการไม่ให้อัลบูมินพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้อัลบูมินจะมีระดับโซเดียมในเลือดสูงสุดสูงกว่า (137.1 mEq/L เทียบกับ 135 mEq/L, $p<0.0001$), มีสัดส่วนของการหายของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (ระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 135 mEq/L) มากกว่า (ร้อยละ 69, $p=0.008$) และพบว่าการหายของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นปัจจัยทำนายการรอดชีวิตที่ 30 วัน (odd ratio, 1.495) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาล่าสุดคือ ANSWER study¹⁴ ที่แสดงผลของการให้อัลบูมินทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ Refractory uncomplicated ascites ที่ได้ยาขับปัสสาวะ โดยให้อัลบูมิน 40 กรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วง 2 สัปดาห์แรก และต่อด้วยอัลบูมิน 40 กรัมทุกสัปดาห์ โดยเมื่อติดตามไป 18 เดือนพบว่า สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ และพบการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำน้อยลงโดยมี Incidence rate ration เท่ากับ 0.5 ($p<0.001$)

แต่อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการให้อัลบูมินทางหลอดเลือดคือ มักจะเพิ่มได้ชั่วคราว และราคาที่ค่อนข้างสูง ดังนั้นแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2564² จึงแนะนำให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำร่วมกับการจำกัดน้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำระดับรุนแรงปานกลาง ส่วนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2561¹ ไม่ได้กำหนดระดับของโซเดียมในเลือดที่ต้องพิจารณาให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ยังมีผู้เชี่ยวชาญบางคนแนะนำให้ให้อัลบูมินทางหลอดเลือดดำ ในกรณีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 mEq/L ร่วมกับการจำกัดน้ำ 1-1.5 ลิตรต่อวัน แล้วไม่ดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง โดยพิจารณาให้ 25% อัลบูมินทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 40 กรัมต่อวัน⁵

5. การให้ยาในกลุ่ม Arginine vasopressin receptor antagonist (vaptan)

Arginine vasopressin receptor antagonist หรือ Vaptan เป็นกลุ่มของยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ vasopressin หรือ ADH บน V1 และ V2 receptors โดย V1 receptors จะอยู่ที่ vascular smooth muscle cells และ V2 receptors จะอยู่ที่ basolateral membrane ของ collecting duct ของหน่วยไต โดยการให้ยากกลุ่ม vaptan จะทำให้มีการขับน้ำออกทางปัสสาวะมากขึ้น ส่งผลให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้น โดยยาในกลุ่ม Vaptan จะมีทั้งออกฤทธิ์ต่อทั้ง V1 และ V2 receptors เช่น Conivaptan และกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ V2 receptors คือ Tolvaptan สำหรับ Conivaptan ซึ่งออกฤทธิ์ต่อ V1 receptors ด้วยนั้น จะส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำและเลือดออกจากหลอดเลือดขอดได้ (variceal bleeding) จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง⁵ ดังนั้นยาที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้แก่ Tolvaptan ใน SALTWATER study ซึ่งมีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอยู่ด้วยร้อยละ 18 พบว่า สามารถทำให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้นได้แต่ละระดับโซเดียมขึ้นได้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากภาวะ SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลว¹⁵ ต่อมามีการนำข้อมูลมาวิเคราะห์เฉพาะ

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่ได้ Tolvaptan 30 วัน เทียบกับยาหลอกพบว่า Tolvaptan สามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยของ area under curve ของระดับโซเดียมในเลือดได้มากกว่าวันที่ 4 และ 30 แต่พบว่าเมื่อดูในการเปลี่ยนแปลงค่าสัมบูรณ์ (absolute change) ของระดับโซเดียมในเลือดในกลุ่มที่ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 mEq/L กลับพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำกลับมาเมื่อหยุดยาไป 7 วัน¹⁶ ในแง่ของความปลอดภัย ยากลุ่มนี้มีข้อมูลทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้⁵ (จากการศึกษาในผู้ป่วยโรค Autosomal dominant polycystic kidney disease ที่รักษาด้วย Tolvaptan พบค่า ALT สูงเกิน 2.5 เท่าของค่าปกติที่ร้อยละ 4.9) ดังนั้นการใช้ยากลุ่ม Vaptan ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำควรพิจารณาใช้เมื่อต้องการเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น เช่น จะต้องเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยที่จะปลูกถ่ายตับในระยะเวลาอันใกล้ และแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2564² แนะนำโดยใช้ด้วยความระมัดระวังในระยะสั้นไม่เกิน 30 วัน เท่านั้น

6. การให้ Hypertonic solution^{1,2,5}

การให้ Hypertonic solution เช่น 3%NaCl solution สามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ แต่ส่งผลให้ภาวะท้องมานและการบวมแย่ลงได้ (จากการได้โซเดียมเข้าสู่ร่างกายปริมาณมาก) ดังนั้นการให้ Hypertonic solution จึงควรมีที่ใช้ในกรณีที่มีความจำเป็นเท่านั้น เช่น แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2564 แนะนำให้เมื่อ 1) ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำระดับรุนแรง ($\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$) 2) ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่มีอาการ เช่น ชี้นหรือชัก 3) ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้ผ่าตัดปลูกถ่ายตับในระยะเวลาอันใกล้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่จะผ่าตัดปลูกถ่ายตับ จะพบความเสี่ยงหลังการผ่าตัดเพิ่มมากขึ้น เช่น การติดเชื้อภาวะไตวาย และ Osmotic demyelination syndrome (ODS) โดยระดับโซเดียมในเลือดควรมากกว่า 125 mEq/L โดยจุดสำคัญที่สุดของการให้ Hypertonic solution

คือการติดตามระดับของโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิด ไม่ให้ระดับของโซเดียมขึ้นเร็วไปจนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

7. อัตราการแก้ไขระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเรื้อรัง^{1,2,5}

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีความเสี่ยงที่จะเกิด Osmotic demyelination syndrome (ODS) มากขึ้นกว่าปกติ ดังนั้น Osmotic demyelination syndrome (ODS) แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2564 แนะนำให้อัตราการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในช่วง 4-6 mEq/L ใน 24 ชั่วโมง และไม่เกิน 8 mEq/L ใน 24 ชั่วโมง ในกรณีที่อัตราการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในเลือดขึ้นเร็วเกินไป ให้ลดระดับของโซเดียมในเลือดด้วย Electrolyte free water หรือให้ Desmopressin

สรุป

การดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ แพทย์จะต้องมีความเข้าใจสาเหตุและกลไกพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ แต่ต้องทราบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะพบภาวะตับแข็งที่เป็นระยะท้าย มีความรุนแรงมาก การดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการรักษาหลายวิธี แต่ต้องมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด และควรมีการประเมินผู้ป่วยเพื่อพิจารณาเข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายตับต่อไป

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-60.
2. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;74:1014-48.
3. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006;44:1535-42.

4. Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:487-99.
5. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: an update. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1775-85.
6. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
7. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-90.
8. Pereira G, Baldin C, Piedade J, Reis V, Valdeolivas T, Victor L, et al. Combination and sequential evaluation of acute-on-chronic liver failure (ACLF) and hyponatremia and prognosis in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2020;52:91-7.
9. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9.
10. Leise M, Cárdenas A. Hyponatremia in cirrhosis: implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018;24:1612-21.
11. Leise MD, Yun BC, Larson JJ, Benson JT, Yang JD, Thorneau TM, et al. Effect of the pretransplant serum sodium concentration on outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:687-97.
12. Carvalho JR, Machado MV. New insights about albumin and liver disease. *Ann Hepatol* 2018;17:547-60.
13. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018[cited 2020 Sep 9]; 113(9):1339. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2018/09000/The_Impact_of_Albumin_Use_on_Resolution_of.16.aspx
14. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-29.
15. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
16. Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Ouyang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-8.