

บทปริทัศน์

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน

วสิริรัตน์ เศรษฐสุทธิพันธ์

บทคัดย่อ

อาการปัสสาวะมากตอนกลางคืน หรืออาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน (nocturia) สามารถพบได้ในคนทุกเพศ ทุกวัย ทุกเชื้อชาติ โดยพบเป็นสัดส่วนที่มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ปัจจุบันพบว่า nocturia เป็นปัญหาที่รบกวนคุณภาพชีวิตมากที่สุดของกลุ่มอาการระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract symptoms) และสามารถก่อให้เกิดปัญหาตามมาได้หลายอย่าง เช่น การนอนหลับไม่เพียงพอ ส่งผลให้เกิดการอ่อนเพลียและอุบัติเหตุตามมาได้ และยังส่งผลเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular), ภาวะซึมเศร้า (depression), ระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine), ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune), ความผิดปกติของการเผาผลาญ (metabolic disorder) อีกด้วย สาเหตุของ nocturia สามารถแบ่งได้เป็น ๔ อย่าง ได้แก่ ความจุของปัสสาวะกระเพาะปัสสาวะลดลง (reduce bladder capacity), ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก (global polyuria), การผลิตปัสสาวะออกมาในช่วงเวลากลางคืนมาก (nocturnal polyuria) และปัญหาจากการนอนหลับ (sleep disorder) วิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือการให้ผู้ป่วยจดบันทึกการปัสสาวะ ร่วมกับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด และส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการตามข้อบ่งชี้ เพื่อการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ nocturia การรักษาผู้ป่วย nocturia ทุกรายควรเริ่มต้นด้วยการปรับพฤติกรรมเกี่ยวกับการทานน้ำและเครื่องดื่ม และให้การรักษาที่จำเพาะตามสาเหตุของ nocturia ในผู้ป่วยรายนั้นๆ เช่น พิจารณาให้ยาปิดกั้นแอลฟา (α 1-blocker) ในรายที่มีอาการต่อมลูกหมากโตร่วมด้วย, ยาเดสโมเพรสซิน (desmopressin) ในรายที่มีภาวะ nocturnal polyuria เนื่องจากสาเหตุของภาวะ nocturia ส่วนใหญ่มักเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ความผิดปกติของระบบปัสสาวะ แพทย์ผู้ทำการตรวจรักษาจึงต้องให้การวินิจฉัยสาเหตุของ nocturia อย่างถูกต้องว่าเป็นจากสาเหตุใด เพื่อแพทย์สามารถให้การรักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ผู้ป่วยก็จะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดปัจจัยเสี่ยงต่อปัญหาต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น

คำสำคัญ: ปัสสาวะมากในเวลากลางคืน, สาเหตุ, พยาธิสรีรวิทยา, การวินิจฉัย, การรักษา

วันที่รับบทความ: ๒๒ ธันวาคม ๒๕๕๙

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๑๑ พฤษภาคม ๒๕๖๐

บทนำ

ปัญหาอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน (nocturia) สามารถพบได้ในคนทุกเพศ ทุกวัย ทุกเชื้อชาติ โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของโรค พบว่าในคนที่อยู่ในช่วงอายุตั้งแต่ ๓๐ ถึง ๗๙ ปี สามารถพบปัญหาอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนในเพศชายได้ประมาณร้อยละ ๒๕.๒ และในเพศหญิง ร้อยละ ๓๑.๓ โดยพบเป็นสัดส่วนที่มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าผู้ที่มีดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น โรคเบาหวาน โรคหัวใจหรือใช้ยาขับปัสสาวะ มีโอกาสที่จะเกิดภาวะปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนได้มากขึ้น^๑ ปัจจุบันพบว่าอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนเป็นปัญหาที่รบกวนคุณภาพชีวิตมากที่สุดของ lower urinary tract symptoms เนื่องจากทำให้เกิดปัญหาได้ดังนี้

- ผู้ป่วยพักผ่อนนอนหลับไม่เพียงพอ ส่งผลให้เกิดการอ่อนเพลีย ไม่มีสมาธิในการทำงาน อาจก่อให้เกิดอุบัติเหตุบนท้องถนนหรือการปฏิบัติงาน และยังรบกวนการนอนของผู้ที่อยู่ใกล้เคียงอีกด้วย เนื่องจากช่วงการนอนหลับลึกของมนุษย์นั้นคือช่วงของ slow wave sleep หรือ restorative sleep ซึ่งจะอยู่ในช่วงแรกของการนอนหลับ ดังนั้นหากมีการรบกวนการนอนหลับในช่วงนี้จะทำให้ผู้ป่วยมีการพักผ่อนไม่เพียงพอ

พบว่าโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วย nocturia มักจะลุกมาปัสสาวะหลังจากเข้านอนไปได้ ๒ - ๓ ชั่วโมง ซึ่งทำให้เกิดการรบกวนการนอนในช่วง slow wave sleep^{๒,๓}

- การที่ผู้ป่วยต้องตื่นมาเข้าห้องน้ำในเวลากลางคืนและการนอนหลับไม่เพียงพอทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้ม และมีกระดูกส่วนสะโพกหักได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ^{๔,๕}

- การนอนหลับไม่เพียงพอสามารถส่งผลเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular), ภาวะซึมเศร้า (depression), ระบบการทำงานของต่อมไร้ท่อ (endocrine), ภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune), ระบบการเผาผลาญของร่างกายผิดปกติ (metabolic disorder) ได้ เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการนอนหลับในช่วง slow wave sleep มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้นผู้ที่ถูกรบกวนการนอนในช่วง slow wave sleep จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ (diabetes type II) ได้^๖ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าระยะเวลาของการนอนที่ดีที่สุดคือ ๗ - ๘ ชั่วโมงต่อวัน แต่หากนอนน้อยกว่า ๖ ชั่วโมงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ metabolic syndrome ได้^๗

ตารางที่ ๑ แสดงอาการของ Lower urinary tract symptom (LUTS)

Lower urinary tract symptoms ประกอบไปด้วย^๘

Irritative symptom

- Frequency
- Urgency
- Nocturia
- Dysuria

Obstructive symptom

- Decreased force of urination
- Urinary hesitancy
- Intermittency
- Post void dribbling
- Straining

ก่อนที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาอาการ nocturia ได้นั้น แพทย์จะต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับคำนิยามต่างๆ

ที่เกี่ยวข้องกับภาวะนี้ รวมถึง pathophysiology อย่างถูกต้องเสียก่อน เพื่อให้การวินิจฉัยได้อย่างถูกต้อง

นิยามของคำที่เกี่ยวกับอาการปัสสาวะ ในเวลากลางคืน^๑

ปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน (Nocturia)

คือ การที่ต้องตื่นขึ้นมาเพื่อปัสสาวะเนื่องจากปวดปัสสาวะอย่างน้อยหนึ่งครั้งในช่วงของการนอนหลับ และหลังจากปัสสาวะแล้วจะต้องกลับไปนอนหลับต่อ (โดยการนอนหลับนี้ให้หมายถึงช่วงเวลาที่เป็นการเข้านอนตามปกติของแต่ละบุคคล เนื่องจากบางคนอาจทำงานในช่วงกลางคืนและเข้านอนในช่วงเวลากลางวัน) โดยในนิยามไม่ได้ระบุถึงการรบกวนชีวิตประจำวัน^๑

ปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืน (Nocturnal urine volume)

คือ ปริมาณของปัสสาวะที่ผู้ป่วยตื่นมาปัสสาวะเวลากลางคืน (Nocturnal void volume) รวมกับปริมาณของปัสสาวะในครั้งแรกตอนเช้า (first morning void) เนื่องจากปัสสาวะที่ออกมาในครั้งแรกตอนเช้านั้นผลิตในช่วงเวลากลางคืน **ปริมาณความจุของกระเพาะปัสสาวะที่มากที่สุด (Maximum voided volume, MVV)**

คือ ปริมาณของปัสสาวะที่ผู้ป่วยสามารถถ่ายออกมาได้มากที่สุดหนึ่งครั้ง ภายในระยะเวลา ๒๔ ชั่วโมง

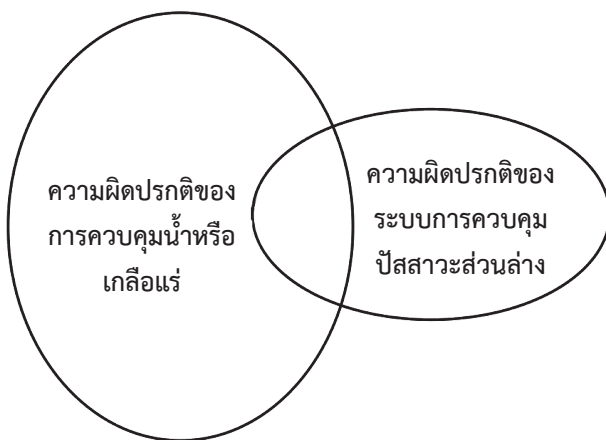
ปัสสาวะรดในเวลากลางคืน (Enuresis)

คือ การปัสสาวะรดที่นอนในขณะที่นอนหลับ ภาชนะนี้ไม่จัดเป็น nocturia เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ตื่นมาเพื่อถ่ายปัสสาวะ

ไม่รู้สึกรู้สึกตัวในขณะที่มีการถ่ายปัสสาวะออกมา จึงจัดเป็นภาวะปัสสาวะเล็ดรดหรือ urinary incontinence ชนิดหนึ่ง

โดยส่วนใหญ่คนทั่วไปจะเข้าใจว่าการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนเป็นอาการแสดงของความผิดปกติของระบบการควบคุมปัสสาวะส่วนล่าง (Lower urinary tract) แต่ในความเป็นจริงแล้วการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนส่วนใหญ่มักเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผิดปกติของระบบการควบคุมปัสสาวะส่วนล่าง โดยมักจะเป็นอาการแสดงจากผลของภาวะด้านสุขภาพ เช่น โรคหัวใจ โรคไต หรือพฤติกรรมบางอย่างของผู้ป่วย ดังนั้นจึงอาจสรุปได้โดยง่ายว่าปัสสาวะที่ออกมาในเวลากลางคืนเกิดจากปัสสาวะที่ผลิตออกมาซึ่งเป็นผลจากการควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย และความถี่ของการปัสสาวะซึ่งเป็นผลจากความสมดุลระหว่างปริมาณปัสสาวะที่ผลิตออกมาและการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งการทำงานของกระเพาะปัสสาวะที่ผิดปกตินี้ก็อาจเป็นความผิดปกติที่กระเพาะปัสสาวะโดยตรง และยังอาจเป็นไปจากพฤติกรรมของผู้ป่วย หรือสภาพจิตใจได้อีกด้วย

หน้าที่ของแพทย์ผู้ให้การรักษาคือจะต้องให้การวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุของการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนให้ได้ว่าเป็นจากระบบควบคุมสมดุลน้ำและเกลือแร่ที่ผิดปกติ หรือเป็นจากความผิดปกติของระบบการควบคุมปัสสาวะส่วนล่าง หรือมีทั้งสองอย่างในคนเดียวกัน^๑ ดังแผนภาพที่ ๑^๑



แผนภาพที่ ๑ แสดงความสัมพันธ์สาเหตุของ nocturia

(ดัดแปลงจาก Figure 1. Marcus J drake. Should nocturia not be called a lower urinary tract symptom. European urology 2015;67:289-90.)^๑

พยาธิสรีรวิทยาและสาเหตุ

การที่ผู้ป่วยจะตื่นมาปัสสาวะในเวลากลางคืนได้นั้นจะต้องมีปริมาณปัสสาวะที่ผลิตลงมาในกระเพาะปัสสาวะในปริมาณที่มากกว่าความจุของกระเพาะปัสสาวะในช่วงเวลา

นั้น จึงทำให้ผู้ป่วยรู้สึกปวดปัสสาวะจนต้องตื่นขึ้นมาเข้าห้องน้ำ ดังนั้นหากความจุของกระเพาะปัสสาวะปกติ สาเหตุของการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนก็ควรจะเกิดจากปริมาณปัสสาวะที่มีมากเกินไปกว่าความจุของกระเพาะปัสสาวะ แต่หากปริมาณ

ปัสสาวะที่ผลิตออกมาในเวลากลางคืนปรกติสาเหตุของการปัสสาวะในเวลากลางคืนก็อาจเกิดจากความจุของกระเพาะปัสสาวะที่ลดลง เราสามารถแบ่งสาเหตุของการเกิด nocturia ได้เป็น ๔ สาเหตุหลัก ได้แก่^{๕, ๑๐}

๑. ปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะลดลง (Reduce bladder capacity)^{๕, ๑๐, ๑๒}

ปริมาตรความจุที่ลดลงของกระเพาะปัสสาวะสามารถเกิดจากความผิดปกติทางด้านกายวิภาค หรือการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ ทำให้ไม่สามารถกักเก็บได้อย่างเหมาะสม ดังนั้นเมื่อปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะในเวลากลางคืน (Nocturnal bladder capacity; NBC) น้อยกว่าปริมาณของปัสสาวะที่ผลิตออกมาในเวลากลางคืน (Nocturnal urine volume; NUV) ก็จะทำให้ผู้ป่วยต้องลุกขึ้นมาปัสสาวะ ซึ่งเราสามารถพิจารณาได้จากการให้ผู้ป่วยจดบันทึกการปัสสาวะ (bladder diary) และนำมาคำนวณหาค่า nocturnal bladder capacity index (NBC index; NBCi)

$NBCi = \text{Actual number of voids} - \text{Predicted number of voids}$

*Actual number of voids คือ จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยต้องตื่นมาเพื่อปัสสาวะและกลับไปนอนหลับต่อ

$\text{Predicted number of voids} = Ni - 1$

$Ni \text{ (Nocturia index)} = \text{NUV/MV}$

(* NBCi > 0 หมายถึง ผู้ป่วยมีปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะในเวลากลางคืนน้อยกว่า MV)

(* ถ้า Ni > 1 หมายถึง ปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืน (Nocturnal urine volume; NUV)

มากกว่าความจุของกระเพาะปัสสาวะ (Bladder capacity) ทำให้ผู้ป่วยต้องตื่นมาเพื่อปัสสาวะ ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้อาจเป็นได้จากหลายกรณี เช่น ผู้ป่วยที่มี bladder outlet obstruction จากต่อมลูกหมากโต ทำให้ไม่สามารถปัสสาวะได้หมด จึงมีปริมาณปัสสาวะที่ตกค้างอยู่ ทำให้มีที่ว่างสำหรับรับปัสสาวะครั้งต่อไปลดลง กระเพาะปัสสาวะมีแนวโน้มที่จะมีการบีบตัวมากเกินไป (detrusor overactivity) โรคปวดกระเพาะปัสสาวะเรื้อรัง ซึ่งจะมีอาการปวดมากขึ้นเวลากลับปัสสาวะ (bladder pain syndrome) สุขนิสัยการขับถ่ายปัสสาวะที่ผิดปกติมาแต่เด็ก (learned voiding dysfunction) ยาบางชนิด เช่น cyclophosphamide beta-blocker โรคนี้้วนในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง หรือการมีก้อนในอุ้งเชิงกราน หรือในช่องท้องไปกดเบียดกระเพาะปัสสาวะ เช่น myoma uteri เป็นต้น

๒. การผลิตปัสสาวะออกมาในช่วงเวลากลางคืนมาก (Nocturnal polyuria; NP)^{๕, ๑๐, ๑๒, ๑๓, ๑๔}

Nocturnal polyuria คือ การมีปริมาณปัสสาวะเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal urine volume; NUV) จากการศึกษพบว่าในภาวะปรกติปริมาณปัสสาวะในช่วงเวลากลางคืนมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล และจะพบได้มากขึ้นตามอายุ โดยผู้ที่มีช่วงอายุระหว่าง ๒๑ ถึง ๓๕ ปี จะมีปริมาณปัสสาวะในช่วงเวลากลางคืนโดยเฉลี่ยร้อยละ ๑๔ ± ๔ ของปริมาณปัสสาวะทั้งวัน และในผู้ที่อายุมากกว่า ๓๕ ปี จะมีปริมาณปัสสาวะในช่วงเวลากลางคืนโดยเฉลี่ย ๓๕ ± ๑๕ ของปริมาณปัสสาวะทั้งวัน ดังนั้นค่าจำกัดความของ nocturnal polyuria จึงหมายถึงสัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ ๒๐ - ๓๓ ของปริมาณปัสสาวะทั้งหมดใน ๒๔ ชั่วโมง (มากกว่าร้อยละ ๒๐ ในผู้ที่อายุน้อย และมากกว่าร้อยละ ๓๓ ในผู้ที่มีอายุมากกว่า ๖๕ ปี ส่วนบุคคลที่อยู่ในช่วงวัยกลางคนสัดส่วนจะพบได้ในช่วงระหว่างร้อยละ ๒๐ ถึง ๓๓) สัดส่วนนี้เราจะเรียกว่า nocturnal polyuria index (NPi) ซึ่งสามารถคำนวณได้จากกรจกฉบับที่ทำการปัสสาวะ ดังนี้

$NPi = \text{NUV/TUV}$

(*TUV (total urine volume) คือ ปริมาณปัสสาวะทั้งหมดใน ๒๔ ชั่วโมง)

(*ถ้า NPi > 0.20 - 0.33 หมายถึง ผู้ป่วยมี nocturnal polyuria)

นอกจาก NPi จะขึ้นกับปริมาณปัสสาวะแล้ว ยังขึ้นกับระยะเวลาการนอนหลับของผู้ป่วยอีกด้วย ซึ่งระยะเวลาในการนอนหลับที่เหมาะสมในการนำมาคิดนั้น ไม่ควรเกิน ๘ ชั่วโมง

Nocturnal polyuria เป็นหนึ่งในสาเหตุของการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้สูงอายุ เนื่องจากผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะการผลิตฮอร์โมน arginine vasopressin ภายในร่างกายบกพร่อง ซึ่งในภาวะปรกติฮอร์โมนชนิดนี้มีหน้าที่เกี่ยวกับการดูดกลับน้ำเข้าสู่ร่างกายที่ไต เมื่อมีการพร่องฮอร์โมนชนิดนี้ ร่างกายจึงดูดกลับน้ำได้ลดลง จึงทำให้น้ำถูกขับออกมาเป็นปัสสาวะมากกว่าปรกติ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ obstructive sleep apnea (OSA) สามารถทำให้เกิดภาวะ nocturnal polyuria ได้ โดยได้มีการอธิบายทฤษฎีการเกิดไว้ดังนี้ (๑) จากการที่มีทางเดินหายใจอุดกั้น ทำให้เกิด negative pressure ขึ้นในช่องอก ส่งผลให้มีการกลับที่ right atrium มากขึ้น จึงทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่ง ANP (atrial natriuretic peptide) ออกมา

ซึ่ง ANP นี้ทำให้ร่างกายมีการตอบสนองโดยการขับน้ำและโซเดียมออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น (๒) จากการที่ผู้ป่วย OSA มีภาวะ hypoxia เป็นช่วงๆ ส่งผลให้เกิด pulmonary vasoconstriction และมีการเพิ่มขึ้นของ right atrial transmural pressure และทำให้เกิดการกระตุ้นหลัง ANP ออกมา^{๑๔}

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ congestive heart failure ก็สามารถทำให้เกิดการหลั่งของ ANP ออกมามากขึ้นเช่นกัน อีกสาเหตุหนึ่งของภาวะ nocturnal polyuria คือ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ peripheral edema จากการที่ fluid เข้าไปอยู่บริเวณ third space ในช่วงเวลากลางคืน เมื่อผู้ป่วยนอนหลับร่างกายทุกส่วนอยู่ในระนาบเดียวกัน จะทำให้ fluid เกิดการ shift เข้ามาอยู่ในหลอดเลือดและขับออกมาเป็นปัสสาวะ ปัจจัยอย่างอื่นได้แก่ ยา เช่น ยาขับปัสสาวะ การดื่มน้ำในช่วงก่อนนอน หรือตื่นมาดื่มน้ำในเวลากลางคืน ล้วนเป็นสาเหตุทำให้เกิด nocturnal polyuria ได้

๓. ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก (Global polyuria)^{๕, ๑๐, ๑๒, ๑๖}

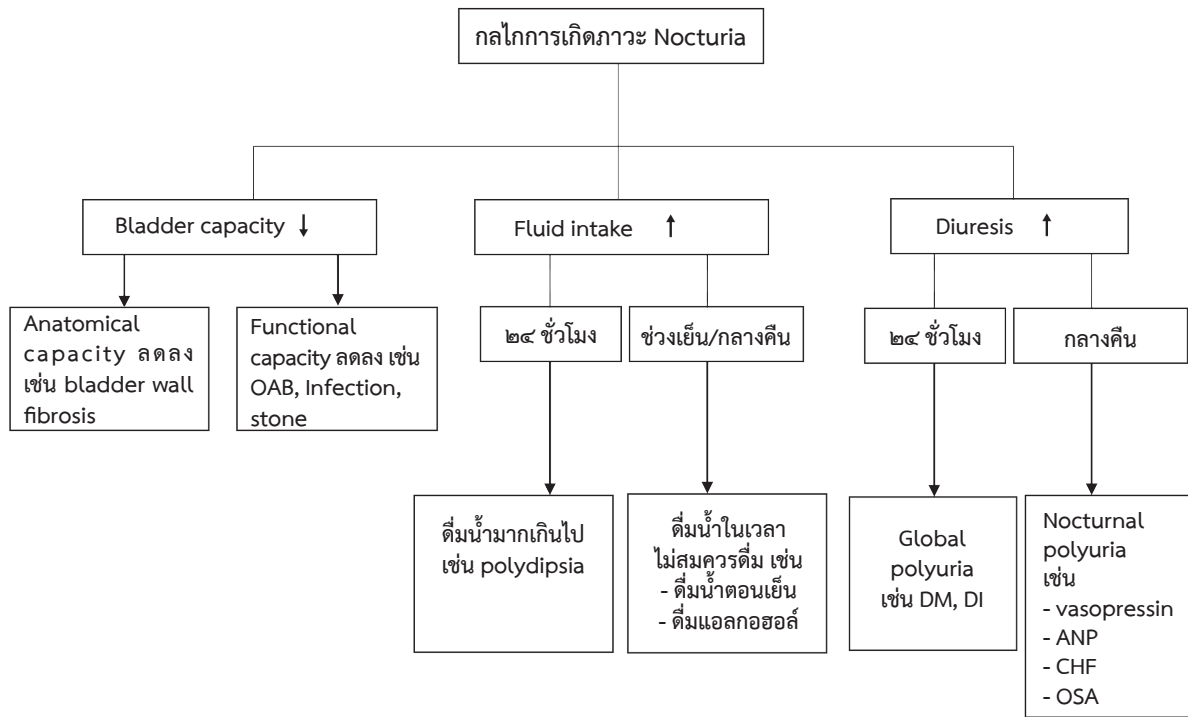
คือ การมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า ๔๐ มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม (cc/kg) ใน ๒๔ ชั่วโมง สามารถพบได้ในผู้ที่ เป็นโรค diabetes mellitus, diabetes insipidus, primary polydipsia, การดื่มน้ำปริมาณมาก, hypercalcemia, ยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ ยากลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

๔. ปัญหาจากการนอนหลับ^{๕, ๑๐, ๑๒}

ผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับ primary และ secondary sleep disturbance เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยตื่นขึ้นมาหลายครั้งต่อคืน และเมื่อตื่นขึ้นมาผู้ป่วยก็จะลุกไปปัสสาวะ แต่ไม่ได้ตื่นเพราะปวดปัสสาวะ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ระยะเวลาในการนอนหลับแต่ละช่วงจะส่งผลถึงจำนวนครั้งที่ปัสสาวะ และยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ depressive symptom ส่งผลให้เกิดภาวะ nocturia มากขึ้น^{๑๗}

ตารางที่ ๒ แสดงสรุปการแยกสาเหตุของภาวะ nocturia สี่ประเภท^{๕, ๑๐, ๑๒}

สาเหตุ	ภาวะต่างๆ ที่ทำให้เกิด
ความจุของกระเพาะปัสสาวะลดลง (Reduce bladder capacity)	Overactive bladder Bladder calculi, Ureteral calculi Cystitis Bladder cancer, Prostate cancer, Urethral cancer Neurogenic bladder Pharmacologic เช่น ketamine, cyclophosphamide Voiding dysfunction Prostatic obstruction Anxiety disorder
ปัญหาเกี่ยวกับการผลิตปัสสาวะออกมาในเวลากลางคืนมาก (Nocturnal polyuria) คือ มีปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืนมากกว่าร้อยละ ๒๐ ของปริมาณปัสสาวะทั้งวัน (มากกว่าร้อยละ ๓๓ ในผู้ที่มีอายุมากกว่า ๖๕ ปี)	การดื่มน้ำในช่วงก่อนเข้านอนและช่วงกลางคืน Alcohol consumption Decrease endogenous vasopressin Peripheral edema Obstructive sleep apnea Diabetes mellitus Congestive heart failure Medication เช่น diuretics, steroid
ปัญหาเกี่ยวกับการผลิตปัสสาวะในแต่ละวันมาก (Global (24 hours) polyuria) Urine > 40 cc/kg/day	การดื่มน้ำมาก Diabetes insipidus Diabetes mellitus Medications เช่น diuretic, SSRI, calcium channel blocker Anxiety, Depression Poor sleep habits Restless legs syndrome
ปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับ	



แผนภาพที่ ๒ สรุปการแนวทางการ approach ภาวะ nocturia (ดัดแปลงจาก Figure 1. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TR, Berges R. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. World J Urol 2014;32:1109-17.)^{๑๐}

แนวทางการตรวจเพื่อการวินิจฉัย^{๑๑, ๑๒}

๑. การจดบันทึกการปัสสาวะ (Bladder diary or frequency-volume chart)^{๑๑}

โดยทั่วไปแล้วประวัติเกี่ยวกับปัญหาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนที่ได้จากผู้ป่วยจะค่อนข้างมีข้อจำกัดในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนครั้ง ลักษณะการปัสสาวะ และปริมาณของปัสสาวะในช่วงกลางคืน ดังนั้นสิ่งที่จะให้ข้อมูลแก่แพทย์ที่ทำการรักษาได้ดีที่สุดคือ การให้ผู้ป่วยทำการจดบันทึกการปัสสาวะ (bladder diary) การจดบันทึกการปัสสาวะคือ การให้ผู้ผู้ป่วยบันทึกจำนวนครั้งที่ทานน้ำและปริมาณน้ำที่ทานในแต่ละช่วงเวลา ร่วมกับบันทึกจำนวนครั้งและปริมาณปัสสาวะที่ปัสสาวะออกมาในแต่ละช่วงเวลา เพื่อจะได้ทราบข้อมูลที่แท้จริงของผู้ป่วย มาประกอบการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการปัสสาวะมากในเวลากลางคืน และนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

๒. การซักประวัติ เกี่ยวกับอาการ Lower urinary tract symptoms (LUTS) อื่นๆ ที่อาจมีร่วมได้ เพื่อวินิจฉัยแยกสาเหตุของการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน ร่วมกับ

การตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม เช่น การตรวจ urine analysis เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อเอกซเรย์ KUB film เพื่อตรวจหาหินในทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น และอาจพิจารณาให้ผู้ผู้ป่วยทำแบบสอบถามเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะ LUTS เช่น The international Prostate Symptom Score (IPSS score)

๓. การซักประวัติเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในขณะที่มีอาการ เนื่องจากยาบางชนิดอาจมีผลข้างเคียงทำให้เกิดการปัสสาวะมากในเวลากลางคืนได้ เช่น ยาขับปัสสาวะ

๔. การซักประวัติ และตรวจร่างกายเพื่อหาโรคที่อาจเป็นสาเหตุของการปัสสาวะมากในเวลากลางคืนได้ เช่น neurologic disease, cardiac disease, psychiatric problems

๕. ซักประวัติเกี่ยวกับการดื่มน้ำ และการดื่มแอลกอฮอล์

๖. ซักประวัติเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการปัสสาวะในเวลากลางคืน ทั้งนี้อาจให้ผู้ผู้ป่วยทำแบบสอบถามเพื่อประเมินระดับคุณภาพชีวิตได้

๗. การประเมินเกี่ยวกับการนอนหลับ ทั้งในเรื่องของคุณภาพการนอนหลับ และระยะเวลาการนอนหลับ เพื่อวินิจฉัยแยกสาเหตุที่อาจเป็นจาก sleep disorder

๘. การส่งตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสมตามแต่ละ mechanism ของ nocturia

Reduce bladder capacity: โดยเน้นการหาความผิดปกติที่กระเพาะปัสสาวะ และต่อมลูกหมาก

- urinalysis, post void residual urine, uroflowmetry, urethra-cystoscopy, urodynamic study

Polydipsia

- ตรวจสอบชนิด ปริมาณ และเวลาในการรับประทานน้ำ
- ตรวจหา diabetes mellitus และ diabetes insipidus

Global polyuria

- ตรวจหา diabetes mellitus เช่น fasting blood sugar

- ตรวจหา diabetes insipidus

- ตรวจหาภาวะ primary polydipsia

- ตรวจวัดระดับ serum calcium

Nocturnal polyuria

- ตรวจหาภาวะ impaired vasopressin secretion เช่น จากร่างกายผิดปกติหรือจากยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ
- ตรวจ peripheral edema, ภาวะ congestive heart failure, obstructive sleep apnea

แนวทางการรักษา (Management)^๕

สิ่งที่กล่าวข้างต้นว่าการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนจะส่งผลต่อคุณภาพชีวิต และสุขภาพผู้ป่วยได้มากเมื่อผู้ป่วยต้องตื่นขึ้นมาเพื่อปัสสาวะ มากกว่าสองครั้งขึ้นไป หรือมีช่วงเวลาก่อนนอนหลับน้อยกว่าสี่ชั่วโมง ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาคือ เพื่อให้ผู้ป่วยตื่นมาปัสสาวะน้อยกว่าสองครั้ง มีช่วงการนอนหลับมากกว่าสี่ชั่วโมง หรืออยู่ในระดับที่ผู้ป่วยพึงพอใจและมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดเท่าที่จะทำได้ สาเหตุของการเกิดภาวะปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนมีหลายอย่าง ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงขึ้นอยู่กับสาเหตุต่างๆ เช่น หากผู้ป่วยมีสาเหตุมาจากภาวะ obstructive sleep apnea จึงเป็นไปได้เลยที่จะสามารถรักษาได้ด้วยยารักษาโรคต่อมลูกหมาก^{๑๐, ๑๒}

๑. Conservative therapy และการรักษาโดยการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม^{๕, ๑๐, ๑๒}

การรักษาเป็นการรักษาเบื้องต้น ที่มีการศึกษาแล้วว่าได้ประโยชน์ไม่ว่าผู้ป่วย nocturia จะมีสาเหตุมาจากอะไรก็ตาม ราคาถูก และง่ายต่อการปฏิบัติ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายจึงควรเริ่มการรักษาด้วยเป็นเบื้องต้น^๕ การรักษาด้วยวิธีนี้ได้แก่ การจำกัดปริมาณน้ำที่ดื่มในช่วงระยะเวลา ๒ - ๓ ชั่วโมงก่อนเข้านอน หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์และคาเฟอีนในช่วงเย็น ปัสสาวะก่อนเข้านอน ให้หมั่นยกขาสูงในผู้ที่มีขาบวม น้ำ ออกกำลังกายเบาๆ และพยายามรักษาวงศาองศาในท้องนอนให้อบอุ่น ไม่เย็นเกินไป พบว่าผู้ป่วยจำนวนมากกว่าร้อยละ ๕๐ ที่อาการดีขึ้นหลังจากปฏิบัติตามแนวทางการรักษา^๕

๒. Medications nocturia current level of evidence $\alpha 1$ - blocker และ 5α -reductase inhibitor^{๑๐}

จากการศึกษาพบว่าทำให้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับ LUTS และ Benign prostatic obstruction ซึ่งมีภาวะ nocturia อยู่ด้วยนั้น ผลสำเร็จในการแก้ปัญหามาภาวะ nocturia ยังค่อนข้างต่ำ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้ทำการแยกสาเหตุของภาวะ nocturia ก่อนว่าเกิดจากอะไร ซึ่งหากเป็นจาก nocturnal polyuria หรือ overactive bladder การให้ยากลุ่มนี้ก็ไม่สามารถรักษาได้^{๑๒} แต่อาจพิจารณาให้ $\alpha 1$ - blocker ในรายที่มีอาการ nocturia ร่วมกับอาการ lower urinary tract symptoms อื่นๆ และมีภาวะต่อมลูกหมากโต โดยสามารถให้ร่วมกับ 5α -reductase inhibitor หากมีข้อบ่งชี้ตามการรักษาภาวะต่อมลูกหมากโต^{๑๐}

Antimuscarinics^{๑๐}

มีข้อมูลการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับผลสำเร็จของยากลุ่มนี้ในการรักษา nocturia ด้วยเหตุผลเดียวกันกับยาในกลุ่มของ $\alpha 1$ - blocker และ 5α -reductase inhibitor^{๑๒} แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าสามารถลดจำนวนครั้งของ nocturia ได้ ทำให้อาการของ nocturia ที่เกิดจาก overactive bladder ดีขึ้น แต่ไม่สามารถรักษาภาวะ nocturia ที่เกิดจาก nocturnal polyuria ได้ จึงแนะนำให้พิจารณาใช้ยาชนิดนี้ในผู้ที่มีภาวะ nocturia ที่เกิดจาก overactive bladder แต่ไม่ควรใช้ในผู้ที่เกิดจาก nocturnal polyuria หรือไม่มีอาการ urgency เวลาปวดปัสสาวะร่วมด้วย^๕

Anti-inflammatory drugs

ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษา nocturia ยังไม่เพียงพอต่อการสนับสนุนการใช้ยากลุ่มนี้เพื่อการรักษาได้^{๕, ๑๒}

ยานอนหลับ และ Melatonin

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยานอนหลับไม่ได้แก้ไขภาวะ nocturia แต่ช่วยให้นอนหลับต่อง่ายขึ้นหลังจากลุกมาปัสสาวะ แต่อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา ส่วน melatonin นั้นไม่มีผลต่อการผลิตปัสสาวะของร่างกาย แต่ผลจากการศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของ melatonin ยังให้ข้อมูลแตกต่างกัน ในบางการศึกษาไม่สนับสนุนให้ใช้ melatonin เพื่อรักษาภาวะ nocturia^{๑๒} แต่บางการศึกษาแนะนำให้พิจารณาใช้ได้เนื่องจากช่วยลดจำนวนครั้งของการปัสสาวะในเวลากลางคืน nocturia current level of evidence^๕

Desmopressin^{๕, ๑๐, ๑๒, ๑๓}

เป็นยาที่ถูกผลิตขึ้นให้มีลักษณะคล้ายกับฮอร์โมน vasopressin ในมนุษย์ ซึ่งจะไปออกฤทธิ์ที่ V2 receptor ซึ่งอยู่ที่ distal collecting tubules ช่วยในการดูดน้ำกลับเข้าสู่ร่างกาย จากผลของหลายการศึกษาพบว่าได้ประสิทธิผลในการรักษาภาวะ nocturnal polyuria จึงแนะนำให้ใช้ desmopressin เพื่อรักษาภาวะ nocturnal polyuria ยาชนิดนี้สามารถบริหารได้ทั้งแบบพ่นจมูก และรับประทาน อย่างไรก็ตาม desmopressin มีผลข้างเคียงที่สำคัญมากคือภาวะ hyponatremia ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดในผู้ชายอายุมากกว่า ๖๕ ปี และมักจะไม่ได้แสดงอาการ ดังนั้น จึงแนะนำให้เฝ้าระวังระดับของ serum sodium หลังจากบริหารยา ๓ วัน

Diuretic^{๕, ๑๐, ๑๒}

มีการศึกษาพบว่าอาจพิจารณาให้ furosemide ในผู้ป่วยที่มีภาวะ nocturnal polyuria ได้ โดยให้ทานยา ๖ ชั่วโมงก่อนเข้านอน พบว่าทำให้ภาวะ nocturia ดีขึ้น

ตารางที่ ๓ สรุปชื่อยาและวิธีใช้ยาที่ถูกนำมาใช้เพื่อการรักษาภาวะ nocturia ตามแต่ละ mechanism

(ดัดแปลงจาก Table 78-4 Weiss JP, Marshall SD. Nocturia. In Wein AJ, editor. Campbell Walsh Urology. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc; 2016. p.1821-35.)^{๑๐}

ชื่อยา	ขนาดและวิธีใช้ยา	ข้อควรระวังในการใช้ยา
Nocturnal polyuria		
Furosemide	40 mg PO ก่อนเข้านอน ๖ ชั่วโมง	Hypovolemia, Hypokalemia
Desmopressin	0.1 mg PO ก่อนนอน	Hyponatremia
Decrease bladder capacity		
Tamsulosin	0.4 mg PO hs	Dizziness, Asthenia, Rhinitis
Finasteride	5 mg PO OD	Decrease libido, Impotence
Solifenacin	5 - 10 mg/day PO	Urinary retention, Gastric retention, Uncontrolled narrow-angle glaucoma, QT-prolongation
Tolterodine	2 - 4 mg/day PO	Urinary retention, Gastric retention, Uncontrolled narrow-angle glaucoma, QT-prolongation
Trospium chloride	20 mg PO bid 20 mg PO hs ในผู้ที่มีอายุมากกว่า ๗๕ ปี	Urinary retention, Gastric retention, Uncontrolled narrow-angle glaucoma, QT-prolongation
Doxazosin	4 mg/day PO	Dizziness, Orthostatic hypotension
Mirabegron	25 - 50 mg/day PO	Hypertension, Urinary retention

๓. การผ่าตัด^{๕,๑๒}

จากการศึกษาในปัจจุบัน ยังไม่พบว่ามีข้อบ่งชี้ในการรักษา nocturia ด้วยการผ่าตัด^๕ แต่หากเป็นภาวะ nocturia ที่สัมพันธ์กับ bladder outlet obstruction และมีอาการ lower urinary tract symptom ที่เด่นทาง voiding symptom และให้การรักษาด้วยยาแล้ว อาการ bladder outlet obstruction ไม่ดีขึ้น พบว่าการทำผ่าตัดโรคต่อมลูกหมากโตด้วยวิธี transurethral resection of prostate (TURP) สามารถลดจำนวนครั้งของการปัสสาวะในเวลากลางคืนได้ด้วย แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดนี้ก็เพื่อรักษาภาวะ bladder outlet obstruction เป็นหลัก ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ nocturia เป็นอาการเด่น ดังนั้นหลังการผ่าตัด ภาวะ nocturia อาจไม่หายได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะ nocturia นี้ อาจไม่ได้เป็นสาเหตุจากต่อมลูกหมากโต

๔. Continuous positive airway pressure (CPAP)

จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีปัญหา nocturnal polyuria จากภาวะ obstructive sleep apnea syndrome จำนวนครั้งและปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืนลดลง^{๑๑}

แนวทางการให้การรักษาตามแต่ละ mechanism ที่เป็นสาเหตุของ nocturia^{๑๐}

Decrease anatomical capacity

- antimuscarinic, botulinum toxin, bladder augmentation

Decrease functional capacity

- Detrusor overactivity: antimuscarinic, botulinum toxin

- LUTS/BPH: α blocker, 5 α -reductase inhibitor

- Infection: antibiotic

Drink too much fluid

- Decrease fluid intake

Wrong time of fluid intake

- Change time of intake (> 2 hours before sleep), avoid alcohol

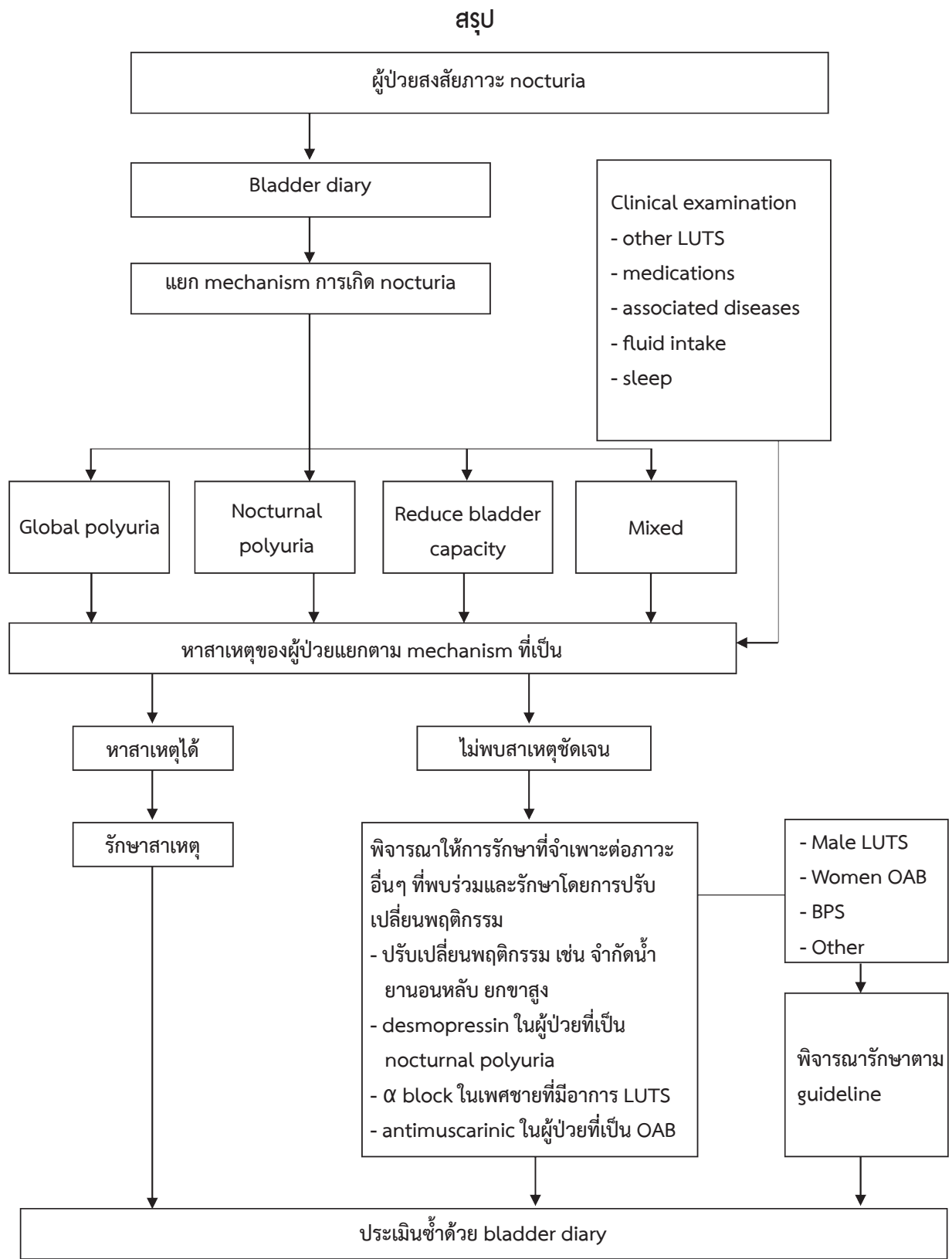
Global polyuria

- Treat diabetes mellitus, diabetes insipidus, reduce fluid intake

Nocturnal polyuria

- Vasopressin replacement

- Treat congestive heart failure, obstructive sleep apnea, chronic venous insufficiency, change time of diuretics use



แผนภาพที่ ๓ แสดงสรุปแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย nocturia^{๑๖}

(ดัดแปลงจาก Figure 3. Cornu JN, Abrams P, Chapple CR, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC, et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2012;62:877-90.)

เอกสารอ้างอิง

๑. Fitzgerald MP, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB. The Association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: Results from the BACH survey. *J Urol* 2007;177:1385-9.
๒. Lentz ML, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586-92.
๓. Bliwise DL, Holm-Larsen T, Goble S, Nørgaard JP. Short time to first void is associated with lower whole-night sleep quality in nocturia patients. *J Clin Sleep Med* 2015;11:53-5.
๔. Parsons JK, Mougey J, Lambert L, Wilt TJ, Fink HA, Garzotto M, et al. Lower urinary tract symptoms increase the risk of falls in older men. *BJU Int* 2009;104:63-8.
๕. Marshall SD, Raskolnikov D, Blanker MH, Hashim H, Kupelian V, Tikkinen KA, et al. Nocturia: Current levels of evidence and recommendations from the international consultation on male lower urinary tract symptoms. *Urology* 2015;85:1291-9.
๖. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, VAN CE. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1044-9.
๗. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 2008;31:635-43.
๘. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient history, physical examination, and urinalysis. In Wein AJ, editor. *Campbell Walsh Urology*. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc; 2016. p.1-25.
๙. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
๑๐. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TR, Berges R. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014;32:1109-17.
๑๑. Marcus J drake. Should nocturia not be called a lower urinary tract symptom. *European urology* 2015;67:289-90.
๑๒. Cornu JN, Abrams P, Chapple CR, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC, et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62:877-90.
๑๓. Goessaert AS, Krott L, Hoebeke P, Vande Walle J, Everaert K. Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria. *Eur Urol* 2015;67:283-8.
๑๔. Hofmeester I, Kollen BJ, Steffens MG, Bosch JL, Drake MJ, Weiss JP, et al. The association between nocturia and nocturnal polyuria in clinical and epidemiological studies: a systematic review and meta-analyses. *J Urol* 2014;191:1028-33.
๑๕. Niimi A, Suzuki M, Yamaguchi Y, Ishii M, Fujimura T, Nakagawa T, et al. Sleep apnea and circadian extracellular fluid change as independent factors for nocturnal polyuria. *J Urol* 2016;196:1183-9.
๑๖. Madhu C, Coyne K, Hashim H, Chapple C, Milsom I, Kopp Z. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract* 2015;69:1508-16.

๑๗. Häkkinen JT, Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Auvinen A, Hakama M. Depressive symptoms increase the incidence of nocturia: tampere aging male urologic study (TAMUS). *J Urol* 2008;179:1897-901.
๑๘. Yap TL, Cromwell DA, Brown C, van der Meulen J, Emberton M. The relationship between objective frequency-volume chart data and the I-PSS in men with lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2007;52:811-8.
๑๙. van Kerrebroeck P, Hashim H, Holm-Larsen T, Robinson D, Stanley N. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia. *Int J Clin Pract* 2010;64:807-16.
๒๐. Weiss JP, Marshall SD. Nocturia. In Wein AJ, editor. *Campbell Walsh Urology*. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc; 2016. p. 1821-35.
๒๑. Miyauchi Y, Okazoe H, Okujyo M, Inada F, Kakehi T, Kikuchi H, et al. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 2015;85:333-6.

Abstract

Diagnosis and management of nocturia

Valeerat Swatesutipun

Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Thammasat University

Nocturia affects people of different ages, races, and genders all over the world. The prevalence of nocturia in both men and women increases with age. Nocturia mostly affects the quality of life than other lower urinary tract symptom because nocturia impairs sleep efficiency and is associated with increased morbidity and mortality. Nocturia may be divided into the following 4 causative categories: reduce bladder capacity, global polyuria, nocturnal polyuria, and sleep disorder. For the clinical assessment, a voiding diary is the single most useful tool in evaluating and classifying the cause of nocturia and a thorough evaluation of nocturia should include a complete history, physical examination, and investigation. Life style advice is often given as a first-line option. These measures include fluid restrictions both restrict volume and avoidance of caffeinated beverages and alcohol. Treating nocturia should focus on the causative categories. Nocturia occurs more often as a consequence of process unrelated to lower urinary tract dysfunction. Health care professionals need to consider all medical aspect to isolated the causes of nocturia for the diagnosis and optimal treatments to improve the quality of life of the patients.

Key words: Nocturia, Cause, Pathophysiology, Diagnosis, Treatment